

Monodosis

LA CICLOSPORINA EMERGE COMO UNA OPCIÓN PROMETEDORA EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Ante las desfavorables –y, en parte, desesperanzadoras– conclusiones reveladas por el ensayo clínico SOLIDARIDAD de la Organización Mundial de la Salud (que se comentarán más adelante), la ciclosporina (o ciclosporina A) ha sido una de las últimas alternativas que se han planteado como eficaces para reducir la mortalidad por COVID-19. Hasta ahora, solo dexametasona ha demostrado una eficacia significativa en este sentido.

Este fármaco, un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos con importantes propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, es ampliamente conocido y empleado desde los años 80 del siglo pasado para la prevención del rechazo de órganos trasplantados, especialmente en trasplantes alogénicos de riñón, de corazón, de pulmón, de hígado y de páncreas; también se usa en el trasplante alogénico de médula ósea, para prevenir y tratar la “enfermedad de injerto frente a huésped”, o frente a diversas enfermedades de naturaleza autoinmune (uveítis, psoriasis vulgar, artritis reumatoide o dermatitis atópica), por lo general en casos graves y/o cuando otros tratamientos previos son ineficaces. Mediante su unión a la proteína citosólica ciclofilina de los linfocitos inmunocompetentes, es capaz de inhibir la calcineurina, la cual es responsable, en condiciones normales, de activar la transcripción de la IL-2. Así, se ha descrito que la ciclosporina ejerce su efecto farmacológico a través de la disminución de la respuesta inmunitaria celular, la inhibición de la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras (Th), la

supresión de la producción y liberación de citocinas proinflamatorias (sobre todo, la IL-2) y la reducción de la actividad de los linfocitos T efectores; además, se sabe que aumenta la liberación de citocinas antiinflamatorias. A diferencia de los agentes citostáticos, no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Recientemente se han divulgado los resultados de un estudio retrospectivo observacional con datos clínicos de 607 pacientes (mediana de edad 69 años, 65% hombres) hospitalizados con confirmación epidemiológica o microbiológica de COVID-19 grave en el Hospital Universitario Quirónsalud Madrid durante los meses de marzo y abril de 2020. Las comorbilidades más comunes en esa cohorte fueron hipertensión (47%), diabetes (16%) y enfermedades crónicas cardiovasculares (23%) y respiratorias (19%), y 141 pacientes (23,2%) murieron. El análisis por regresión logística multivariada puso de manifiesto que el riesgo de muerte aumentaba con una mayor edad (razón de probabilidades u *odds ratio* – OR= 1,15; IC_{95%} 1,11-1,2), el tratamiento con tocilizumab (OR= 2,4; IC_{95%} 1,13-5,11), niveles de proteína C reactiva al ingreso (OR= 1,07 por cada 10 mg/ml; IC_{95%} 1,04-1,10), niveles de dímero-d > 2,5 µg/ml (OR= 1,99; IC_{95%} 1,03-3,86) y la coexistencia de diabetes mellitus (OR= 2,61; IC_{95%} 1,19-5,73). De manera interesante, entre los tratamientos empleados a nivel intrahospitalario para el abordaje de la COVID-19 (tocilizumab, glucocorticoides, lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y ciclosporina), solo la ciclosporina se asoció con una significativa reducción en la mortalidad, de casi el 80% (OR= 0,24; IC_{95%} 0,12-0,46; p < 0,001).

Estos resultados sugieren que, en la práctica clínica real, la inhibición de la señalización mediada por la calcineu-

rina (la ruta del factor NF-κB) puede reducir la fase hiperinflamatoria de la COVID-19. Si bien la evidencia que aportan es de calidad limitada, por tratarse de un estudio observacional y unicéntrico, y teniendo en cuenta que por ahora no puede recomendarse su uso en el tratamiento sistemático –o en la profilaxis– de la infección por SARS-CoV-2, los ensayos clínicos que actualmente se están desarrollando con ciclosporina en todo el mundo (en España, hay 3 autorizados y en marcha en estos momentos) permitirán esclarecer en un futuro próximo el valor terapéutico de ciclosporina.

Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020; DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100591.

UN PASO MÁS HACIA LA APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE CRISPR

La tecnología CRISPR ha estado el pasado mes de octubre en el candelero de la ciencia por la concesión del Premio Nobel de Química a las científicas Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, las primeras en adaptar esta herramienta en la edición genética. De modo resumido, se designa con las siglas CRISPR (del inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, esto es, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) a las familias de secuencias de ADN presentes en las bacterias procariontas que contienen secuencias de material genético de virus que previamente han infectado a dichas bacterias; esas

secuencias son usadas por las bacterias para detectar y destruir el ADN viral ante nuevos ataques de virus similares, defendiéndose eficazmente frente a ellos. Conviene recordar que el descubrimiento de estas secuencias, que después ha permitido estudiar en mayor medida la técnica y sus diferentes aplicaciones, fue realizado por el investigador español Francis Mojica al estudiar varias especies de bacterias de las salinas de Santa Pola (Alicante).

