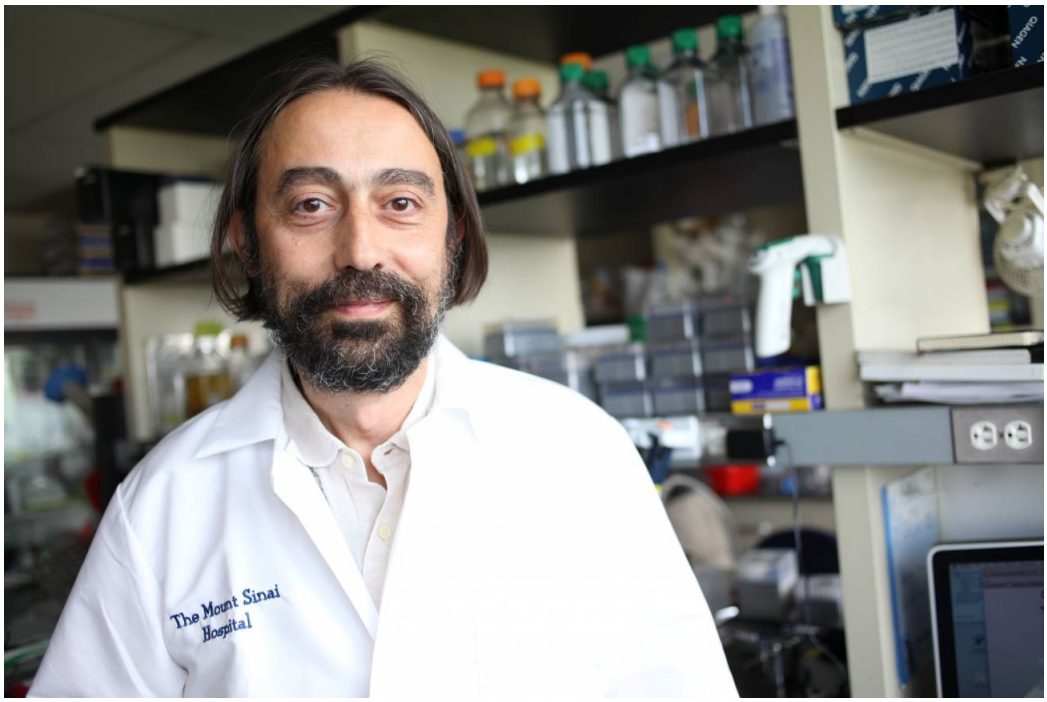
ADOLFO GARCÍA-SASTRE, DIRECTOR DEL INSTITUTO DE SALUD GLOBAL Y PATÓGENOS EMERGENTES DE ESCUELA ICAHN

“Todavía está por ver si la plitidepsina realmente da un beneficio a pacientes de covid-19”

El investigador español destaca los resultados de este principio activo contra el SARS-CoV-2 en células y ratones, aunque recalca que aún no se sabe con seguridad si funciona. Mientras, PharmaMar, la empresa española que fabrica este medicamento, anuncia negociaciones para empezar sus ensayos clínicos en fase III.

José Luis Zafra 6/2/2021 08:00 CEST



García-Sastre, en su laboratorio del Hospital Monte Sinaí. / Escuela de Medicina Icahn.

Hay mucha atención mediática y científica puesta en **Adolfo García-Sastre** (Burgos, 1964), uno de los investigadores españoles del momento. El reciente artículo publicado en *Science*, en el que colabora su departamento de Microbiología y Biología Celular, Regenerativa y del Desarrollo en la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai de Nueva York (EE UU), describe que un principio activo fabricado por una empresa española, la **plitidepsina**, tiene una eficacia antiviral contra el SARS-CoV-2 mucho más potente que el

único antiviral aprobado hasta la fecha, el **remdesivir**. No obstante, son estudios en células humanas y ratones, no en pacientes con covid-19.

En paralelo a la investigación de García-Sastre, **PharmaMar**, la empresa que fabrica este principio activo —y que también ha colaborado en el artículo científico— afirma que está negociando el inicio de ensayos clínicos de fase III que prueben su eficacia. Actualmente, solo hay constancia de un ensayo clínico de fase I en el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC) en hospitales de Madrid, Castilla-La Mancha y Cataluña.

Han publicado en *Science* un artículo donde describen que la plitidepsina tiene una potente eficacia preclínica contra el SARS-CoV-2. ¿Cómo valora la recepción que ha tenido este artículo, sobre todo en la comunidad científica?

> "Felicito a los que han hecho los ensayos en laboratorio, los posdocs y la gente más joven, que son quienes han llevado a cabo los experimentos en realidad"

Estamos contentos de que haya tenido muy buena difusión. Es un estudio bonito desde el punto de vista de la investigación. Llegamos a él buscando proteínas nuestras que interaccionan con las del virus y a partir de ahí miramos qué compuestos podían inhibirlas. En el artículo demostramos que la diana es la proteína que pensábamos que sería [la eEf1A].

