

FARMACOLOGÍA

Adrián R. Krainer, genetista del Laboratorio Cold Spring Harbor (EE UU)

"Un bebé al que daban seis meses de vida pronto cumplirá 10 años gracias a la terapia ARN antisentido"

Con el fármaco desarrollado por este experto mundial en corte y empalme de ARN, un niño con atrofia muscular espinal, una enfermedad rara que ataca a las motoneuronas, ha logrado montar en triciclo y salir adelante. Adrián R. Krainer nos lo ha contado en Málaga, durante el reciente Congreso Interdisciplinar de Genética Humana.



Adrián R. Krainer en el IV Congreso Interdisciplinar de Genética Humana celebrado en Málaga. / Foto cortesía de los organizadores.



Enrique Sacristán X
27/11/2023 09:24 CEST



Su campo de investigación se ha movido desde la bioquímica hasta la genética molecular, al igual que su vida, desde su Uruguay natal hasta EE UU. Hijo y nieto de migrantes judíos desplazados desde Europa, **Adrián Robert Krainer** (Montevideo, 1958) recibió una beca para estudiar en la Universidad de Columbia, donde se licenció en Bioquímica. Después continuó su carrera en Harvard y, en 1986, llegó al Laboratorio Cold Spring Harbor, dirigido en aquel momento por James Watson, codescubridor de la estructura de doble hélice del ADN junto a Francis Crick.

Desde entonces no ha abandonado ese laboratorio situado en el estado de Nueva York, donde hoy ocupa la cátedra de la Fundación St. Giles. Su mentor fue quien llegaría ser premio Nobel, Richard J. Roberts, por sus investigaciones sobre los intrones (fragmentos no codificantes de los ácidos nucleicos) y el ***splicing* o 'corte y empalme' de ARN**. Basándose en este proceso, Krainer ha sido pionero en el desarrollo de terapias para tratar enfermedades raras como la **atrofia muscular espinal**, con las que ha obtenido galardones tan prestigiosos como el Premio Breakthrough en Ciencias de la Vida.

El científico uruguayo-estadounidense ha viajado a España para participar en el IV Congreso Interdisciplinar de Genética Humana, celebrado en Málaga entre el 15 y 17 de noviembre, donde más de 700 expertos han analizado los avances en este campo, sus aplicaciones clínicas y los retos que quedan por delante. Hemos aprovechado esta ocasión para entrevistarlo.

¿Qué es exactamente el *splicing* de ARN?

Es un proceso natural que usan la mayoría de los genes para expresar la información genética. En el núcleo de la célula, el ARNm (mensajero) inicialmente tiene la misma estructura del gen, es decir, que tiene segmentos codificantes (exones) y otros no codificantes (intrones). El *splicing* es ese proceso de corte y empalme que quita los intrones y une los exones. Así se forma el ARNm que pasa al citoplasma celular, donde se traduce para formar proteínas.

En las vacunas de ARNm contra la covid –reconocidas con el Nobel de Medicina de este año– ocurre algo parecido, pero en ese caso el ARN ya se sintetiza sin los intrones y se introduce directamente en el citoplasma, sin pasar por el núcleo. Todo el mundo sabe lo necesarias que han sido para combatir la pandemia.

Pero, en su caso, aplican el *splicing* para estudiar y tratar otras enfermedades, ¿verdad?

Sí. Nosotros investigamos el mecanismo que permite hacer este corte y empalme del ARNm con gran precisión, pero también lo que puede no estar funcionando bien en algunas enfermedades, ya sea debido a alguna mutación o porque algunos factores celulares no están en la proporción adecuada. El resultado es que surgen defectos en el *splicing* de uno o varios genes, dando lugar a enfermedades genéticas o cáncer, y nosotros desarrollamos fármacos para corregirlos.

Como el medicamento que han desarrollado para tratar la atrofia muscular espinal (AME). ¿Qué ocurre en esta enfermedad?

Es una enfermedad rara (aunque dentro de estas, una de las más frecuentes), que afecta sobre todo a pacientes infantiles, aproximadamente a 1 de cada 10.000 recién nacidos. Aprovecho para recordar que el cribado neonatal es muy importante para diagnosticar esta y otras enfermedades genéticas antes de que comiencen los síntomas.

