

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

«CIENCIA Y SALUD GLOBAL:
LA BRECHA DEL DESARROLLO»

Discurso de la
Excma. Sra. Doña Maria José Alonso Fernández

Leído en la sesión del día 17 de junio de 2010
para su ingreso como Académica de Número

Y contestación del
Excmo. Sr. D. José Luis Vila Jato



Madrid, 2010

Imprime: Unidixital
Depósito Legal C. 1948-2010
ISBN 978-84-937389-7-6

«Las fuerzas que se asocian para el bien no se suman, se multiplican»

Concepción Arenal (1820-1893)

Contenido

PRÓLOGO	11
I. LAS REALIDADES Y LOS RETOS DEL DESARROLLO GLOBAL	15
II. LOS OBJETIVOS EN SALUD GLOBAL	21
II.1. Las estrategias generales a corto y a largo plazo	21
II.2. Las enfermedades olvidadas	23
II.3. La necesidad de mejorar la cobertura global de vacunación.....	29
III. LA CONTRIBUCIÓN DE LA CIENCIA Y LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA.....	35
III.1. Fármacos menos tóxicos y más activos: aplicación de los nanosistemas de liberación de fármacos.....	36
III.1.1. Nanomedicamentos para el tratamiento de la Leishmaniasis	39
III.1.2. Nanomedicamentos para el tratamiento de la Malaria	40
III.1.3. Nanomedicamentos para el tratamiento de la tuberculosis	42
III.1.4. Nanomedicamentos para el tratamiento de infecciones víricas	42
III.2. Vacunas más eficaces y fáciles de administrar: nanosistemas de liberación de antígenos	43
III.2.1. Las nanovacunas: nuevos adyuvantes	46
III.2.2. Las nanovacunas: vacunas monodosis	51
III.2.3. Las nanovacunas: vacunas no inyectables.....	54
IV. LA TRASLACIÓN DE LA CIENCIA EN SALUD GLOBAL: LA ESTRATEGIA DE INNOVACIÓN.....	61
IV.1. El diagnóstico de la brecha en salud global.....	61
IV.2. Los elementos clave en la ciencia dirigida a la salud global.....	63
IV.3. El modelo de innovación.....	64

V. INICIATIVAS PÚBLICO-PRIVADAS EN INNOVACIÓN EN SALUD GLOBAL.....	67
V.1. Consorcios de organismos públicos y privados sin ánimo de lucro.....	67
V.2. El papel de las grandes industrias farmacéuticas	68
V.2.1. El desarrollo de centros de investigación y programas de investigación cooperativa:.....	69
V.2.2. - Innovación y acceso al conocimiento y a la propiedad industrial	71
V.2.3. Incentivos para una mayor cobertura en salud global.....	72
VI. OBSERVACIONES Y PERSPECTIVA DE FUTURO.....	75
VII REFERENCIAS Y DOCUMENTOS RELEVANTES:.....	79

* * *

DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	89
BIBLIOGRAFIA	

Excma. Sra. Presidenta de la Academia de Farmacia de Galicia,
Excmas., Excmos., Sras y Sres. Académicos,
Sras., Sres., amigas y amigos,

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los Académicos Excelentísimos Señores D. Alfonso Dominguez-Gil Hurlé, D. Mariano Esteban Rodriguez y D. José Luis Vila Jato que han avalado mi candidatura como Académica de número. Formar parte de esta Academia y poder contribuir al trabajo que en su seno se realiza representa para mí un gran honor.

Me gustaría agradecer muy especialmente al Excelentísimo Señor D. José Luis Vila Jato, mi maestro y mentor, quien movido por el afecto que nos une ha elaborado con gran entusiasmo el discurso de contestación.

He de hacer igualmente una mención especial a mi antecesor en la posesión de la medalla número 26, el Excelentísimo Señor D. Emilio Fernández-Galiano Fernández. El conocimiento de la extraordinaria trayectoria humana y científica de esta gran personalidad del mundo de la Botánica, me ha llevado a apreciar más nítidamente el privilegio y la responsabilidad que

asumo de este nombramiento. En el ejercicio de esta responsabilidad tendré presente el ejemplo de mi antecesor.

Agradezco también muy sinceramente a todos los presentes que han tenido a bien acompañarme en un día tan significativo para mí.