En el avance hacia la potencial aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 en la edición genética para el abordaje terapéutico del cáncer y otras enfermedades hereditarias, cabe destacar un estudio llevado a cabo por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) de España y que ha sido recientemente divulgado. Los autores han estudiado concretamente la aplicabilidad de la técnica en líneas celulares y modelos de ratón con sarcoma de Ewing y leucemia mieloide crónica, dos tipos de neoplasias caracterizadas por la presencia de oncogenes de fusión; éstos son resultado de la unión aberrante de fragmentos de ADN que proceden de dos genes diferentes, una alteración que ocurre por azar durante el proceso de división celular y puede conferir una ventaja proliferativa (convierte a las células en tumorales), no estando presentes en las células normales, por lo que constituyen dianas terapéuticas altamente específicas.

Mediante el empleo de vectores genómicos recombinantes de adenovirus y distintos ensayos bioquímicos han conseguido demostrar que la técnica permite eliminar las células tumorales cortando los genes de fusión, concretamente dos cortes en intrones localizados a ambos extremos del gen de fusión; al intentar reparar esas roturas, la célula tumoral unirá los extremos cortados produciendo la eliminación completa del gen de fusión que se localiza en medio y, puesto que ese gen es esencial para su supervivencia, se activa automáticamente su apoptosis.

Aunque subrayan que el paso siguiente es analizar su seguridad y eficacia para conocer si puede ser trasladable a un potencial tratamiento clínico (incluyendo otros tipos de cáncer causados por genes de fusión para los que actualmente no hay terapias eficaces), los autores confirman que es la primera vez que se aplica con éxito CRISPR para la eliminación selectiva de genes de fusión en células tumorales, revelando una mayor eficacia antitumoral que los intentos previos de otros investigadores para modificar –mediante la introducción de una secuencia de ADN– el punto de unión de los genes fusionados. Se abre así una nueva puerta a la esperanza de que esta técnica pueda servir en un futuro para el desarrollo de terapias oncológicas que eliminen específicamente diversos tipos de cánceres en pacientes (sin afectar a células sanas), habida cuenta de que se estima que los genes de fusión se encuentran en hasta un 20% de todos los tumores, entre otros, de próstata, mama, pulmón o cerebrales.

Martínez-Lage M, Torres-Ruiz R, Puig-Serra P, Moreno-Gaona P, Martín MC, Moya FJ *et al.* *In vivo*. CRISPR/Cas9 targeting of fusion oncogenes for selective elimination of cancer cells. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5060. DOI: 10.1038/s41467-020-18875-x.

¿TIENE METOPROLOL PROPIEDADES CARDIOPROTECTORAS ÚNICAS?

Las principales guías de práctica clínica recomiendan la administración intravenosa de fármacos betabloqueantes de forma temprana tras el diagnóstico de infarto de miocardio. No obstante, se desconoce si todos los betabloqueantes ejercen un efecto cardioprotector similar. A fin de arrojar luz sobre el asunto, un reciente trabajo *in vivo* ha comparado experimentalmente 3 fármacos ampliamente usados en esa indicación en modelos murinos de isquemia-reperusión; los animales recibieron bien vehículo (a modo de placebo) o bien uno de los

betabloqueantes metoprolol, atenolol o propranolol a los 35 min tras la isquemia. Además, se evaluó el efecto de los fármacos sobre la infiltración neutrofílica en modelos de inflamación exacerbada.

Los resultados ponen de manifiesto que, de los fármacos investigados, solo metoprolol mejoró significativamente la lesión por isquemia (tamaño del infarto del $18,0 \pm 0,03\%$ para metoprolol vs. $35,9 \pm 0,03\%$ para el vehículo; $p < 0,01$); atenolol y propranolol no tuvieron ningún efecto sobre el tamaño de la lesión. De igual modo, la infiltración de neutrófilos en los modelos de inflamación exacerbada se atenuó significativamente solo en presencia de metoprolol, con reducciones del 60%, 50% y 70% frente al vehículo en la lesión por isquemia-reperusión del miocardio, en la peritonitis inducida por tioglicolato y en la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos, respectivamente. Los estudios de migración de neutrófilos *in vivo* e *in vitro* confirmaron la capacidad particular del metoprolol para alterar la dinámica de los neutrófilos.

Todos los efectos citados, que podrían relacionarse con los distintos cambios conformacionales del receptor adrenérgico β_1 tras la unión del fármaco (revelado por estudios *in silico*), demuestran que metoprolol presenta unas propiedades disruptivas que limitarían el daño miocárdico al limitar la inflamación posterior y la acción de los neutrófilos, demostrando también que no se trata de un efecto de clase compartido por otros betabloqueantes. De confirmarse en humanos estos hallazgos, es probable que metoprolol pase a ser la opción terapéutica preferente –de entre los betabloqueantes– en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, Lalama DV, García-Prieto J, Martínez F *et al.* Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J.* 2020; ehaa733. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa733.