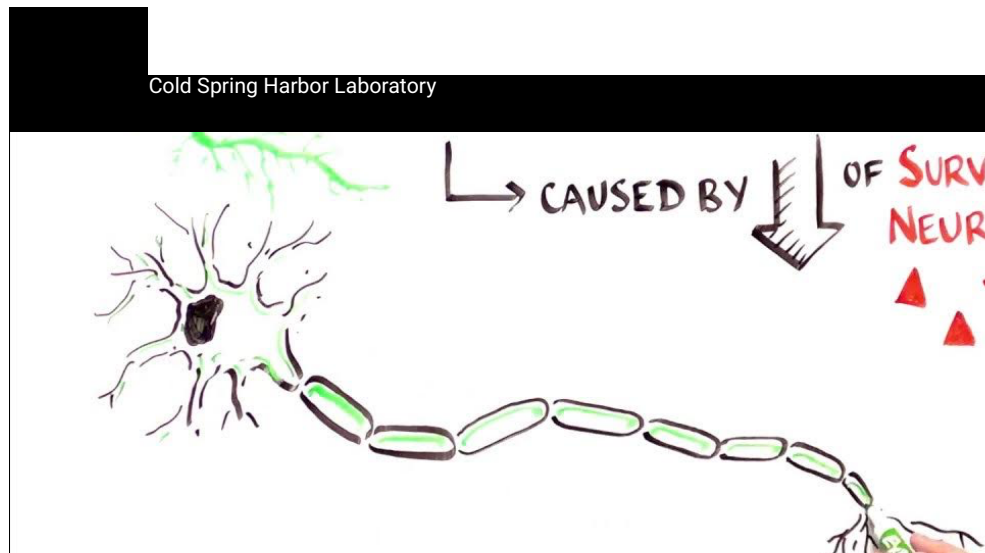
“ El cribado neonatal es muy importante para diagnosticar esta y otras enfermedades genéticas antes de que comiencen los síntomas ”



En el caso de la AME, se carece o está inactivo un gen llamado SMN1. Entonces se pasa a depender de otro, SMN2, que expresa menor cantidad de proteína funcional y deriva en una pérdida de motoneuronas en la médula espinal. Esto hace que se vayan debilitando los músculos y se atrofen. La enfermedad se suele manifestar antes de los seis meses de edad y la expectativa de vida era muy corta, para pacientes con la llamada AME tipo 1. Tan solo uno o dos años, o si los niños o niñas sobrevivían, requerían asistencial respiratoria.

¿Y cómo actúa el fármaco?

Se trata de un tipo de molécula llamada oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés). Es un ácido nucleico pequeño, con solo 18 nucleótidos, dirigido a unirse al ARNm del gen SMN2, que tiene un problema: durante el *splicing* se salta a menudo un segmento codificante (el exón 7, pasándose del 6 al 8) y la proteína resultante no es estable. Entonces, lo que logra el fármaco es cambiar ese patrón, de manera que el exón 7 se utilice con mayor eficiencia y, por tanto, produzca mayor cantidad de proteína funcional, como lo haría el SMN1 si estuviera activo.



La denominación genérica del medicamento es nusinersen y lo comercializa la farmacéutica Biogen con el nombre de Spinraza. Se aprobó en 2016 en Estados Unidos para los cuatro tipos de AME y un año después, en Europa. Actualmente hay más de 13.000 pacientes que reciben este tratamiento.

¿Cómo se aplica?

Al tratarse de una enfermedad progresiva, es importante iniciar el tratamiento cuanto antes. Así la eficacia del medicamento también es mayor. Se administra por punción lumbar directamente al líquido cefalorraquídeo, para que tenga un efecto prolongado durante varios meses en el sistema nervioso central. Inicialmente se dan más inyecciones para elevar rápidamente la concentración del fármaco, pero luego es suficiente con tres anuales. Biogen está estudiando la posibilidad dar dosis más altas y reducir su frecuencia.

Al tratarse de una enfermedad rara, supongo que será un tratamiento muy caro. ¿Cuánto cuesta?