Seguidamente, y antes de pasar a abordar el tema central de mi discurso «**Ciencia y Salud Global: la brecha del desarrollo**» me gustaría, a modo de prólogo, agradecer a las personas que han tenido una influencia especial en mi desarrollo como persona, como científica y como docente, a la vez que justificar la elección de este tema.

PRÓLOGO

Han pasado 30 años desde que defendí mi tesina de licenciatura, a la que siguió mi tesis doctoral y, por lo tanto, desde mi iniciación en la investigación bajo la dirección del Profesor José Luis Vila Jato. Han sido años de mucha entrega al trabajo, así como de grandes retos y satisfacciones. Años en los que he tenido la oportunidad de apreciar la pasión por la investigación de los más grandes científicos de todo el mundo. También han sido años de progreso científico y humano, pues la ciencia me ha brindado la oportunidad de conocer culturas muy diversas de este mundo globalizado. Creo que ha sido este conocimiento el que me ha hecho sentir de forma cercana los problemas de este mundo global y a la vez tan desigual. A esta sensibilización contribuyó decisivamente mi estancia en el Instituto Tecnológico de Massachussets en los años 90 y 91. Fue allí donde tuve la oportunidad de trabajar en un gran proyecto coordinado por la Organización Mundial de la Salud, aportando mi conocimiento y experiencia en el ámbito de la nanotecnología farmacéutica.

Desde entonces, el diseño y desarrollo de productos farmacéuticos de interés en salud global, y más concretamente de las nanovacunas, ha representado el pilar más importante de mi actividad investigadora. Asimismo, mi reciente experiencia

como vicerrectora me ha permitido adquirir una visión más amplia de la ciencia y la innovación, así como de la necesidad de su adecuación específica a las necesidades del entorno. Es por ello, que en el presente discurso he decidido aportar mi perspectiva sobre la necesaria implicación de la ciencia, y en particular de la ciencia farmacéutica, para superar la enorme y creciente brecha en salud global. Será, sin duda, una visión personal y subjetiva, un análisis determinado por mi mente pero también por mi corazón, porque soy consciente de que la fuerza impulsora de la creatividad científica reside tanto o más en el corazón que en el cerebro.

Pero antes de abordar el tema concreto de mi discurso, me gustaría hacer referencia a las personas de quienes he aprendido y con quienes he compartido mis satisfacciones y preocupaciones en este maravilloso mundo de la ciencia. Sin duda, los que más han influido en mi trayectoria científica son mis maestros Patrick Couvreur, Robert Langer y, de forma muy especial, mi maestro y mentor, José Luis Vila Jato. Quiero referirme también a mis compañeras y amigas Loli, Begoña y Carmucha, quienes me han acompañado a lo largo de estos 30 años, brindándome en todo momento su ayuda y colaboración. Pero también he de reconocer que mi trayectoria no hubiese sido posible si no hubiese contado con discípulos excepcionales como Alejandro, Noemi, Marcos y Cecilia, con quienes me complace seguir colaborando, y tantos otros que han buscado distintos horizontes profesionales. Ahora, muchos de ellos ocupan cargos importantes en la universidad, en la empresa y en el mundo sanitario y me siento muy orgullosa de ellos. A todos quiero dedicarles mi discurso de ingreso en ésta Academia, el mayor honor y reconocimiento del que he sido objeto al día de hoy.

No sería justo decir que mi trayectoria no se debe sobre todo a mis padres; ellos me guiaron, supieron reconocer la importancia de una formación que ellos no pudieron adquirir. Esa

es la gran herencia que me han dejado y por la que siempre estaré agradecida. También he sido afortunada al encontrar un compañero de vida como Ramón, una persona que valora tanto como yo el mundo científico y universitario, y que me ha alentado en esta senda de entrega a la ciencia y al conocimiento. Finalmente, mi reciente pasión de madre me lleva a incluir en mi discurso una dedicatoria muy especial, y ésta es a mi queridísimo hijo Javier Gang. Él es, en estos momentos, mi mayor fuente de felicidad, energía e inspiración. **Gracias Javi Gang.**

I.

LAS REALIDADES Y LOS RETOS DEL DESARROLLO GLOBAL

Vivimos en un mundo cambiante, un mundo que en la última década ha experimentado cambios espectaculares gracias a la investigación y la innovación, pero también un mundo en el que estos cambios se han producido de forma desequilibrada e inícuo, de modo que los avances científicos no llegan a los más necesitados. De hecho, los avances científicos y el desarrollo económico en muchos países han propiciado la convivencia de los favorecidos y desfavorecidos en el mismo entorno territorial, pero con claras barreras sociales, culturales y de acceso a las condiciones más básicas de alimentación y salud.

