



&gt; SALAMANCA

# Una flecha luminosa para investigar el hígado

La Usal desarrolla sondas fluorescentes que permitirán diagnosticar enfermedades hepáticas / Se trata de una técnica no invasiva que visualiza el funcionamiento del órgano a tiempo real. Por **E. Lera**

No son las flechas de Cupido. Tampoco sirven para hacer daño. Su cometido es volar ligeras para llegar al blanco. Si en su camino aparecen estorbos que no las dejan seguir adelante, encienden sus plumas. Entonces, brillan y aportan información que salva vidas. Son brújulas del hígado. Investigadores de la Universidad de Salamanca (Usal) han desarrollado nuevas sondas fluorescentes que servirán tanto para la investigación como para el diagnóstico de enfermedades hepáticas.

Se trata de moléculas sintetizadas que constan de dos mitades, como si se tratase de una flecha equipada con plumas fluorescentes, una parte de la molécula sería la punta que, en su caso sirve para que el hígado la reconozca y la retire de la sangre con muy alta eficacia y otra, la cola con las plumas, que emite fluorescencia y permite visualizar estas moléculas con un equipo de detección de imagen adecuado a cada fluorescencia.

«Una de las funciones del hígado es eliminar de nuestro cuerpo una gran variedad de compuestos que llegan a la sangre desde el intestino como resultado de la digestión o desde los tejidos como parte de los desechos del metabolismo o de la destrucción de las células que se produce a diario, como ocurre por ejemplo con los glóbulos rojos», explica José Juan García Marín, director del laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos.

En este sentido, afirma que las

sondas que han sintetizado mimetizan algunas de estas moléculas, de manera que el hígado las reconoce y las elimina de la sangre. «Si el hígado funciona bien, la desaparición de estas sondas y por lo tanto de su fluorescencia en la sangre, así como su concentración en el tejido hepático son procesos que se producen rápidamente», comenta para, más tarde, dejar claro que si la retirada de la sangre y su acumulación en el hígado es lenta, es «un claro indicio» de que algo va mal en la función hepática.

Para García Marín, son novedosas por dos razones. En primer lugar, por la estrategia química que se ha seguido para construirlas, basada en la química 'click' que permite intercambiar con cierta versatilidad tanto la mitad fluorescente —la cola de plumas— como la parte vectorizante que reconoce el hígado —la punta de la flecha—. Esto, asegura, va a permitir obtener no una sonda sino una batería de sondas para distintas aplicaciones, mediante la combinación de plumas y

puntas. En segundo término, el catedrático de la Usal indica que se han utilizado moléculas fluorescentes que emiten fluorescencia capaz de atravesar los tejidos y que se puede registrar desde el exterior, de momento de animales de experimentación, pero que podrían adaptarse a la determinación en pacientes.

Las pruebas de funcionalidad hepáticas más utilizadas en clínicas se basan en el análisis químico de componentes de la sangre que cuando elevan sus niveles indican que, o bien existe alteración en la función del hígado y, por lo tanto, una acumulación de sustancias que deberían eliminarse de la sangre o que hay una muerte de células del hígado cuyos componentes intracelulares se vierten a la sangre. «Se trata de medidas indirectas, que no muestran el estado del hígado en el momento de la extracción de sangre para su análisis, sino que son un reflejo de lo que ha pasado los últimos días en el paciente», expone José Juan García

Marín. Por este motivo, utilizar técnicas no invasivas, que visualicen el funcionamiento hepático en tiempo real permitiría tener una idea más precisa y rápida de la funcionalidad del hígado.

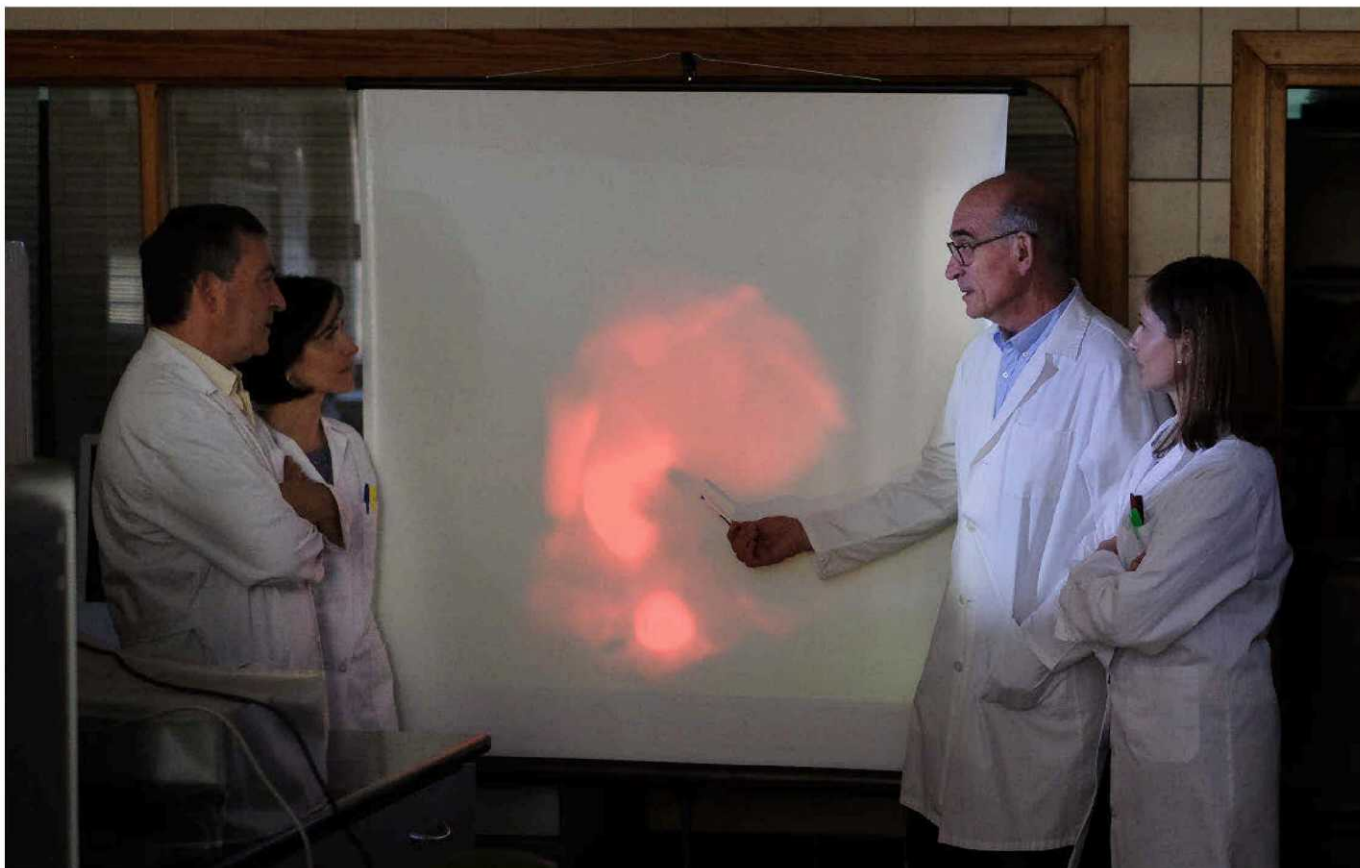
El uso de marcadores de función hepática es una vieja aspiración en hepatología y ya se han utilizado hace años en clínica, aunque no de forma habitual, varios colorantes violetas y verdes con especificaciones. Sin embargo, tienen una limitación: la necesidad de hacer extracciones secuenciales de sangre al paciente para monitorizar cómo evoluciona la concentración del colorante en la sangre después de administrarlo.

No son los únicos que trabajan en esta línea. Existen varios grupos a nivel mundial que durante años han investigado la posibilidad de enviar selectivamente al hígado fármacos para tratar distintas patologías. Es lo que se denomina vectorización hepática. En concreto en la síntesis y utilización de derivados fluorescentes el grupo de la

Universidad de Salamanca ha trabajado con un equipo de la Universidad de California en San Diego, dirigido por el doctor Alan F. Hofmann, con quien sintetizaron un compuesto de fluorescencia verde que han distribuido a muchos grupos de todo el mundo para su utilización en investigación hepatobiliar.

La vectorización hepática de fármacos es una de las líneas principales de investigación del laboratorio salmantino. Llevan más de dos décadas trabajando no sólo en monitorizar la función hepática, sino principalmente en superar la falta de respuesta del cáncer de hígado a la quimioterapia. En este empeño han tenido la suerte de contar en los tres últimos años con excelentes científicos que han jugado un papel protagonista, los doctores Francisco Bermejo, María Concepción Pérez y Marta Rodríguez.

El futuro de este proyecto pasa por «un estudio meticuloso» de validación *in vitro* con cultivos celulares e *in vivo* con animales de experimentación, de las sondas obtenidas y de las que, en base a los resultados que se vayan obteniendo, se pueden desarrollar en el futuro para mejorar las prestaciones de su utilización preclínica y quizás clínica. «Si se llega a este punto con éxito se plantearía la posibilidad de presentar una solicitud de patente por parte de la Usal y establecer contacto con las empresas que pudiesen estar interesadas en terminar el desarrollo clínico y la potencial explotación comercial del test», concluye José Juan García Marín.



José Juan García Marín, Concha Pérez, Francisco Bermejo y Marta Rodríguez en las instalaciones de la Universidad de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL