

# Monodosis

## Los avances hacia la individualización de los tratamientos

El concepto de medicina personalizada no es algo nuevo, y se viene hablando de ello durante los últimos años en distintos campos de la terapéutica; consiste fundamentalmente en proporcionar el mejor tratamiento posible para los pacientes en función de sus características clínicas, estilo de vida y condicionantes ambientales a los que se exponen.

Un reciente estudio ha puesto de manifiesto un nuevo nivel de este enfoque terapéutico, favorecido por el desarrollo de los conocimientos en genética: se ha creado un medicamento específico para una paciente pediátrica en concreto (Mila Makovec) afectada por un trastorno neurodegenerativo hereditario hasta ahora sin tratamiento, la *enfermedad de Barren*. Esta enfermedad rara, que le fue diagnosticada a los 6 años de edad, cursa con retinopatía, convulsiones y deterioro progresivo de las capacidades mentales y motoras, conduciendo a una muerte temprana. Los investigadores de un centro hospitalario de Boston (Massachusetts, EE.UU.) secuenciaron el genoma completo de la paciente, demostrando que el gen MFSD8 era afuncional (con mutaciones diferentes en cada copia del gen), lo cual se traducía en una incapacidad celular para sintetizar una proteína necesaria para el funcionamiento correcto de los lisosomas, de manera que sus células carecían de reciclaje/procesado de proteínas y otras sustancias, las cuales se acumulaban y comprometían la viabilidad celular.

Mediante técnicas de bioingeniería, los investigadores abordaron el diseño racional de un fármaco exclusivo, denominado *milasen*, que consiste en

un oligonucleótido antisentido específico -formado por 22 nucleótidos- que reconoce el ARN del gen MFSD8 de la paciente, concretamente la copia afectada por la inserción de un elemento genético móvil que alteraba el procesamiento del ARNm. Sin posibilidad de realizar los pertinentes ensayos en animales y clínicos, en un tiempo récord (1,5 años) se evaluó *in vitro* la toxicidad del fármaco y se optimizó la secuencia de nucleótidos en células (fibroblastos) de la paciente, para administrárselo con una autorización institucional excepcional. Los resultados divulgados apuntan a que Mila no padeció eventos adversos graves en el primer año postratamiento y que, sin embargo, sufre convulsiones menos frecuentes y duraderas (según encefalografía y reporte parental), mostrando mejoras en algunos síntomas de la enfermedad, aunque otros permanecen sin cambios.

Este tipo de trabajos perseveran en la novedosa vía de tratamiento que va desde el diagnóstico molecular de enfermedades raras al diseño de fármacos específicos; un ejemplo exitoso de ello lo representó en su momento *nusinersén*, aprobado en España para el tratamiento de la atrofia muscular por su capacidad de mejorar el procesamiento del RNA del gen SMN2. No obstante, no se puede hacer extensivo el uso del *milasen* a otros pacientes con *enfermedad de Barren* que puedan presentar otro tipo de mutaciones.

Además, se plantean incertidumbres éticas y farmacoeconómicas que deben ser resueltas en investigaciones futuras... ¿se puede garantizar que hay suficientes evidencias para usar un fármaco en un único paciente?, ¿podrán asumir los sistemas sanitarios los elevados costes asociados a este tipo de desarrollo de fármacos? Si no se consigue atraer el interés e implicación de la industria farmacéutica en este tipo de

enfermedades en que hay muy pocos pacientes potencialmente tratables, ¿será posible desarrollar muchos tratamientos individualizados que podrían estar al alcance de la mano?

**Kim J, Hu C, Moufawad El Achkar C, Black LE, Douville J, Larson A, et al.** Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1644-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1813279.

## El cambio climático y la salud global

Como viene haciendo cada año desde 2015, la revista *Lancet* acaba de publicar el informe “*The Lancet Countdown*” correspondiente al año 2019. Este texto recoge las conclusiones de la revisión anual que un amplio grupo de 120 expertos de 35 instituciones científicas académicas y de agencias de Naciones Unidas de cada continente realiza para evaluar la evolución de 41 indicadores relacionados fundamentalmente con los impactos del cambio climático (*crisis climática*) en la salud de la población mundial.

Fruto de este trabajo de revisión se ha reafirmado el consenso sobre la seria amenaza que el cambio climático representa para la salud de los niños que nacen en el planeta y cómo compromete el bienestar de generaciones futuras. En esta ocasión se ha puesto el foco especialmente en los niños, habida cuenta de que sus órganos y sistemas inmunitarios están en proceso de desarrollo y son uno de los grupos más susceptibles a enfermedades y al efecto de los contaminantes ambientales. A lo largo de la infancia y adolescencia, la contaminación del aire provoca daños en el corazón, los pulmones y demás órganos vitales, efectos que se acumulan