

CÓMO SE HIZO EL MEDICAMENTO VASCO CONTRA LA PORFIRIA



La epopeya del medicamento vasco

Ensayo en EE UU. Tres científicos de CIC BioGune relatan cómo se llegó al medicamento llamado a cambiar la vida de los pacientes con porfiria

FERMÍN APEZTEGUIA



No fue como Fleming, que descubrió la penicilina por un afortunado descuido en el laboratorio. El hallazgo de Óscar Millet fue fruto del conocimiento, el trabajo y la intuición. «Encontramos oro porque fuimos a buscarlo», resume de manera gráfica el científico José María Mato, director general de CIC Biogune, el pequeño laboratorio vasco donde se ha diseñado el preparado que está llamado a convertirse en el primer medicamento contra una enfermedad ultrarrara y cruel conocida como porfiria eritropoyética congénita. Los dos, junto al director científico del centro, Jesús Jiménez-Barbero, relatan para EL CORREO la epopeya que ha abierto la puerta de la esperanza para los pocos pacientes que la sufren en el mundo. Son solo unos cientos, pero llevan una vida penosa. En cuestión de dos años, sin embargo, podría cambiar de manera radical. Y todo eso nació de un modesto centro de investigación que cumplirá la mayoría de edad el próximo año.

Millet, doctor en Química Orgánica, era en 2006 un joven científico que había decidido sumarse al proyecto de CIC Biogune, un nuevo laboratorio liderado por Mato bajo el paraguas del Gobierno vasco. El centro se había propuesto desarrollar su actividad investiga-

dora en el ámbito de las biociencias y la salud; y Millet, que llegaba del laboratorio en Toronto del Lewis Kay, centraba su trabajo en el conocimiento de una proteína «con una estructura muy curiosa», relacionada con la aparición y desarrollo de la porfiria.

El hallazgo que dio la clave

«Me interesaba estudiar las estructuras de las proteínas y descubrí una que me llamó la atención. Tenía unas formas muy curiosas y supe que su deficiencia producía la porfiria», relata. En sus investigaciones, al principio muy básicas, de laboratorio, plaquetas y microscopios, lo que había descubierto era una mutación específica, un aminoácido que era el que provocaba que esa proteína cambiara por completo de estructura, detalla Jiménez Barbero. Tenían ante sí, y lo sabían, una diana terapéutica, una posible molécula sobre la que dirigir la acción de un medicamento. El director general de los centros CIC Biogune en Bizkaia y CIC BioMagune, en Gipuzkoa, pidió entonces al científico que dirigiera su trabajo hacia algo más funcional, algo que pudiera trasladarse a la práctica clínica. Todo cambió a partir de ese momento.

CIC Biogune contactó con Fide Mirón, la más conocida de los quince pacientes registrados en Espa-



Óscar Millet, descubridor de la nueva terapia, y Jesús Jiménez-Barbero, director científico de CIC Biogune. M. S.

ña, por haber dedicado su vida al doble objetivo de dar a conocer y combatir la enfermedad. De su mano, recorrieron congresos médicos y foros sociales para explicar el sentido práctico del trabajo que se estaba haciendo. Fide padece porfiria eritropoyética congénita, una de las más devastadoras formas de la enfermedad. Su origen se encuentra en una deficiencia congénita de una enzima que daña el proceso de síntesis de la sangre y, en concreto, la producción de glóbulos rojos. Este fallo en las células más numerosas del torrente sanguíneo provoca fotosensibilidad y deja a los pacientes expuestos a un mayor riesgo de úlceras, infecciones y daño, entre otros, en el bazo y el hígado.

La mejor idea posible

La piel afectada corre el riesgo de infectarse y se generan grandes lesiones que pueden provocar la pérdida de órganos. Aparecen ampollas y cicatrices continuas, que de-

terioran los huesos, los cartílagos, los dientes y la piel hasta el punto de desfigurar el rostro y llegar a perderse los ojos. Sólo un trasplante de médula ósea o de células madre del cordón umbilical, cuando es posible –y es muy infrecuente– puede aliviar la situación. En definitiva, solo terapia paliativa. Para el equipo de Millet, la búsqueda de un tratamiento pasó a convertirse más que en un objetivo en una obsesión.

La «audacia» del investigador vasco fue tener la brillante idea de buscar la estructura química de ese fragmento dañado no en un compuesto nuevo, sino en un fármaco que contara ya con licencia de las autoridades sanitarias para su utilización. «Fue algo muy inteligente», considera Jiménez-Barbero. Eso ahorraría muchísimo dinero y, sobre todo, tiempo de investigación. Decidieron usar un único principio activo, no más, llamado ciclopirox, un antifúngico en forma de pomada que se emplea

en el tratamiento de hongos en las uñas, y también para la elaboración de champús.