Es un trabajo de investigación bonito porque avanza en saber exactamente qué está ocurriendo con un compuesto nuevo. También tiene el potencial de funcionar como tratamiento. Felicito a los que han hecho los ensayos en laboratorio, los posdocs y la gente más joven, que son quienes han llevado a cabo los experimentos en realidad.

¿Cuál es la diferencia entre la plitidepsina y el único antiviral aprobado contra el coronavirus, remdesivir?

La mayor diferencia es que el remdesivir está inhibiendo una proteína que

fabrica el virus para replicar su ARN; mientras que plitidepsina no inhibe una proteína del virus, sino una proteína humana que el virus requiere para sintetizar las suyas.

Los dos antivirales, tanto si inhiben proteína del virus como del huésped, pueden ser tóxicos porque no siempre hay una especificidad completa, sino que se pueden inhibir otras cosas. Pero parece que a los niveles de inhibición que estamos viendo no hay toxicidad, lo cual es esperanzador.

"La posibilidad de resistencia sería mucho menor para la plitidepsina que para el remdesivir"

Por otro lado, si un factor [como el remdesivir] inhibe una proteína del virus, este puede mutar para que deje de adherirse al inhibidor. Sin embargo, si otro factor [como la plitidepsina] inhibe una proteína nuestra, da igual que el virus mute. Por tanto, la posibilidad de resistencia sería mucho menor para la plitidepsina que para el remdesivir.

¿Cómo fue la colaboración con el resto de laboratorios implicados en estos experimtentos *in vitro* e *in vivo* con plitidepsina?

La colaboración con nuestros compañeros de San Francisco [Kevan Shokat y Nevan Krogan, del Instituto de Biociencias Cuantitativas de la Universidad de California en San Francisco] la llevábamos haciendo desde hacía tiempo. Empezamos hace diez años, buscando nuevos factores involucrados en la replicación del virus del sida, y también hemos trabajado en el virus de la gripe.

Con ellos empezamos a buscar inhibidores entre los fármacos que existen y ya están aprobados para su uso en humanos en otras indicaciones; fármacos que quizá se pudieran reutilizar para inhibir la replicación del virus. Publicamos a medidados del año pasado un mapa de interactoma, que recoge las interacciones entre las proteínas del huésped y las del virus, y de inhibidores de estas proteínas con cierto impacto en la replicación del virus.

Aplidin, nombre comercial de la plitidepsina. / EFE/David Fernández

¿Y con PharmaMar, la empresa que fabrica la plitidepsina?

Me llamaron desde PharmaMar proponiéndome la posibilidad de probar el inhibidor que tenían ellos, porque sabían que yo también estaba trabajando en ensayos de inhibición con modelos animales. Y qué casualidad, porque justamente este *paper* estaba a punto de salir y ya sugerimos que la plitidepsina puede ser un buen inhibidor.

En un *paper* anterior habíamos usado otro inhibidor del mismo factor del huésped, que es ternatina, una molécula que está en ensayos clínicos pero no aprobada en humanos, mientras que plitidepsina sí está aprobada en humanos. Estábamos muy interesados, comenzamos a colaborar con PharmaMar y nos dimos cuenta de que plitidepsina es mucho más fuerte de ternatina —a pesar de que ternatina también funciona muy bien—. A partir de ahí seguimos investigando, ampliamos los estudios de inhibición a células humanas y a modelos animales que habíamos desarrollado durante la pandemia.

Esperemos que estos datos contribuyan a que PharmaMar pueda acelerar la posibilidad de ensayos clínicos de fase III, de eficacia. Todavía está por ver si realmente da un beneficio a pacientes que tienen covid-19.

¿Cómo valora el impacto mediático que han tenido estos experimentos? Algunos medios afirman que son resultados "prometedores" o incluso "espectaculares", cuando no deja de ser una investigación preclínica.

"No quiero que con la plitidepsina pase lo mismo que con la hidroxicloroquina, todavía hay que hacer estudios"

Intento decirlo: está bien que me contacten muchos medios de comunicación para decir que son resultados prometedores, pero no sabemos con seguridad si realmente va a dar un beneficio para el tratamiento hasta que se puedan hacer los ensayos en fase III. Hay gente que se pregunta por qué no se pueden usar ya, si son tan buenos los resultados y además no tiene efectos secundarios.

Siempre pongo el ejemplo de la hidroxicloroquina, que también inhibía la replicación del virus. Era un medicamento que también se usa para otra indicación y que no tiene muchos efectos adversos pero puede dar lugar a otros efectos, como ya sabemos. Empezó a usarse de modo indiscriminado para tratamiento de pacientes con covid-19 y las consecuencias fueron perjudiciales. No quiero que pase lo mismo que con la hidroxicloroquina. Es cuestión de hacer estudios rápidos pero rigurosos para estar seguros de que da beneficio y saber qué dosis es la que debe usarse.

En paralelo a su investigación, PharmaMar está comunicando que negocia el inicio de los ensayos clínicos de fase III, cuando no se han publicado los resultados los de fase I. ¿Qué le parece esta forma de comunicar?

Yo sé que han terminado los ensayos de fase I-II, lo que pasa es que los resultados no se han hecho públicos. Están escribiéndolos para enviarlos a una revista científica y que se evalúen con una revisión independiente. Los ensayos clínicos necesitan ser aprobados por las agencias reguladoras. Así, se les enseña a las agencias los resultados de los ensayos fase I y II y los resultados preclínicos que tenemos nosotros, que son los que justifican hacer un ensayo clínico fase III.

Todavía no son públicos los datos de fase I y II, yo tampoco los he visto completos, pero me dicen que son muy buenos y prometedores. Los estudios están concluidos, simplemente no están revisados de manera independiente.

Los de fase I sí que aparecen registrados (en clinicaltrials.gov y REEC), pero los de fase II no hay pruebas de que se hayan realizado aunque la propia PharmaMar anuncie que han sido exitosos.

El ensayo clínico que ha realizado PharmaMar se considera fase I-II. Si los resultados son buenos pueden dar lugar a los ensayos de fase III. ¿Cuál es la diferencia entre fase I y fase II? Fase I es simplemente mirar si el compuesto tiene toxicidad; la fase II se realiza con un número mayor de pacientes con quienes, aparte de mirar toxicidad, se estudia qué régimen se puede usar y se fija la dosis que se va a investigar en fase III.

"No tengo exactamente todos los datos de cómo han funcionado los ensayos, pero si han funcionado bien, sería lo que justificaría el hacer ahora estudios de fase III"

Tal y como lo entiendo, el ensayo que ha hecho PharmaMar es un ensayo de escalamiento: primero vienen unos pacientes, se les aplica la aplidina [marca comercial de plitidepsina], se ve cómo evolucionan, qué efectos adversos tienen y, si no los hay, al siguiente número de pacientes se les añade una dosis mayor para ver la evolución.

Esto es fundamental para ver cuál es la dosis tolerable, sin efectos adversos, y que dé lugar a la mejor inhibición de replicación del virus. Ya te digo, no tengo exactamente todos los datos de cómo han funcionado, pero si han funcionado, justificaría el llevar ahora estudios de fase III con la dosis estudiada en fase II, con un número más grande de pacientes y un grupo placebo.

¿Pero no tiene opinión sobre esta estrategia de PharmaMar, que ya anuncia la negociación de fase III cuando los de fase I-II ni siquiera han sido publicados? El tiempo apremia y estos resultados preclínicos pueden ser

esperanzadores, pero ¿puede ser contraproducente esta estrategia de comunicación de la farmacéutica al no hacer las cosas con más transparencia?

Bueno, eso es ya una cuestión de mercado, de conseguir atención para hacer los estudios de fase III lo más rápidamente posible, no es una cuestión de transparencia. Puede que sea prematuro decir que esto va a funcionar, no lo sabemos todavía, pero es importante que se pruebe. Además, no es como si plitidepsina fuese un medicamento que se pueda comprar en una farmacia y administrar rápidamente. Lo que ha hecho PharmaMar no ha puesto en riesgo a nadie.

Cada empresa tiene su propia estrategia de mercado. Hay empresas que prefieren no decir nada hasta que lo tengan todo seguro y hay otras que prefieren hacer más publicidad. Mientras no pongan en riesgo la vida de nadie yo creo que no están haciendo nada malo.

El presidente de PharmaMar ha afirmado en entrevistas que la plitidepsina es "el antiviral más potente jamás descrito", con capacidad de "curar" la covid-19 con "dos o tres inyecciones"...

Eso aún no lo sabemos. De los [antivirales] que yo he probado en mi laboratorio, plitidepsina es el más potente que he visto respecto a inhibición de SARS-CoV-2. Pero el ser más potente no quiere decir que sea el mejor. Son buenas noticias porque puede usarse en concentraciones menores, es más fácil obtener dosis, pero la potencia es simplemente las dosis que necesitas.

Plitidepsina necesita menos dosis que remdesivir para la misma inhibición, pero si se usa remdesivir 20 veces más, tienes el mismo efecto que plitidepsina. Insisto en que hay que hacer ensayos clínicos en humanos para estar realmente seguros de que funciona como pensamos.

Una reunión de García-Sastre junto con los investigadores Ana Fernández-Sesma y Luis Enjuanes y el ministro de Ciencia, Pedro Duque, en febrero de 2020. / Ministerio de Ciencia e Innovación.

