



ACTIVA FÁRMACOS, DESTRUYE TUMORES...

LLEGA LA MEDICINA DE LA LUZ

La fotofarmacología, una especialidad prácticamente recién nacida, promete una **nueva generación de tratamientos y medicamentos sensibles a la luz** que utilizan esta radiación para tratar muy distintos trastornos en el momento y lugar más adecuados. Las futuras fototerapias, que permitirán abordar desde problemas mentales e infecciones hasta la diabetes o daños en la visión, supondrán un paso de gigante en la medicina de precisión.

POR NÚRIA JAR

GETTY **Directo a la diana.** Distintos equipos de investigadores estudian el uso de nanopartículas de oro para combatir el cáncer de próstata, colon o pulmón. Se ha descubierto que tras inocularlas, se adhieren a las células enfermas, de modo que si se calientan con un láser externo, estas últimas quedan destruidas.

Los antibióticos son la solución a muchas dolencias, pero hay quien los teme. Las diarreas y el malestar que provocan se deben a que la medicación no distingue entre las bacterias buenas y malas, y acaba con todas. El fármaco ataca a los microorganismos responsables de la infección, sí, lo malo es que también debilita a los que forman parte de la microbiota vaginal o intestinal, que con su acción contribuyen a una

buena digestión o a protegernos de invasores, por ejemplo. En pacientes con cáncer, la situación es aún más dramática. Después de las sesiones de quimioterapia y radioterapia, muchas personas presentan décimas de fiebre, fatiga, dolores o náuseas, porque no solo las células tumorales, sino también las sanas, sufren la embestida de los medicamentos oncológicos.

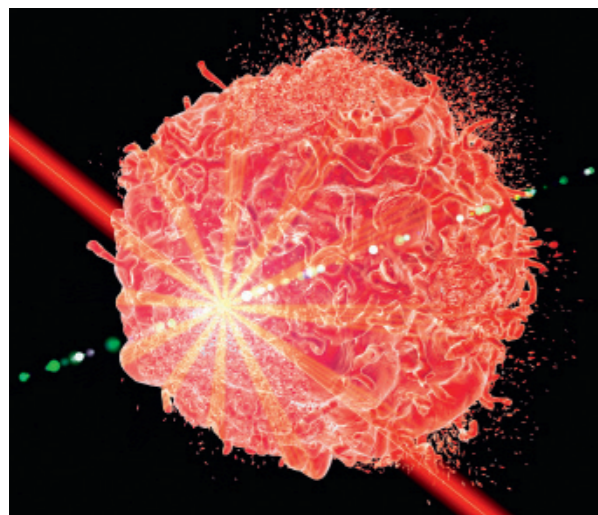
En este sentido, uno de los grandes retos de la medicina actual es el de minimizar la reverberación de los tratamientos para evitar los efectos secundarios asociados. Y, precisamente, la luz puede convertirse en el gran aliado para sortear estos perjuicios. En la última década, científicos de todo el mundo están investigando en compuestos fotosensibles para decirles con luz cómo, cuándo y dónde deberían actuar. Aunque pueda parecer ciencia ficción, los investigadores ya han diseñado las primeras moléculas reactivas a la luz en el laboratorio, que contribuirían a este cambio de paradigma: uno se toma el medicamento y, cuando llega a su destino, aquel se activa mediante la acción de las ondas luminosas.

La fotofarmacología –nombre con el que se ha bautizado a esta disci-

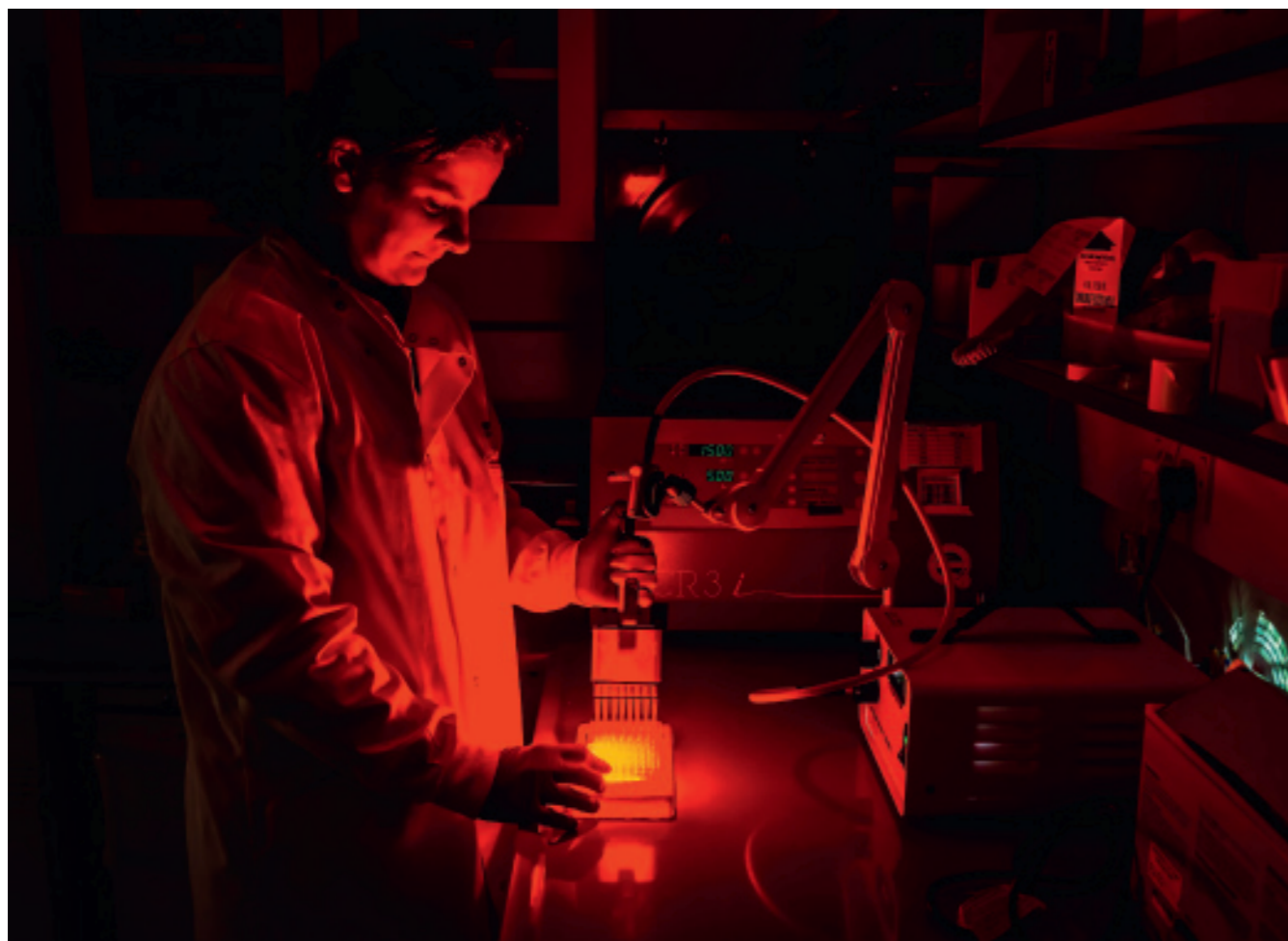
plina emergente– “se postula como uno de los grandes hitos de la medicina de precisión”, asegura el premio Nobel de Química Bernard L. Feringa en una revisión sobre esta cuestión, publicada en la revista *Medicinal Chemistry*, en 2016. El investigador, con laboratorio en la Universidad de Groninga (Países Bajos), defiende que la luz permite la selección de una diana espaciotemporal muy concreta, y su intensidad podría, incluso, regular la dosis del fármaco. “La luz es insuperable en su habilidad para controlar sistemas biológicos con alta resolución espacial y temporal”, reitera por su parte Dirk Trauner, investigador de la Universidad de Nueva York, en otro artículo publicado en *Chemical Reviews* el año pasado.

MODULACIÓN DEL DOLOR. En la práctica clínica, algunas de las primeras especialidades que se beneficiarán de estos avances son la neurociencia, la oncología, las enfermedades infecciosas y los trastornos metabólicos, como la diabetes.

Por otra parte, uno de los campos en el que la fotofarmacología tiene mucho camino por recorrer tiene que ver



Una explosión curativa. Varios laboratorios investigan la terapia fotodinámica contra el cáncer, en las que se inyecta en el torrente sanguíneo un compuesto fotosensibilizador que las células tumorales absorben en mayor medida y durante más tiempo que sus vecinas sanas. Cuando se expone a cierta longitud de onda, obtenida, por ejemplo, con un láser, produce radicales libres que eliminan las células malignas –arriba–.



Que no escapen. Por ofrecer un acceso fácil y directo a las ondas luminosas, las enfermedades de la piel son candidatas perfectas para la terapia con agentes fotosensibilizadores. Sobre todo, se emplea contra el cáncer (en la imagen, un paciente con carcinoma basocelular), el acné, la rosácea, el líquen plano y la enfermedad de Bowen.

con el dolor crónico, que afecta a más de un 15% de la población adulta en España y tiene un alto impacto social y económico. En estos casos, determinar el origen del dolor es complejo, ya que puede ser físico o emocional, y hay pocos tratamientos disponibles.

Esta disciplina ya ha demostrado su capacidad para identificar los receptores cerebrales implicados en la transmisión del dolor y modularlos. “Se han documentado diversos casos destacados de control del proceso fisiológico de dolor con luz”, comenta Feringa. Asimismo, señala que los analgésicos y anestésicos brindan una oportunidad excitante, con muchas posibles aplicaciones para la fotofarmacología.

El año pasado, investigadores del Instituto de Química Avanzada de Cataluña del Centro Superior de Investigaciones Científicas (IQAC-CSIC)

y el Centro Nacional para la Investigación Científica (CNRS) en Francia identificaron dos dianas terapéuticas nuevas para tratar los síntomas físicos y psicológicos asociados al dolor crónico, como la ansiedad. Utilizaron la luz para regular dos receptores neuronales de la amígdala, la región cerebral del sistema límbico asociada al procesamiento de emociones. “Si encuentras el lugar adecuado, activando una molécula en un punto determinado consigues un resultado terapéutico y evitas los efectos secundarios que a veces tiene el fármaco”, subraya Amadeu Llebaria, coautor e investigador del IQAC-CSIC.

Precisamente, el IQAC-CSIC, el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) y la Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña (UVic-UCC) organizaron a finales del año pasado el segundo simposio interna-

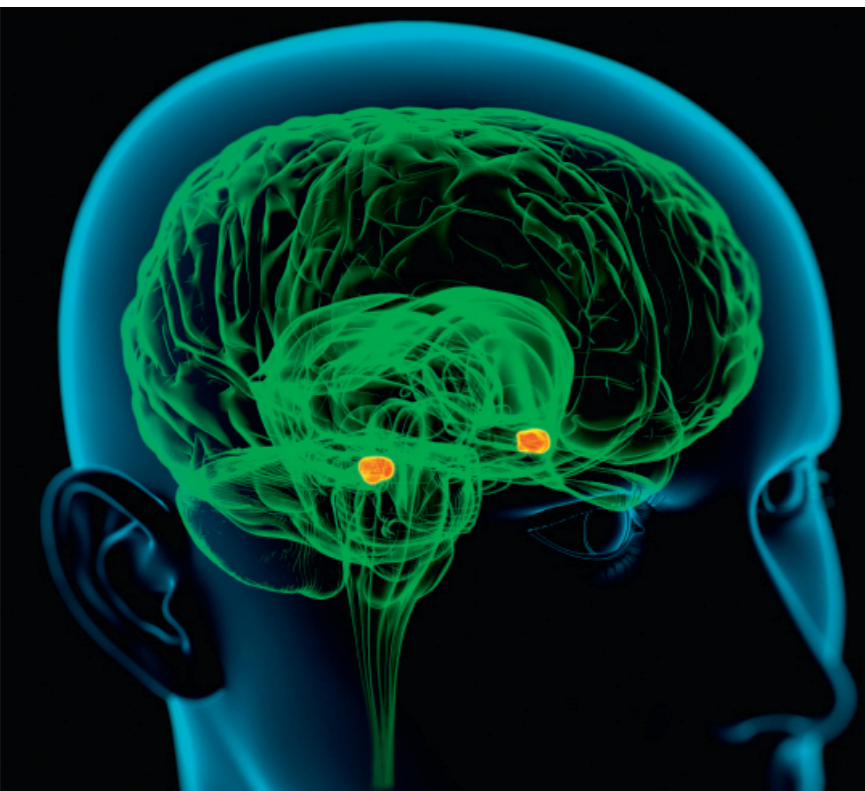
cional en fotofarmacología, con más de un centenar de expertos de todo el mundo. “La disciplina genera interés, porque permite hacer cosas que no se podían conseguir hasta ahora con la farmacología convencional”, destaca Llebaria, que fue uno de los organizadores del encuentro.

CHUTE A TRAVÉS DEL MÓVIL. Uno de los hallazgos más sorprendentes fue el que presentó Jae-Woong Jeong, investigador del Instituto Avanzado de Ciencia y Tecnología de Corea (KAIST, por sus siglas originales). Se trata de un microsistema implantable en el cuerpo que permite la liberación de fármacos fotosensibles a través del Bluetooth del teléfono móvil. Este y otros dispositivos optoelectrónicos pueden ser muy valiosos para controlar la medicación de enfermedades como el dolor crónico y la diabetes, sobre todo, porque permite dirigir el fármaco y controlar la dosis.

En la misma línea, en oncología, los esfuerzos se centran en afinar la precisión de las medicaciones actuales disponibles, que todavía presentan muchos efectos adversos. Por ahora, los primeros experimentos se han ➔

La luz permite seleccionar en qué parte del organismo y cuándo se libera un fármaco, incluso la dosis

Cerebros iluminados. El equipo de Karl Deisseroth, profesor de Bioingeniería en la Universidad de Stanford y experto mundial en optogenética, ha ideado un método que detiene los temblores en roedores con párkinson. Para ello, les inserta unos genes concretos que convierten las neuronas escogidas en dianas fotosensibles. Ello permite utilizar una haz láser para activar de forma precisa determinadas áreas cerebrales.



No hay dolor. La ansiedad asociada al dolor crónico se podría paliar mediante la fotoestimulación de puntos concretos en la amígdala –arriba, su posición en el cerebro–.

→ centrado en tumores sólidos, como el cáncer de mama y el colorrectal, que están localizados en partes del cuerpo de fácil acceso a través de cavidades naturales y de la piel. En IBEC, han desarrollado la versión fotoactivable del metotrexato, un fármaco contra el cáncer que también se utiliza para

tratar las formas más graves de psoriasis. El remedio ya está aprobado y se receta, pero puede llegar a poner en peligro la vida del paciente. Ahora, para solucionarlo y avanzar hacia tratamientos más localizados y menos perjudiciales, los científicos han probado en peces y células de laboratorio

un análogo fotosensible que puede ser activado de forma más precisa.

De igual manera trabaja el físico Romain Quidant en el Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO), donde utiliza la luz para resolver algunos problemas de la biomedicina. Uno de sus últimos avances es el diseño de nanopartículas de oro que se introducen en el organismo, identifican las células cancerosas y se enganchan a ellas. De forma externa, un haz láser apunta a las citadas nanopartículas que, al ser de metal, se calientan y destruyen solo las células tumorales, y no las sanas.

ANTIBIÓTICOS SIN RECHISTAR. Como vemos, la precisión de las nuevas terapias, la reducción de la toxicidad y su enfoque no invasivo son las principales ventajas de esta nueva disciplina. Otro de los beneficios es la disminución de la resistencia a medicamentos, en concreto, a los antibióticos, algo que ahora ya supone un problema de salud pública global.

Hasta la fecha, se han hecho algunos experimentos con ciprofloxacino, un compuesto que actualmente se utiliza para tratar las infecciones de orina y de meninges. Porque todos los fármacos que se emplean en investigación fotofarmacológica han sido previamente aprobados por las agencias reguladoras. El reto es diseñar la versión fotoactivable del medicamento que ya ha superado los estudios de seguridad y toxicidad. Así las cosas, el futuro pasa por el diseño y la síntesis de nuevos fotoconmutadores, que son los interruptores que permiten jugar con la activación y desactivación del fármaco mediante luz.

Aunque los fotoconmutadores sintéticos fueron descritos por primera vez en 1969, hasta hace poco no se había explorado su utilidad en biología y farmacología. “Esta técnica tiene el potencial de convertirse en una forma privilegiada de usar la luz en medicina, ya que permite controlar el fármaco, de manera reversible y seleccionando dianas en el cuerpo humano”, se insiste en la revisión que firma Feringa.

Pero las terapias con luz, por supuesto, también plantean desafíos. Uno de los más evidentes es la toxicidad de las radiaciones causantes de daño celular, en especial, la radiación ultravioleta (UV) que puede provocar mutaciones relacionadas con el cáncer. La piel es uno de los órganos más expuestos a la radiación y especialmente sensibles a la luz ultravioleta.

Al activar un compuesto solo en un punto concreto, se logra un resultado terapéutico sin efectos secundarios

Solo hace falta recordar las advertencias de los dermatólogos cada verano para protegernos del sol. Además, los rayos UV son propensos a ser absorbidos por los tejidos y dispersarse, lo que resta precisión a la terapia.