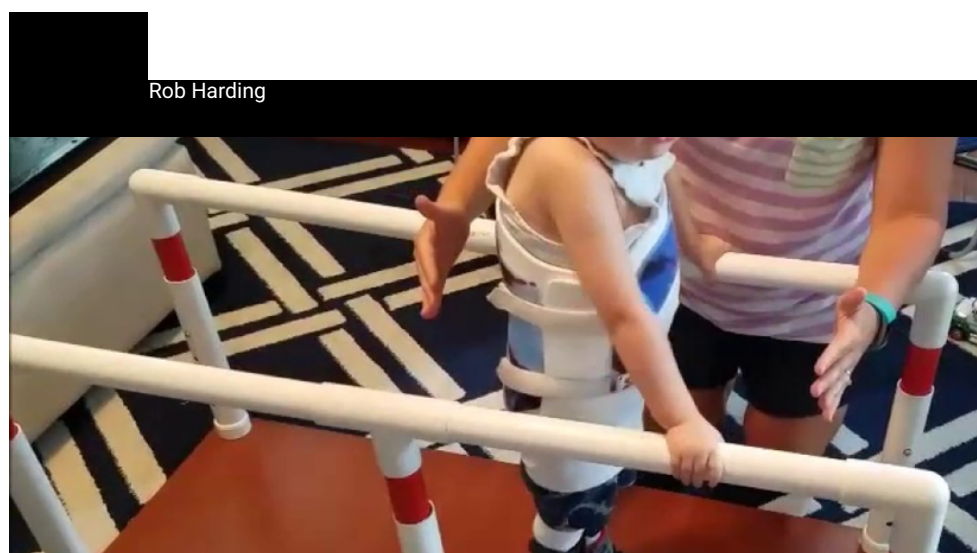
Es un tema delicado e importante. El precio de lista cuando se aprobó en EE UU era de 125.000 dólares por inyección, pero creo que se ha negociado con gobiernos de diferentes países para abaratarlo. A veces lo pagan instituciones gubernamentales; otras, las compañías de seguros. En cualquier caso, el tratamiento de enfermedades poco comunes como esta indudablemente es caro, por lo menos durante el periodo que cubren las patentes. Es el sistema para que estos desarrollos tengan interés comercial para las farmacéuticas, ya que hay pocos pacientes y no pueden vender centenas de miles o millones de dosis.



No hay que olvidar el gasto en investigación, ensayos clínicos, estudios de toxicología, seguridad, etcétera, y tampoco lo que costarían las hospitalizaciones, los cuidados del paciente discapacitado... Con los fármacos pueden tener una vida más normal, ser más productivos cuando crezcan y pagar impuestos. Son muchos factores, es un tema complicado y no soy experto en economía. Nos hemos encontrado con este problema al desarrollar fármacos ASO para enfermedades ultrarraras, donde hay solo centenares de pacientes o menos, y nos ha resultado imposible que compañías farmacéuticas se interesen.

Afortunadamente, en el caso de la atrofia muscular espinal, muchos pacientes ya se benefician del fármaco. En el congreso ha puesto el ejemplo de un niño, Cameron Harding.

Conocí al chico y su familia de Carolina del Sur. A las cinco semanas de nacer, le dieron el diagnóstico y dijeron a sus padres que había poco que hacer: viviría solo unos seis meses. Sin embargo, lograron que enseguida ingresara en un ensayo clínico de fase 2 para el medicamento nusinersen y ha continuado desde entonces. Los suelo ver casi todos los años en un congreso sobre AME y este chico ha ido progresando. Ha logrado hasta montar en triciclo y ahora en diciembre ya cumplirá 10 años, gracias a esta terapia ARN antisentido. Aún necesita una silla de ruedas, pero no motorizada, y tiene una vida bastante normal. Cameron es impresionante, muy trabajador, se esfuerza en mejorar su función motora, en la terapia, como muestran los vídeos grabados por sus padres.



Rob Harding

Rob Harding



Luego de la aprobación del fármaco, y gracias al cribado prenatal o neonatal, ya hay muchos pacientes que han podido iniciar el tratamiento a los pocos días de edad, antes de que aparezcan los síntomas de la AME y logrando un desarrollo motor normal, sin verse afectados por la enfermedad.

¿Qué otras terapias génicas estáis investigando?

Hemos probado fármacos para varias enfermedades que funcionan bien en ratones, aunque todavía no hemos hecho los ensayos clínicos. Una es la disautonomía familiar, un trastorno hereditario que afecta a los nervios. Hay muy pocos pacientes, pero tenemos perspectivas de llevar a cabo un estudio con uno de ellos el año que viene, en la Universidad de Nueva York, una vez que tengamos el permiso de la FDA. Otra es el glioma difuso intrínseco de tronco, un cáncer cerebral pediátrico que se diagnostica a unos 300 pacientes cada año en EE UU.

¿También con la idea de introducir un fármaco ASO por punción lumbar?

Sí, para que llegue al cerebro y tenga una acción prolongada. En otros proyectos también se trata de aplicar para varios tipos de enfermedades genéticas y de cáncer, como el de páncreas o de hígado, e incluso en algunas clases de epilepsia. Hace un tiempo fundé la compañía Stoke Therapeutics en la que desarrollan una plataforma con la cual, cambiando el patrón de *splicing*, logran aumentar la cantidad de proteína requerida a partir de genes sanos, aunque haya otros mutados. Ahora, por ejemplo, están trabajando en un medicamento para el síndrome de Dravet, una forma de epilepsia genética muy severa. De momento, han terminado los estudios clínicos de Fase 2 con muy buenos resultados, ya que se reduce la frecuencia de la epilepsia y se producen mejoras cognitivas.

¿Cómo ve el futuro de la genética y la genómica en la salud, uno de los asuntos tratados durante el congreso de Málaga? ¿Qué retos quedan por delante?

Estamos en un momento fundamental gracias a los últimos avances en genómica, como la secuenciación del genoma humano, que ha facilitado mucho la posibilidad de hacer medicina personalizada, encontrar las causas de diversas enfermedades y generar terapias. Todo esto avanza a gran velocidad, pero el problema en España es que todavía no se reconoce la especialidad de genética. Me parece importante alinearse con el resto de la Unión Europea, para que los profesionales puedan hacer intercambios entre diferentes países al mismo nivel. El conocimiento aquí existe, pero para llevarlo a la práctica tiene que ser oficial esta especialidad, para así tomar ventaja de todos estos avances que están ocurriendo y poder beneficiar a los pacientes.

“ *En España todavía no se reconoce la especialidad de genética, y sería importante alinearse con el resto de la Unión Europea* ”



Para terminar, ¿alguna reflexión desde la genética sobre los eternos conflictos entre humanos, como la II Guerra Mundial que sufrió su padre, o el actual entre Israel y Palestina?

Sí, mi padre al cumplir 18 años, en una Rumanía aliada de los nazis, tuvo que realizar trabajos forzados por ser judío. Luego, cuando terminó la guerra, escapó del comunismo soviético a Italia y desde allí a Uruguay. Respecto al conflicto israelí-palestino, sería bueno que yo tuviera una solución, pero es más una cuestión de diplomacia. Los genes nos muestran que todos somos más similares de lo que la gente cree pero, por supuesto, no hay una base genética detrás de todos estos problemas, que son más de tipo social, del medio que nos rodea, de tolerancia, de educación... Es triste que en tanto tiempo no se haya llegado a una solución pacífica, pero tarde o temprano se conseguirá, y cuando ocurra, se darán cuenta de que lo podían haber logrado mucho antes y haber salvado muchísimas vidas.

Una petición desde el Congreso de Genética Humana

Las siete sociedades científicas (AEGH, AEDP, SEAGEN, SEGCD, SEFF, SEBIBC y ASD) que han organizado el IV Congreso Interdisciplinar de Genética Humana en Málaga, en nombre de los más de 2.000 biólogos, médicos, químicos,

bioquímicos, farmacéuticos, bioinformáticos y técnicos a los que representan, han reclamado de manera unánime la incorporación de la **Especialidad Sanitaria de Genética** en el Sistema Nacional de Salud de España.