Hace 10 años la Organización de Naciones Unidas (ONU) encomendó a una serie de líderes mundiales el trabajo de identificar los retos del milenio para conseguir el desarrollo mundial y con la perspectiva de erradicar la pobreza en el año 2025 (*Millenium Developments Goals, MDGs*). La consciencia y la urgencia de abordar estos retos quedaron claramente reflejados en las palabras pronunciadas por Kofi Annan en la Asamblea de las Naciones Unidas «Somos la primera generación que posee los recursos, el conocimiento y la capacidad para eliminar la pobreza...no debemos limitarnos a hablar de nuestro futuro. Debemos empezar a crearlo ya...». Como puede apreciarse

en la Figura 1, tres de los Objetivos de Desarrollo del Milenio identificados están relacionados con temas de salud, más concretamente: reducir la mortalidad infantil, mejorar la salud materna y combatir enfermedades tales como sida, malaria y otras. Estos objetivos aparecen recogidos en la Declaración del Milenio, una alianza contra la pobreza firmada por un importante número de dirigentes del mundo.

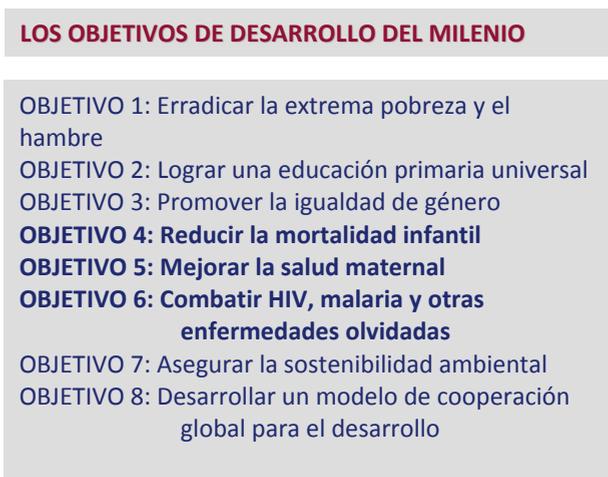


Figura 1. Los objetivos de desarrollo del milenio
(<http://www.un.org/spanish/millenniumgoals>)

Como consecuencia de la citada declaración y de la identificación de los Objetivos de Desarrollo del Milenio se puso en marcha el Proyecto «*UN Millenium Project*» con el propósito de desarrollar estrategias para el cumplimiento de los mismos. En el marco de este proyecto se han realizado diversos análisis y estudios tales como «*Investing in Development: a practical plan to achieve the Milenium Development Goals (MDGs)*» publicado en el 2005. Particularmente relevante ha sido el análisis exhaustivo sobre el importante papel que la ciencia y la innovación tienen en la consecución de los Objetivos del Milenio,

recogido en el documento «*Innovation: applying knowledge in development*», publicado igualmente en el 2005.

Lamentablemente, y pesar de los esfuerzos orientados a analizar la situación y a plantear estrategias para el cumplimiento de los objetivos, después una década de dicha declaración nos encontramos con que no solamente el avance logrado es ciertamente menor, sino que en muchos países la situación de desigualdad y de exclusión social se ha agravado. De hecho, en un informe reciente (2009) el actual presidente de la ONU, Ban ki-Moon reconoció que, a pesar del progreso realizado, la evolución hacia la consecución de los objetivos planteados ha sido excesivamente lenta. Y hay datos escalofriantes que lo revelan: al día de hoy, una mujer en los países menos desarrollados sigue teniendo muy altas posibilidades de morir en un parto (probabilidad multiplicada por 50). Igualmente, la probabilidad de que un niño muera antes de alcanzar los 5 años sigue siendo muy alta en ciertos países (probabilidad multiplicada por 13). Esto representa, según las cifras aportadas por el Banco Mundial, que 190.000 niños y 10.000 mujeres mueren cada semana por enfermedades y complicaciones del embarazo que pueden tratarse. Leer estos datos no es hablar de cifras sino de personas, es hablar de la mayoría de la población mundial. Contemplamos además cómo las grandes desigualdades, y en particular aquéllas relacionadas con la salud y la educación, afectan fundamentalmente a los más desprotegidos, las madres y los niños. ¿Cómo puede ser esto justo? ¿Cómo puede dejarnos tranquilos? Sin duda, la exclusión y la desigualdad en términos de salud es la mayor de las injusticias que presenciamos en el mundo actual.