La primera prueba de laboratorio no funcionó. No había cambios significativos a nivel celular. «Las empresas farmacéuticas eligen una enfermedad y piensan en clave de negocio. Tienen de entrada muchas moléculas sintéticas que pueden probar. Nuestro camino era distinto. Había un conocimiento básico; trabajamos en la frontera del conocimiento», apunta José María Mato. Óscar Millet sabía lo que buscaba. Por eso, fallada la primera diana, apuntó a la segunda, «la proteína de al lado», cuenta entusiasmado. ¡Eureka!

Funcionó. Llegados a este punto, el siguiente paso consistió en probar la seguridad y eficacia de ciclopirox en animales. Primero fueron ratones de laboratorio y luego ratas. Descubrieron que había que reformular el producto, que en forma de pomada generaba dos problemas. A los complicaciones

2016 El proyecto se hace grande

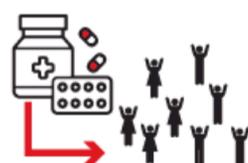
CIC Biogune impulsa el nacimiento de una compañía de capital de riesgo con dos empresas al frente, CRB y Kereon, y dos inversores privados. Luego se sumarán Kaudal, Inveready e Ingenomics.



Soluciones contra la porfiria y otras enfermedades, como la de las vacas locas.

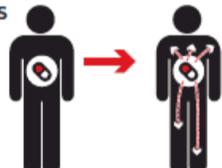
2017 y 2018

La EMA y la FDA otorgan al fármaco el reconocimiento de huérfano (de interés público).



2022

La FDA autoriza los ensayos en fase 1 y 2 para probar en humanos a finales de año.



Cómo metaboliza y su eficacia. Ampliación a más pacientes (fase 3).

Hay motivos para la esperanza



Se analizarán exhaustivamente los resultados antes de autorizar la comercialización.

Fin 2024-2025

Confían en que los hospitales podrán ofrecerlo en dos años.



«En el peor de los casos, aliviará, pero confiamos en que será mucho más», afirma J. Jiménez-Barbero, director científico de CIC Biogune.

LAS CLAVES

EL ORIGEN

Un investigador del centro descubre que el origen de la porfiria está en una mutación de una proteína

UNA DECISIÓN CRÍTICA

Las agencias sanitarias de EE UU y Europa dieron al medicamento vasco el calificativo de huérfano, y lo convirtieron en un fármaco de interés público

ENSAYO CON PACIENTES

Ciclopirox será el primer tratamiento contra la porfiria; «como mínimo» mejorará la calidad de vida

gastrointestinales que causaba, se sumaba que el fármaco, en forma de crema, apenas llegaba a donde debía. Se necesitaba que actuara, sobre todo, en la médula ósea (75%) y el hígado (15%), pero su absorción total apenas llegaba al 0,5%.

Nace Atlas, la compañía

Fue el origen del medicamento 'made in Euskadi'. Para resolver las dos adversidades que se presentaban se pensó en reformular el producto como una solución oral y utilizar para su viaje por el organismo una nueva forma de medicación, aún en desarrollo, que se llaman chaperonas farmacológicas. La década pasada, cuando comenzaba a hablarse de ellas, no había ninguna comercializada; y hasta la fecha sólo existe una, contra una de las formas de la fibrosis quística. Contaron para ello con la colaboración de un biólogo del centro, Joaquín Castilla.

Tan curioso nombre, chaperonas, se corresponde con un tipo de proteínas, presentes en toda célula, que tienen la capacidad de corregir la inestabilidad celular propia de las enfermedades raras. Los medicamentos que llevan su nombre funcionan con la misma lógica. Con el fin de impulsar su desarrollo, nació Atlas Molecular Pharma, una compañía orientada a la búsqueda de fármacos contra varios tipos de patologías poco frecuentes, fundamentalmente la porfiria y la de Creutzfeld-Jakob, el fa-

moso 'mal de las vacas locas'.

Atlas, concebida como una compañía de capital de riesgo, nació con el apoyo de dos grandes empresas al frente, CRB Interbio y Kereon, además del respaldo financiero de dos inversores privados. «Tiramos de conocidos, a los que les contamos nuestro trabajo y se sumaron, no porque fueran amigos, que también, sino porque creyeron en el proyecto», explica el director general de CIC Biogune.

Y por fin, en humanos

Los hallazgos del laboratorio vasco comenzaron a publicarse en algunas de las mejores revistas científicas del mundo, incluida 'Science'. La pomada original se transformó en una solución oral, un jarabe con capacidad de llegar directamente a los órganos diana, la médula ósea y el hígado. Era el momento de ampliar la investigación a animales de mayor tamaño, perros, para comprobar también en ellos que la dirección que se seguía era la adecuada. Lo era. La medicación cumplía su misión ya sin efecto secundario alguno.

