



# Prometedor antiviral español 100 veces más potente contra el COVID

Adolfo García-Sastre, virólogo del Hospital Monte Sinaí formado en Salamanca, lidera el estudio sobre el uso de la plitidepsina, fármaco contra el cáncer, para frenar al virus

R.D.L. | SALAMANCA

Adolfo García-Sastre, virólogo del Hospital Monte Sinaí de Nueva York, formado en la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca, ha abierto una puerta a la esperanza en la "lucha" contra el COVID-19. El catedrático de Microbiología y Medicina lidera un equipo internacional de investigadores que ha estudiado la efectividad de un nuevo tratamiento que podría convertirse en el antiviral más eficaz contra el nuevo coronavirus: la plitidepsina, un fármaco unas 100 veces más potente que el remdesivir, primer antiviral aprobado para tratar esta enfermedad.

"La razón por la que hemos estado interesado en este tipo de fármacos es porque empezamos un programa de investigación para encontrar proteínas de huésped necesarias para el virus y entre ellas encontramos una que es muy potente como inhibidor, la plitidepsina, que inhibe un factor de nuestras células que el virus requiere para poderse replicar y por eso da lugar a un impacto en células cancerosas, así como en células infectadas por este virus", explica García-Sastre. En concreto, según el estudio publicado en "Science", los investigadores han hecho un rastreo de todas las proteínas del nuevo coronavirus que interactúan con proteínas humanas y después han analizado fármacos ya conocidos que pueden interferir en esas interacciones. La plitidepsina parece una de las 'drogas' más prometedoras, es entre 9 y 85 veces más efectiva impidiendo la multiplicación del virus que otros fármacos prometedores del mismo grupo.

La plitidepsina es un fármaco sintético basado en una sustan-



El virólogo Adolfo García-Sastre, en el laboratorio del Hospital Monte Sinaí de Nueva York.

**El antiviral inhibe la replicación del virus, así que se prevé que sea más efectivo cuando se tienen los primeros síntomas**

cia procedente de animales vertebrados que viven en el mar. La empresa gallega Pharmamar lo ha desarrollado con el nombre comercial de Aplidina y se ha comenzado a usar para tratar un tipo de cáncer en la sangre, el mieloma múltiple. Ahora, este grupo de virólogos propone su uso como antiviral contra el COVID. "Es un antiviral que inhibe la replicación del virus, así que siempre tendrá más impacto cuando se use temprano en la infección, en los primeros síntomas, porque cuando uno tiene ya síntomas muy severos, el virus ya no está replicando mucho, por lo que es difícil que tenga buen impacto en personas con enfermedad severa,

pero sí puede evitar en los primeros síntomas que se genere una enfermedad grave", comenta el virólogo español y añade que ya se ha probado con mucho éxito en modelos de ratón y en células humanas en cultivo. El siguiente paso, la fase 3, serán los ensayos clínicos en humanos. Adolfo García-Sastre no se atreve a dar una fecha sobre cuándo comenzarán ya que la solicitud está en manos de la farmacéutica e incide: "Lo más importante ahora son las vacunas, pero mientras no tengamos inmunidad, los medicamentos serán necesarios, e incluso cuando haya mucha gente inmunizada, habrá casos y habrá que tratarlos".

## LOS DETALLES

### ¿Qué es la plitidepsina?

La plitidepsina es un fármaco sintético basado en una sustancia producida por unos animales invertebrados y hermafroditas que viven en el mar Mediterráneo anclados a piedras o muelles. La empresa gallega Pharmamar ha desarrollado el fármaco con el nombre comercial de Aplidina para su uso como tratamiento del mieloma múltiple, de hecho, algún grupo de investigación del Hospital y la Universidad de Salamanca están haciendo estudios con este fármaco para su uso en cáncer.

### ¿Cómo actuaría el posible fármaco?

La molécula no ataca directamente al virus, sino a una proteína humana que necesita para usar la maquinaria biológica de las células con la que hace cientos de miles de copias de sí mismo. La plitidepsina bloquea una proteína humana conocida como eEF1A sin la cual la maquinaria de replicación del virus es incapaz de funcionar. Incluso se plantea que este fármaco podría utilizarse contra otros virus, como la gripe.

### ¿Puede ser útil contra cualquier variante de la cepa?

Sí, los investigadores explican que al ser una terapia dirigida contra una proteína específica del paciente, no contra el virus, son más resistentes ante la aparición de nuevas variantes del virus, ya que la genética del paciente cambia mucho menos deprisa que la del virus, con lo que este tipo de tratamientos no se verían tan afectados por la llegada de nuevas variantes mutadas del coronavirus. En este sentido, el equipo de García-Sastre ha publicado otro estudio en el que muestra que la plitidepsina y el ralimetinib, que es otra molécula que se utiliza contra el cáncer, tienen una efectividad similar ante la variante británica del coronavirus.

### ¿Cuándo se podrá utilizar?

Aún no hay fecha. Se han hecho los ensayos de la fase 1 y 2 en ratones y células de humanos, pero queda la fase 3 donde se harán los ensayos clínicos en humanos. La farmacéutica Pharmamar está ultimando el documento oficial para solicitar el inicio de estos ensayos en los que ya se estudiará la efectividad del fármaco en pacientes hospitalizados por COVID-19.

### ¿Tiene efectos secundarios?

Un aspecto destacado de este nuevo fármaco es que hay abundantes pruebas de que no es tóxico si se utiliza en dosis moderadas. Ya hay estudios previos de su uso en humanos, puesto que se realizaron para medir su efecto contra el mieloma.

• ESTANISLAO NISTAL • VIRÓLOGO Y PROFESOR DE MICROBIOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO

## Rebuscando en la botica para luchar frente al SARS-CoV2

**A** lo largo de los últimos meses de pandemia hemos visto como las herramientas utilizadas para hacer frente a la pandemia plantean problemas. Desde las herramientas de diagnóstico, o su especificidad, hasta las vacunas y el temor de que nuevas mutaciones alteren su eficacia y la inmunidad duradera inducida por las mismas.

Entre los fármacos antivirales, las primeras herramientas que se propusieron, como la hidroxilcloroquina o antivirales utilizados frente a otros virus como el VIH, no han pasado el criterio de eficacia requerido en los ensayos clínicos.

Existen muy pocos tratamientos aprobados frente a SARS-CoV-2. Entre ellos, el primero fue Remdesivir, un antiviral que actúa sobre la polimerasa viral y de eficacia limitada. La FDA recientemente ha aprobado el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean la entrada del virus en las células y la enfermedad. Sin embargo, estos anticuerpos tienen sobre sí la espada de Damocles de las mutaciones en el virus y la posibilidad de que nuevas variantes escapen a su poder neutralizante.

Necesitamos mejorar la efectividad y el arsenal terapéutico. La reutilización de fármacos ya conocidos frente

a proteínas celulares implicadas en la replicación viral es una estrategia doblemente interesante. Por un lado, conocemos su toxicidad y comportamiento, y por otro previenen futuros problemas de mutaciones que hagan inefectivos dichos nuevos tratamientos. Un trabajo reciente reúne estos aspectos. El artículo publicado en Science del equipo encabezado por el Dr. Adolfo García-Sastre contempla el uso de un fármaco ya conocido, la Plitidepsina, frente al SARS-CoV2. Un ensayo clínico avanzado para demostrar su eficacia en humanos podría incrementar nuestras posibilidades de lucha frente a la pandemia.