Por ejemplo, según el informe elaborado por la dirección general de investigación de la Comisión Europea «El mundo en el 2025», si se mantiene la evolución actual en el 2025, el 38% de la población africana se encontrará en situación de extrema

pobreza y se irá incrementando la desigualdad entre ricos y pobres. Después de estos años de evolución negativa cabe decir que las soluciones clásicas aportadas no han servido y que es imprescindible ser innovadores para abordar convenientemente la grave situación. Por ello, y a pesar del esfuerzo realizado por algunos organismos de carácter público, así como por numerosas organizaciones no gubernamentales (ONGs), dirigido a implementar medidas contra la pobreza, al día de hoy parece clara la necesidad urgente de abordar el gran reto del desarrollo global, y en particular el de la salud global, desde la perspectiva de la contribución de la ciencia y la innovación.

Aunque la pobreza y la desigualdad social son situaciones que atañen principalmente a grandes continentes como Asia, Africa y América donde existen importantes sectores de población para los que la consecución de agua y de alimentos es un reto diario, lo cierto es que en Europa existen también bolsas de población que sufren la exclusión social y tienen dificultades de acceso al sistema de salud. Es por ello que en aras de una sensibilización social y con el objetivo de proponer acciones y políticas internas dirigidas a abordar este problema, se ha declarado el 2010 como el **año de lucha contra la pobreza y la exclusión social**.

Siendo éste el lema de este año en Europa, podríamos decir que nos encontramos en un momento crítico para abordar el problema de la pobreza y de la salud, no únicamente desde la perspectiva de su impacto en Europa sino también de su necesaria proyección global. En este sentido, además de una mayor concienciación del ciudadano europeo hacia los problemas globales, es deseable una estrategia de coordinación de las iniciativas de cooperación y ayuda humanitaria de los diferentes países europeos, a la vez que es imprescindible una política europea de ciencia e innovación dirigida a abordar específicamente los grandes retos del desarrollo global.

La consciencia de la necesidad de afrontar el problema desde la perspectiva de la contribución de la ciencia parece estar presente en la actual presidencia europea correspondiente al gobierno de España. De hecho, la conferencia organizada en este contexto bajo el lema «Ciencia contra la pobreza», celebrada el pasado ocho de Abril en España, ha tenido como objetivo –en palabras del propio presidente- la promoción de la igualdad y la defensa de los menos privilegiados. Más concretamente, la conferencia abordó el tema del papel de la investigación y la innovación en la mitigación de la pobreza y la exclusión social en la agenda política ministerial. La conferencia reunió a 200 expertos internacionales del mundo académico, organizaciones de investigación y legisladores, con el objetivo de elaborar una serie de recomendaciones de alto nivel para ser trasladadas por la Ministra española de Ciencia e Innovación, la Sra. Cristina Garmendia, al Consejo de Competitividad Europeo. Como decía la Ministra, la ciencia europea tiene la responsabilidad social de afrontar también los problemas no europeos y reforzar los sistemas científicos de los países menos desarrollados, de modo que afiancen sus propias capacidades de investigación y de innovación.

Son múltiples los focos en los que la ciencia y la innovación pueden tener un papel trascendental. Sin duda pueden contribuir a la educación y a la cultura, pero también a la salud, a la disponibilidad de agua, a la alimentación, a las infraestructuras y al desarrollo del país en general. La clave está en la estrategia a seguir en cuanto al modelo de gestión, coordinación y promoción de la ciencia y la innovación. En algunas circunstancias, la estrategia correcta es la adaptación de tecnologías ya desarrolladas, mientras que en otras se precisa un enorme esfuerzo en investigación, como el necesario para combatir las enfermedades llamadas olvidadas, que son las principales responsables de la alta mortalidad existente en muchos países. Cualquiera que sea la circunstancia, existe un espacio de trabajo en el que los agen-

tes clásicos de la cooperación y de la lucha contra la pobreza –como los organismos internacionales, las agencias nacionales de financiación y las ONGs- tienen que trabajar de modo coordinado con otros agentes llamados a tener un papel esencial como son las universidades, los centros de investigación y las empresas innovadoras socialmente responsables.