Corría ya 2017. Las agencias del medicamento de Estados Unidos (FDA) y Europa (EMA) no dudaron en otorgar al nuevo fármaco la consideración de huérfano, lo que lo convirtió en un proyecto de interés para la Administración Pública. El Gobierno central y el vasco decidieron entonces invertir en el proyecto tres millones de euros a través del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación, y EZTEN, un fondo de capital de riesgo de la Agencia Vasca de Desarrollo Empresarial (SPRI). La lista de inversores se ha ampliado también a las empresas Kaudal, Inveready e Ingenomics.

Este verano, la FDA ha dado, por fin, su visto bueno para un ensayo con humanos, veinte, que ya han comenzado a probarlo. Hay motivos para la esperanza. «Los pacientes no tienen nada. Una mejora leve de su calidad de vida —cuenta Jesús Jiménez Barbero— será muy agradecida. Pero esperamos más. Lo vamos a ver».

«La soledad es el síntoma más doloroso»

Fede Mirón, una paciente alicantina que ha colaborado de forma activa con el equipo de investigación, relata su experiencia

F. APEZTEGUIA

BILBAO. El de Fede Mirón es el rostro de la porfiria en España. Es la cara, partida en mil y un batallas, del dolor, el sufrimiento y la soledad, «especialmente institucional, que es la que más duele». También el del coraje y ahora, por fin, el de la esperanza. Cuenta que nació en Alicante hace 48 años y que fue la tercera en una familia de cuatro hermanos. Llegó aparentemente sana y preciosa, como todo bebé.

Cuando cumplió los seis meses, nadie en la casa podía imaginar que aquella orina rojiza, aquellas manchas en la piel que se convirtieron en ampollas, fueran a ser el anuncio de una enfermedad devastadora. «A mis padres sólo les dijeron que padecía una porfiria eritropoyética congénita de Günther, que no se podía hacer nada y que muy posiblemente no soportaría la revolución hormonal de la adolescencia». Pero lo logró, no sin pagar por ello un alto precio.

Sofiar

Casi medio siglo después, su rostro está «totalmente mutilado», ha perdido las manos y tiene seriamente dañada la visión de un ojo como consecuencia de los estiramientos de piel que origina la metamorfosis permanente a la que le somete la enfermedad. Su boca está destrozada y tiene el bazo muy hinchado. Es el principal órgano objetivo de la porfiria. Por suerte, el resto están intactos, incluido el alma, que soporta los mayores golpes.

La enfermedad le robó la infancia. La necesidad de tener que someterse a transfusiones

de sangre cada quince días le llevó a perder el ritmo de la escuela. No hubo desprecios, ni acoso, ni burlas. Pero tampoco amigas que la llamaran a la puerta para jugar a la goma o a compartir una confidencia. No hubo amores de adolescencia y juventud, ni los echó de menos. Pero sí una familia «como una piña» que ha sido su mayor fortaleza.

Un día decidió alzarse como la voz de los pacientes. Más que

la solidaridad, le empujó el deseo de supervivencia. «Me encontré sola en un camino en el que no había nada. No sabía dónde dirigirme, no había nadie en mi situación. Ningún médico sabía qué decirme». La vida en la nada.

«La soledad es el síntoma más doloroso. Y duele especialmente la soledad sanitaria, que me ha marcado». El ensayo de CIC Biogune, centro con el que colabora desde que arrancó la investigación, mantiene viva su ilusión, el sueño de una vida. «Quizás no sea para mí, pero quizás los que vengan por detrás puedan confiar en un futuro mejor. Será así, estoy segura».



Fede Mirón

SoCiEDAD FiLARMÓNICA DE BiLBAO

Conciertos Benéficos de Navidad Gabonetako Kontzertu Benefikoa

- Conferencia | 27 de diciembre de 2022 | 19:30h
"Maestros de Capilla de la Catedral de Sigüenza" (1782-1896)
Ponente: Patxi García Garmilla
Entrada: Libre
- Concierto | 28 de diciembre de 2022 | 19:30h
"Maestros de Capilla de la Catedral de Sigüenza" (1782-1896)
Coro "Aula Boreal" de Bilbao, Coro "Bel Cámara" de Madrid, Orquesta "ProArte" de Madrid.
Dirección: Daniel Garay
Donativo: 10 euros
- Concierto | 29 de diciembre de 2022 | 19:30h
"Músicas de la nostalgia"
Anastasia Golub (Soprano) y Ricardo Solans Amillas (Piano)
Donativo: 10 euros
- Concierto | 4 de Enero de 2023 | 19:30h
EHU Orkestra Sinfonikoa
Dirección: Doru Artenie
Donativo: 15 euros

Venta anticipada el día 27 de diciembre de 10:00 a 14:00

En beneficio del Banco de Alimentos de Bizkaia y de la Asociación Inés De Pablo Llorens



Patrocinados por:

