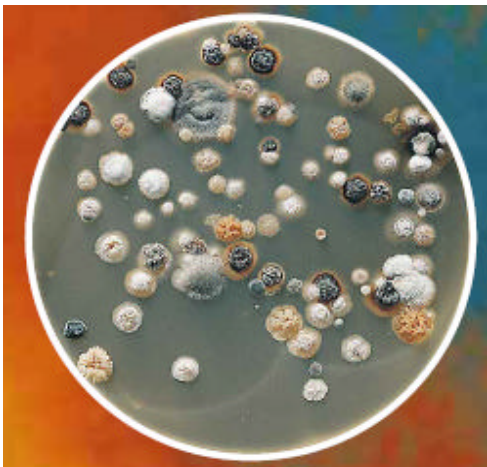


Ciclosporina A y la herencia de los hongos

En los años de la medicina de trasplantes, el número de pacientes que se han beneficiado con un trasplante de órgano sólido supera el medio millón. Pero, ¿cómo es posible que un órgano vital pueda ser trasplantado de una persona a otra, sin que el receptor rechace el nuevo órgano?

Un descubrimiento en las vacaciones

En Novartis la historia del trasplante tiene sus orígenes en una placa de agar. Sobre las placas llenas de medio de nutriente, como la de la figura 1, los científicos investigadores aíslan y cultivan microorganismos. Más tarde, las bacterias o los hongos pueden ser probados para la producción de sustancias biológicas.

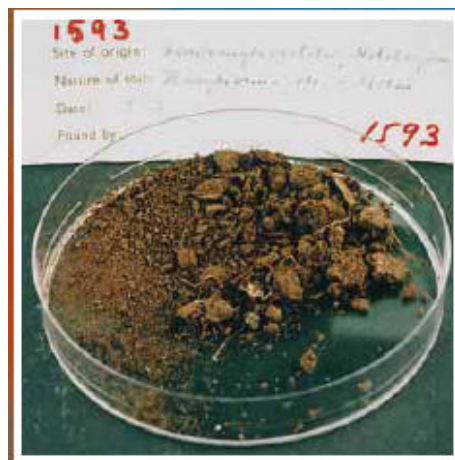


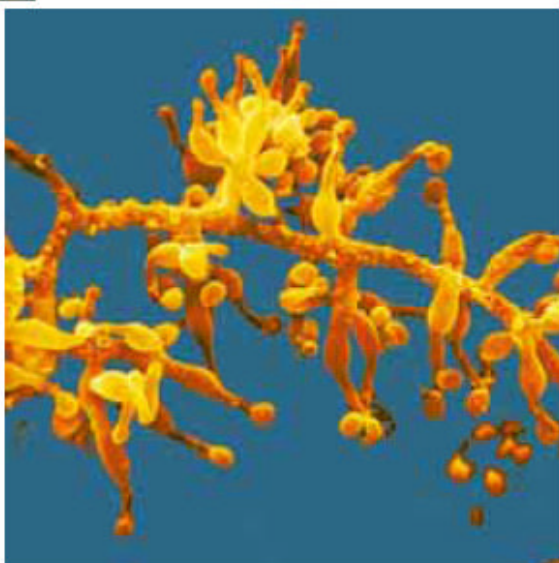
En el pasado, era costumbre que los miembros de los equipos de investigación recolectaran las muestras naturales necesarias para estos exámenes durante sus vacaciones o en los viajes de negocios. En el verano de 1969, un empleado de Sandoz Hans Peter Frey, trajo a Basilea de sus vacaciones unas pocas muestras del suelo.

Figura 1 – La historia del trasplante en Novartis tiene sus orígenes en una placa de agar.

En los laboratorios de Sandoz, estos trozos del suelo fueron sometidos a estudios de rutina. De la muestra del suelo (figura 2), se seleccionaron unas cepas de hongos para investigación en una serie de pruebas para la producción de antibióticos o de sustancias antifúngicas.

Figura 2 – En el verano de 1969, un empleado de Sandoz trajo a Basilea muestras de suelo de sus vacaciones.





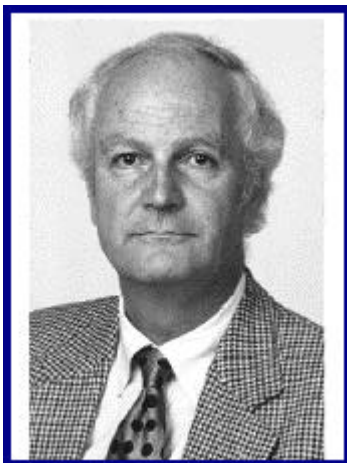
Una de estas cepas era la del *Tolypocladium inflatum* (figura 3). Aunque el hongo no demostró ninguna actividad antibacteriana, inhibió el crecimiento de otros hongos provocando que ellos se dividieran (ramificaran) en una forma muy específica. Esto indujo a un análisis químico exhaustivo de la sustancia activa: la ciclosporina A.