Además de la mencionada coordinación, existen una serie de elementos considerados clave para que la ciencia y la innovación tengan la adecuada traslación en un contexto global. La investigación ha de tener un claro foco científico orientado a la innovación. En muchos casos se requerirá una investigación de frontera capaz de conducir a una innovación revolucionaria. Sea cual sea el origen de la innovación, ésta ha de ir dirigida a resolver grandes problemas a un bajo coste económico; por otro lado el producto, tecnología o servicio resultante ha de ser fácil de implementar y, por tanto, aceptable bajo la perspectiva social, ética y cultural.

II. LOS OBJETIVOS EN SALUD GLOBAL

II.1. Las estrategias generales a corto y a largo plazo

De todas las necesidades expresadas en el capítulo anterior para combatir la pobreza y a favor del desarrollo global, las relacionadas con la salud global requieren un tratamiento especial. Las estrategias que se han abordado a la hora de afrontar una mejora en salud global son múltiples, pudiendo distinguir, en función del tiempo de implementación, entre estrategias a corto, medio y largo plazo.

Las estrategias a corto plazo han sido las más utilizadas al día de hoy y son aquéllas destinadas a resolver problemas que requieren una atención inmediata. Quizás el ejemplo reciente más ilustrativo sea la intervención en Haití, pero existen otros muchos ejemplos relacionados con la salud tales como la distribución gratuita de vacunas. Estas actuaciones son estrictamente necesarias pero claramente insuficientes. Si la actuación de los países ricos se limitase a este tipo de medidas nunca se resolvería el problema.

Las estrategias a medio plazo son las basadas en innovaciones de desarrollo rápido que permiten intervenciones rápi-

das y eficaces. Entre ellas cabe citar la adaptación de tecnologías sanitarias al desarrollo de productos de bajo coste y movimiento. Como ejemplos de productos desarrollados en instituciones públicas de investigación cabe mencionar las camillas de bajo coste o las incubadoras de bajo consumo para prematuros.

Las estrategias a largo plazo son aquéllas que requieren de un largo y costoso proceso de investigación y posterior desarrollo, en el que la presencia de agentes públicos y privados de investigación e innovación se hace imprescindible. Éstas son las estrategias menos utilizadas debido al coste de las mismas y al tiempo requerido para visualizar su éxito. Éstas son también las estrategias consideradas objetivo prioritario en el abordaje del gran problema de la salud global.

En lo que resta de mi discurso me centraré principalmente en las estrategias, a largo plazo orientadas al desarrollo de nuevos fármacos, vacunas y, de forma particular, en las tecnologías requeridas para su adecuada administración, por ser éste mi ámbito de trabajo en investigación.

A la hora de abordar los objetivos en salud global, y en particular aquéllos que requieren de un importante esfuerzo en investigación e innovación, conviene tener en cuenta los informes de salud global publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Según el último informe mundial de la salud, existen al día de hoy un elevado número de enfermedades olvidadas para las que urge un tratamiento y también vacunas preventivas.

Siendo conscientes de los recientes avances logrados en el tratamiento de alguna de estas enfermedades, hemos de reconocer que las diferencias en salud en términos globales son cada día mayores. Margaret Chan, directora General de la OMS pronunció estas palabras «Nunca hemos tenido un arsenal tan

sofisticado de tecnologías para tratar enfermedades, y sin embargo, la brecha en salud global es cada día mas grande, ésto es inaceptable». Es bien cierto que es inaceptable, pero como dijo David O'Connell, editor de «*Nature Reviews in Microbiology*», la tragedia es que esta letanía de Margaret Chan la hemos escuchado de todos los directores de la OMS en los últimos 30 años. Veamos a continuación dónde reside el problema de las enfermedades que afecta a los más pobres y las posibles vías de prevención y tratamiento.

II.2. Las enfermedades olvidadas

Las enfermedades olvidadas, a las que aludimos anteriormente, son enfermedades para las que no se dispone de tratamientos eficaces y que afectan al día de hoy a más de mil millones de personas –un sexto de la población mundial- que viven en los países más pobres. Son mayoritariamente enfermedades tropicales infecciosas, muchas de ellas transmitidas a través de parásitos e insectos (Figura 2). Los niños son el sector de población más afectado llegando a sufrir la sintomatología durante toda su vida. Las consecuencias más frecuentes son el dolor físico, las disfunciones, la desfiguración física e incluso la muerte.

De entre todas ellas, el sida, la malaria y la tuberculosis han sido objeto de particular atención en las últimas décadas («*targeted diseases*») por parte de varias empresas y numerosos organismos y asociaciones. Ello se debe en gran medida a su importante grado de diseminación. Sin embargo, la incidencia de la mayoría de las enfermedades olvidadas se restringe a determinados grupos poblacionales y no están recibiendo la necesaria consideración a pesar de que generan un impacto devastador en la humanidad.

ENFERMEDADES OLVIDADAS

Infecciones parasitarias:

Malaria “Fiebre Amarilla”
Tripanosomiasis Africana “Enfermedad del Sueño”
Tripanosomiasis Americana “Enfermedad de Chagas”
Esquistosomiasis
Fasciolosis/distomatosis
Filariasis linfática
Oncocercosis
Dracunculiasis “La Ceguera de los Ríos”
Geo-helmintiasis
Leishmaniasis

Infecciones bacterianas:

Tuberculosis
Lepra
Cólera
Úlcera de Burrell
Tracoma

Infecciones víricas:

SIDA
Dengue

Figura 2. Relación de las enfermedades consideradas en la actualidad como enfermedades olvidadas (<http://www.enfermedadesolvidadas.com>)

La gravedad de la situación ha llevado a la creación de organismos, instituciones y asociaciones dirigidos a informar y alertar sobre la necesidad de dar respuesta a estas enfermedades olvidadas. Un ejemplo es la organización denominada «Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas» (DNDi). Asimismo, existen foros de debate y redes sociales encaminados a dar a conocer esta realidad social y a sensibilizar sobre la necesidad de buscar soluciones a un problema de tal magnitud. Así por ejemplo, merece especial mención la red social sobre enfermedades olvidadas organizada por la Real Academia Nacional de Farmacia. Al día de hoy cabe decir que, gracias a este tipo de iniciativas y también a un mayor compromiso por parte de la industria farmacéutica se está logrando sacar del olvido a muchas de estas enfermedades.

Conviene precisar que cuando decimos que estas enfermedades están en el olvido no nos estamos refiriendo al desconocimiento de su patogénesis y mecanismos de propagación,

sobre los que existe un conocimiento razonable, sino a la falta de estrategias terapéuticas para el tratamiento y prevención de las mismas. En este punto la falta de atención se une a la complejidad de estos tratamientos debido a factores tales como: (i) la modificación constante de los patógenos, (ii) su frecuente localización a nivel intracelular a donde el acceso de los fármacos se ve dificultado, (iii) su capacidad para infectar a las células del sistema inmune, utilizándolas como reservorios desde los que colonizan otros tejidos o células dando lugar a infecciones recurrentes, (iv) el creciente número de individuos inmunocomprometidos, fenómeno asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Como consecuencia de las dificultades mencionadas, nos encontramos con que hay un déficit claro de fármacos antiinfecciosos, siendo la mayoría de los existentes extremadamente tóxicos. Por tanto, el tratamiento adecuado de este problema exige no sólo la búsqueda de nuevas moléculas, sino también la adaptación de tecnologías que permitan mejorar la eficacia de los tratamientos existentes y potenciales. A estas tecnologías, en las que se centra mi ámbito de especialización, me referiré en el apartado siguiente.

Al abordar la necesidad de combatir las enfermedades olvidadas es imprescindible tener presente la estrategia de la vacunación. En este sentido, cabe destacar los importantes avances logrados en la prevención de las enfermedades foco, tales como el sida, la malaria y la tuberculosis, para las que se han diseñado vacunas que en la actualidad ofrecen interesantes datos de cobertura. Al igual que en el caso de los tratamientos, las estrategias de vacunación pasan no únicamente por identificar nuevos antígenos, sino también nuevos adyuvantes y nuevas tecnologías de liberación. Dado que la importancia de la vacunación en los países menos desarrollados no se centra únicamente en la prevención de enfermedades olvidadas, esta

estrategia y las correspondientes tecnologías serán tratadas de forma específica en los capítulos siguientes.

Aunque no es objeto de este discurso presentar una revisión detallada de cada una de las enfermedades olvidadas, si parece conveniente destacar algunos adelantos importantes surgidos de los esfuerzos invertidos en determinadas enfermedades.

SIDA:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH.

Los últimos datos publicados por la OMS indican que el número de personas que sufrían esta infección en 2008 era de 33,4 millones. De ellos, 2,7 millones adquirieron la infección en ese año y el número de muertes declaradas fue de 2 millones.

El hecho de que el SIDA se extienda a la mayoría de los países del mundo ha resultado en un esfuerzo considerable orientado al desarrollo de nuevos tratamientos y vacunas. Así, en estos momentos existen decenas de especialidades farmacéuticas utilizadas en el tratamiento del SIDA y de otras infecciones oportunistas. Lamentablemente los tratamientos son complejos, costosos, llevan asociados importantes efectos secundarios y no siempre son efectivos.

La búsqueda de una vacuna contra el SIDA se ha visto dificultada por el hecho de que el VIH es muy difícil de atacar debido a que tiene muchos recursos para aniquilar el sistema de defensa natural del paciente. A pesar de esto, se han producido avances significativos en vacunas preventivas y también vacu-

nas terapéuticas. La mayoría de las vacunas desarrolladas son de naturaleza proteica y producen una débil respuesta inmunitaria, de modo que para incrementar dicha respuesta es preciso recurrir al empleo de vehículos o agentes immunoestimulantes. Al día de hoy disponemos de al menos 15 prototipos de vacuna en fase de evaluación clínica. Estos prototipos son mayoritariamente de naturaleza proteica o peptídica, si bien existen varios de tipo genético.

MALARIA:

La malaria, también conocida como paludismo o fiebre amarilla, es endémica en de 108 países de Africa, Asia, Oceanía y América Central y del Sur. Se calcula que cada año aparecen de 300 a 500 millones de casos de esta enfermedad que, por su impacto socioeconómico, es la más importante de todas las parasitosis transmisibles.

Hoy se ha abandonado toda esperanza de erradicar el paludismo mediante el uso sistemático de rociamientos con insecticidas y de medicamentos antipalúdicos. La aparición de vectores resistentes a los insecticidas más utilizados y de parásitos resistentes a los medicamentos de primera línea se ha traducido en un aumento de la incidencia. Es por ello, que en la actualidad las estrategias para combatir esta enfermedad son variadas, incluyendo actuaciones sobre los mosquitos, el acceso universal al diagnóstico de malaria, el seguimiento de los casos de malaria y de la eficacia de los tratamientos, así como desarrollar nuevos tratamientos y vacunas.

A pesar de la complejidad y gravedad de la situación, el incremento en el esfuerzo económico en la lucha contra la malaria (según el último informe sobre malaria publicado por la OMS el presupuesto internacional ha pasado de 300 millones de Euros en 2003 a 1.700 en 2009), ha dado sus frutos permitiendo pronosticar un futuro prometedor. Así por ejemplo, y en

relación con el desarrollo de vacunas cabe destacar que en la actualidad existen al menos 11 prototipos diferentes de vacuna antimalárica en fase de evaluación clínica.

TUBERCULOSIS:

La tuberculosis, causada por *Micobacterium tuberculosis*, es una infección pulmonar común, endémica en numerosas regiones de Asia y Africa (Figura 4). Su incidencia se extiende a 198 países, detectándose un aumento frecuentemente asociado a la incidencia del SIDA. El número de casos estimados en 2008 se aproximada a 10 millones de personas, mientras que el número de casos reportados es de 5,7 millones. De ellos, 1,3 millones murieron como consecuencia de la infección.

En 2006, la OMS puso en marcha la nueva estrategia Alto a la Tuberculosis. La estrategia se aplicará a lo largo de los próximos 10 años, según lo previsto en el Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015. El objetivo de esta estrategia se centra en actuar fundamentalmente sobre la tuberculosis farmacorresistente, particularmente frecuente en pacientes también infectados por el VIH.