La falta de esta especialidad "afecta a la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares, al generar un agravio comparativo a la hora de acceder a los servicios genéticos dependiendo de la comunidad autónoma donde residan", como en el caso del cribado neonatal: "Nacer en un sitio u otro supone que a un bebé se le analicen siete patologías o hasta más de 40 enfermedades detectables y tratables", cuando todos los recién nacidos deberían tener acceso a las mismas pruebas de detección de enfermedades genéticas, reclaman las siete sociedades.



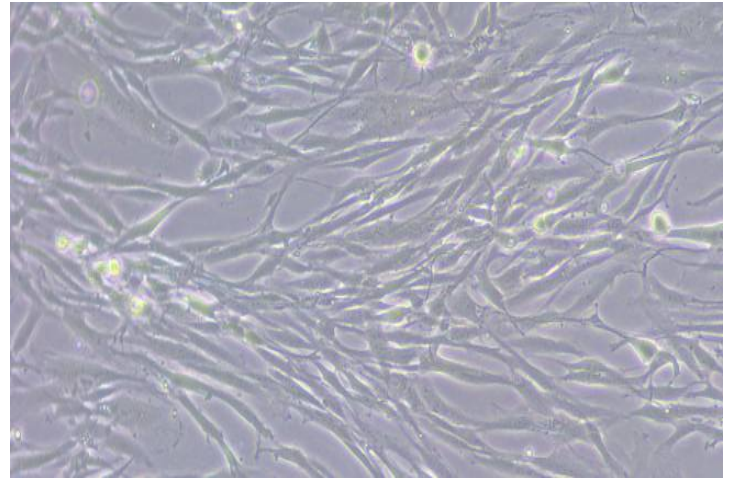
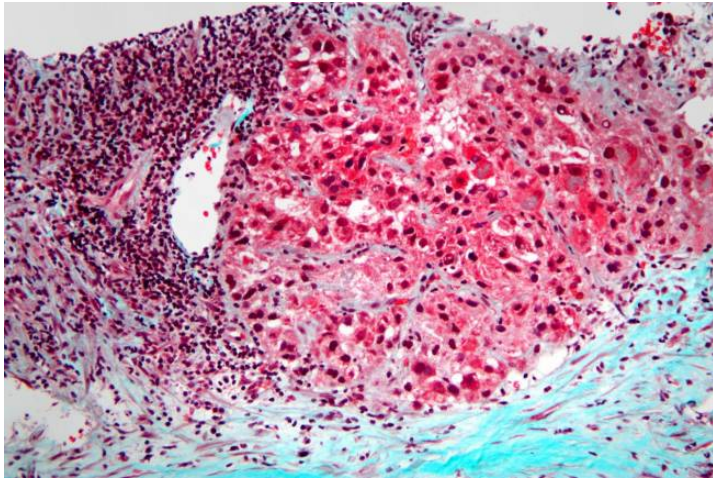
Los presidentes de las siete sociedades científicas que han organizado el IV Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. / Foto cortesía de los organizadores

Fuente: **SINC**

Derechos: **Creative Commons**

AME MEDICAMENTOS GENÉTICA ARN ENFERMEDADES RARAS GEN GENES

Artículos relacionados



Un fármaco usa la glucosa para frenar la expansión del cáncer en ratones

SINC

Un grupo de investigadores ha desarrollado una molécula que acelera el consumo de glucosa en las células cancerosas y, al mismo tiempo, bloquea el uso de las grasas como fuente de energía. En ratones, este mecanismo logró limitar la expansión del tumor.

Identifican el 'escudo' que utiliza un cáncer de hígado muy agresivo para resistir la quimioterapia

SINC

El trabajo, basado en 45 muestras de pacientes y modelos celulares, demuestra que los fibroblastos que rodean al tumor liberan moléculas que reducen la eficacia del tratamiento. Bloquear una proteína implicada en este mecanismo podría mejorar la respuesta.

Comparte



Publica

Licencia Creative Commons



Síguenos



Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)



Contacto
Hemeroteca
FAQ
Enlaces de la ciencia
Mapa del sitio

Qué es SINC
Licencia CC
El equipo
Colaboradores
Reconocimientos

SÍGUENOS EN



Política de cookies

Accesibilidad

Aviso legal y Política de privacidad

Desarrollado con eZ PublishTM