Figura 3 – Foto de la imagen de microscopía electrónica del *Tolypocladium inflatum*

La sorpresa de la ciclosporina A

La ciclosporina A no tenía actividad como antibiótico, pero se observó que suprimía el mecanismo de defensa del sistema inmunológico del cuerpo.

Una acción inmunosupresora de este tipo es necesaria, por ejemplo, en las enfermedades donde el sistema inmune interfiere con el propio cuerpo o con el tejido endógeno o, como en el caso del trasplante de órganos, cuando el sistema inmune del cuerpo trata naturalmente de rechazar el órgano "extraño" trasplantado.



El beneficio de ciclosporina A consiste en que no suprime a todas las células involucradas en la respuesta inmune de manera igual, lo cual significa que el cuerpo todavía es capaz de combatir las infecciones. El Prof. Jean Borel, el inmunólogo que jugó un papel clave en el descubrimiento de la ciclosporina A, lo resumió en pocas palabras diciendo:

"Si comparamos la respuesta inmune con la mordedura de los perros, entonces la ciclosporina A puede asimilarse a un bozal que impide que las células del sistema inmune muerdan, sin eliminarlas o matarlas."

J. F. Borel descubrió la actividad inmunosupresora de ciclosporina A en 1976.

Un avance decisivo en la historia de los trasplantes

En el curso del desarrollo, se observó que con la administración de ciclosporina A en una cápsula la sustancia no se absorbía en la sangre. Sin embargo, el equipo científico no se desanimó con este hallazgo y en pruebas que llevaron a cabo en ellos mismos, determinaron la forma de administración más apropiada. Basado en los resultados que se alcanzaron, se desarrolló una formulación conteniendo aceite de oliva la cual permitió la captación efectiva de la ciclosporina A en la circulación sanguínea.

Fueron necesarios muchos estudios preclínicos y clínicos y, un largo y difícil camino, para lograr el desarrollo de ciclosporina A, y para que los pacientes lograran acceder a los beneficios de esta droga. Gracias a la ciclosporina A la vida de miles de personas se ha prolongado y ha mejorado notoriamente.

En la historia del trasplante, el desarrollo de la ciclosporina A se califica como un avance decisivo, sobre el cual Novartis continúa creciendo.

LOS HECHOS

¿Por qué Novartis comercializa dos productos con el mismo principio activo, ciclosporina A?

Ciclosporina A fue lanzado por primera vez en el mundo en 1985 con una formulación en base a aceite. En 1994 esta formulación fue mejorada y se relanzó al mercado con una nueva marca comercial, de ahí que en la historia de Novartis haya dos medicamentos inmunosupresores cuyo principio activo es la ciclosporina A.

¿Quién necesita ciclosporina A?

Necesitan ciclosporina A los pacientes que reciben un trasplante de órgano (por ejemplo riñón, corazón, pulmón) o quienes hayan recibido un trasplante de médula ósea. También está indicado para pacientes que sufren ciertas enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoidea o la psoriasis.

¿Por qué esos pacientes necesitan ciclosporina A?

Cuando un paciente recibe un trasplante de un órgano de otra persona, su sistema inmune reconoce al órgano nuevo como extraño. El sistema inmune está diseñado para reconocer, atacar y destruir las células extrañas. A menos que el sistema inmune del propio paciente sea modificado, el órgano trasplantado sufrirá el rechazo y en consecuencia, no volverá a funcionar nunca más.

¿Cómo funciona la ciclosporina A?

La ciclosporina A suprime la respuesta del sistema inmune y por lo tanto facilita la supervivencia del órgano trasplantado.

Las enfermedades como la psoriasis o la artritis reumatoidea, conocidas como enfermedades autoinmunes, se originan en una reacción del sistema inmune contra componentes del cuerpo

¿Sabía Usted que...

- el desarrollo de ciclosporina A fue decisivo para los trasplantes?
- Ciclosporina A es la droga inmunosupresora más ampliamente usada en el mundo?
- la ciclosporina A es un compuesto producido naturalmente por un hongo?

(como células, tejidos, anticuerpos), que son considerados “extraños”. En estos casos, también ciclosporina A suprime la activación de las células específicas (células T) involucradas en este mecanismo de defensa, aliviando los síntomas de la enfermedad más rápido y de manera más conveniente que la terapia tradicional.



Figura 4 – Las muestras de suelo constituyen una fuente rica en gran variedad de organismos que pueden producir compuestos biológicamente activos

¿Cómo se produce el principio activo ?

La ciclosporina A es producida por un microhongo filamentoso denominado *Tolypocladium inflatum*. Esta especie frecuentemente se aísla de los suelos alpinos o de la turba. La ciclosporina A es producida por la fermentación de este hongo.

¿Cuáles son las características de ciclosporina A?

La experiencia con ciclosporina A durante 25 años ha demostrado que esta droga previene exitosamente el rechazo de órganos y permite a los pacientes mantener el órgano trasplantado en funcionamiento durante más tiempo. La nueva formulación de ciclosporina A que fue introducida en el mercado en 1994 ha mejorado la eficacia sin aumentar los efectos colaterales y reduciendo el tiempo necesario para estabilizar los niveles sanguíneos después del trasplante.