Aparte de este *paper*, ¿en qué frentes contra la covid-19 trabaja su laboratorio?

Seguimos trabajando en gripe y en otros virus de ARN. En covid-19 estamos probando otros medicamentos, no solo plitidepsina. Ahora queremos valorar el impacto en la respuesta inmunitaria de las mutaciones de las distintas variantes; estamos desarrollando nuestra propia vacuna contra covid-19 basada en un vector de virus de aves, que no ocasiona efectos graves en humanos y que es mucho más barato y fácil de producir; también estamos trabajando con suero para averiguar por qué hay respuestas distintas entre pacientes.

También hacemos trabajos de biología, intentando entender qué hace el virus en la célula, cómo toma el control, qué tipo de interacciones tiene con las proteínas, cómo puede evadir las respuestas antivirales... A partir de esos datos también intentaremos ver qué estrategias podemos usar para, quizá, tener un mejor tratamiento.

Hace un año teníamos conocimiento de una nueva enfermedad respiratoria en China y ahora tenemos vacunas aprobadas contra este virus. ¿Qué le

parece este salto que se ha dado en doce meses?

> “Nunca se había logrado producir vacunas de forma tan rápida sin saltarse los pasos”

Creo que las cosas han ido muy bien y ha habido mucha cooperación científica para buscar soluciones. También es verdad que ha habido mucha desinformación, muchos problemas que podrían haberse evitado con tratamientos que se han aplicado antes de saber si funcionaban o no. Pero nunca se había logrado producir vacunas de una forma tan rápida sin saltarse los pasos. Hemos tenido suerte con los resultados de vacunas, ya que las primeras que han salido tenían muy buenos resultados.

A pesar de lo positivo, es verdad que todavía no hemos terminado con esto. El virus está teniendo niveles de circulación que son de los mayores desde el inicio de la pandemia. Existen variantes que todavía no sabemos con seguridad si van a cambiar el impacto de la vacunación. Desconocemos ciertas cosas, pero no estamos como al principio.

Cuando me preguntaban cuándo íbamos a tener una vacuna contra este virus, yo decía que si todo iba bien, a principios de 2021. Y el debate era que cómo se podía tardar tanto. Ahora la pregunta ha cambiado: ¿cómo se ha podido hacer tan rápido?

Precisamente en marzo de 2020 usted dijo en una entrevista que creía que esta pandemia estaría solucionada más o menos en un año “incluso sin vacuna”. Siendo bastante complicado cumplir este plazo a pesar de las vacunas, ¿quiere dar ahora alguna predicción?

Si todo va bien, si hay buena administración de vacunas, no va a durar más de este año. ¿Cuándo vamos a tener los primeros resultados de que se está volviendo a una normalidad? Eso va a depender de la velocidad a la que nos podamos vacunar. Si es muy rápido, quizá en verano se podrá pensar que estamos en una nueva normalidad. Pero si para el verano solo tenemos un 20 % de vacunados, quizá todavía sea temprano. Todo va a depender de la rapidez de las vacunas, tanto en adquirirlas como en producirlas y

administrarlas. La eficacia de las vacunas que se han aprobado es extremadamente alta, está claro que son la solución.

Usted es un investigador español que desarrolla su trabajo en Estados Unidos. ¿Qué le parece el cambio de presidencia en ese país? ¿Qué actitud cree que tendrá el presidente Biden de cara al desarrollo científico?

"Si hay buena administración de vacunas, la pandemia no va a durar más allá de este año"

En cuestión de medidas para los contagios, Biden es mucho más abierto a la hora de considerar el asesoramiento de los científicos. Hay cosas que no sabemos y que son muy difíciles de predecir, pero hay otras que sí sabemos y él está más dispuesto a escuchar evidencias para tomar decisiones. La anterior administración tomaba en cuenta consejos no solo de científicos, sino de personas que tenían opiniones no basadas en datos. Creo que es el principal avance. Parece que se va a tomar la pandemia más en serio.

El presidente anterior pensaba, y así lo dijo varias veces, que el virus iba a desaparecer milagrosamente. Era una idea incorrecta que no tenía ninguna base científica, pero estaba muy convencido de que iba a ocurrir y, por tanto, era mejor no tomar medidas que tuvieran un impacto económico porque, de todos modos, el virus iba a desaparecer. Estamos en un momento difícil en el que hay muchísimos contagios en EE UU a pesar de que se está usando la vacuna y se está empezando a distribuir.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS | PHARMAMAR | PLITIDEPSINA | COVID-19 | CORONAVIRUS | SARS-COV-2 | FÁRMACO |

Creative Commons 4.0
Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. Lee las condiciones de nuestra licencia

La ciencia es noticia