El reto consiste en ajustar la intensidad de luz de forma que la energía sea suficiente para administrar el tratamiento, pero sin complicaciones. “La física puede resolver muchos de los problemas de la biomedicina”, remarca Quidant. Este experto cuenta que la temperatura siempre se ha utilizado para aumentar el efecto de una terapia, pero que solo la nanotecnología permitirá aplicarlas con la precisión del caso más extremo: destruir una única célula.

FOTONES EN LA SESERA. También debemos tener en cuenta que la radiación de luz es la que hoy determina hasta dónde pueden llegar las terapias farmacológicas. El cuerpo humano tiene suficiente transparencia para dejar paso a los rayos X y los rayos gamma, que ya se usan en radiografías y otras técnicas de imagen clínica. “Lo ideal es usar la luz infrarroja, con una longitud de onda más alta y menos energética, porque tiene más capacidad de penetración y no se dispersa”, cuenta Núria Camarero, investigadora del IBEC. Además, sostiene que la estimulación con pocos fotones permitirá más precisión a nivel de resolución espacial.

Las longitudes de onda pueden penetrar tejidos y lo tienen fácil para llegar a la piel, las orejas, la boca y los ojos. También existen otras “dianas privilegiadas”, según Feringa, como la vejiga, la próstata, el cuello del útero y las tiroides, a las que se puede llegar a través de la piel o por endoscopia. En otros casos, una incisión menor puede facilitar el acceso a estructuras y órganos en capas más profundas, como el hígado, los intestinos, los riñones y el páncreas, que cada vez genera más interés por su implicación en la diabetes y la posibilidad de controlar los niveles de insulina con luz. Por último, las grandes cirugías se reservan para órganos impermeables a la luz por la opacidad que los protege, como el cerebro y la

médula ósea. Y es que el encéfalo es el órgano más complejo del cuerpo humano, con regiones neuronales tan desconocidas como las que gestionan la memoria. A pesar de su inaccesibilidad, la fotofarmacología ha avanzado en este sentido y su prima hermana, la optogenética, ha conseguido también muchos avances. Esta tecnología permite controlar la actividad neuronal también a través de haces luminosos, con la particularidad de que requiere de manipulación genética para que funcione. Un detalle que limita bastante este método, según nos comenta Feringa. Como alternativa, uno de los desafíos de la

fotofarmacología es cómo iluminar una zona interna con un dispositivo implantable que se pueda controlar de forma externa, “como un marcapasos óptico”, explica Llebaria.

UN FUTURO BRILLANTE. En la última década, químicos, médicos, farmacólogos y biólogos moleculares han juntado esfuerzos para conseguir que esta nueva generación de fármacos que se activan con luz y mejoran la precisión de las terapias reduzcan los efectos indeseados para el paciente. “Hoy, la fotofarmacología se encuentra en el estadio de definición”, comenta Feringa. En su opinión, “se han hecho importantes descubrimientos en los ámbitos del cáncer, la neurología, la diabetes y los agentes antimicrobianos, entre otros”. Los próximos años dirán si este campo de investigación florece y emerge un nuevo paradigma en la manera de tratar las enfermedades. Estaremos muy atentos. ■



Luz para combatir la ceguera

Uno de los campos donde más se ha avanzado en fotomedicina es en el de la recuperación de la visión, porque las células fotorreceptoras que están presentes en los ojos son sensibles a la luz y de fácil acceso. Hay casos de ceguera asociados a la edad que todavía no cuentan con una cura. En la retinitis pigmentaria y degeneración macular, las células fotorreceptoras de la retina están dañadas, pero el resto de maquinaria neuronal funciona y se mantiene intacta. En un experimento pionero para abordar este tipo de enfermedades, el grupo de investigación del químico Dirk Trauner, de la Universidad de Nueva York, consiguió restaurar la visión de ratones ciegos con fármacos fotosensibles en la retina, y ahora están a punto de iniciar ensayos clínicos con pacientes.

Por su parte, el equipo de expertos que coordina el investigador Pau Gorostiza, en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña, también ha desarrollado compuestos que permiten la recuperación de la visión. De momento, los han probado en peces, a los que les degradaron las células fotorreceptoras para inducirles ceguera. Al tratarlos, uno de los ojos de los animales recibió el compuesto, mientras que el otro no. Esta estrategia les sirvió para comparar la acción del fármaco, para lo cual examinaron la respuesta del movimiento de los órganos visuales en un mismo espécimen.