En la actualidad existen tratamientos para la tuberculosis, sin embargo son muy frecuentes los casos de tuberculosis farmacorresistente. Ésta es una forma especialmente peligrosa de tuberculosis que se define por la resistencia del bacilo a, como mínimo, la isoniazida y la rifampicina, los dos tuberculostáticos más potentes. Surge como consecuencia de un tratamiento parcial o anómalo, cuando el paciente incumple el tratamiento o el suministro del fármaco no está garantizado. Su tratamiento requiere quimioterapia prolongada de hasta dos años con fármacos antituberculosos más caros y con efectos secundarios más graves. Existe, por tanto, una clara necesidad de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios de estos tratamientos,

Asimismo, aunque actualmente se dispone de una vacuna contra la tuberculosis, la BCG (bacilo de Calmette-Guerin), lo cierto es que es necesaria una vacuna capaz de hacer frente a las tuberculosis pulmonares más graves, en jóvenes. El conocimiento reciente del genoma del bacilo tuberculoso está acelerando la búsqueda de nuevas vacunas. Al día de hoy existen al menos 8 nuevos prototipos de vacunas, de las cuáles 6 son de tipo proteico y 2 son vacunas genéticas, incluyendo diferentes adyuvantes, en fase de evaluación clínica.

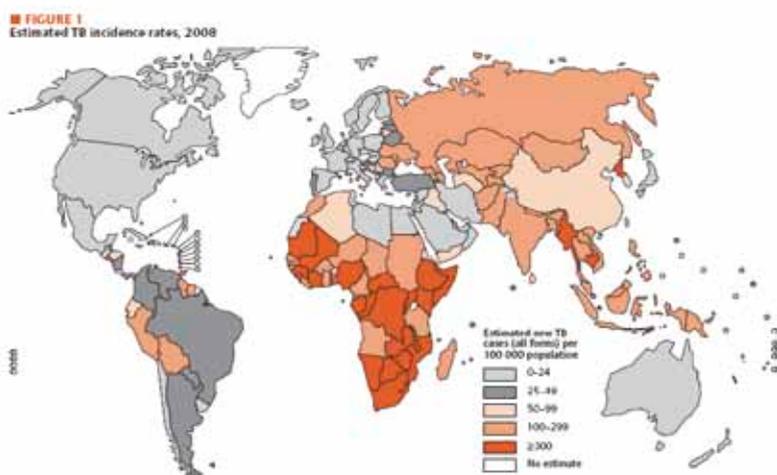


Figura 3. Incidencia de la tuberculosis en el mundo. Datos publicados por la OMS correspondientes al 2008.

II.3. La necesidad de mejorar la cobertura global de vacunación

El descubrimiento de las vacunas es uno de los hitos históricos más importantes en la salud global. De hecho, la vacunación se ha considerado como el mayor logro en salud pública de todos

los tiempos junto con los antibióticos y las mejoras de higiene en la población. Podemos considerar que las primeras prácticas de vacunación datan de hace más de mil años, y se realizaban en la Antigua China para prevenir la viruela. Para inmunizar contra la enfermedad, se utilizaban las costras y/o secreciones desecadas de un paciente con viruela. Las costras se pulverizaban y el polvo resultante se insuflaba por vía nasal con la finalidad de crear inmunidad. Sin embargo, no fue hasta el siglo XVIII cuando Edward Jenner pudo constatar la primera evidencia científica de la protección frente a la viruela. Éste había observado que las personas que previamente habían contraído la viruela bovina, no llegaban a desarrollar la variante humana de la enfermedad. Esto le llevó a proponer la inoculación de costras tomadas de las vacas infectadas y previamente procesadas, de forma que lograba la atenuación de los microorganismos. De este modo, Jenner es considerado el promotor del uso de gérmenes atenuados como vía para la vacunación.



Figura 4. Lámina que ilustra el inicio de la vacunación frente a la viruela promovido por Edward Jenner en el siglo XVIII

A principios del siglo XX se descubre la inmunogenicidad de las toxinas de las bacterias causantes de la difteria y el teta-

nos químicamente inactivadas, es decir, aparecen los primeros toxoides. En las décadas 70 y 80 tiene lugar la aparición de las primeras vacunas formadas por las subunidades del patógeno, como fracciones polisacáridicas o proteínas purificadas. Paralelamente, comienza el gran desarrollo de las nuevas técnicas de ingeniería genética que permiten la atenuación de los patógenos a través de la modificación de su genoma. Es así como en 1986, Merck comercializa la primera vacuna recombinante de la hepatitis B, obtenida en cultivos de levaduras mediante la técnica de ADN recombinante. Por otro lado, la técnica del ADN recombinante ha servido para diseñar plásmidos ADN que contienen secuencias codificadoras de antígenos.

Como consecuencia de todos estos avances, en la actualidad disponemos de un amplio arsenal de vacunas, gracias a las cuáles hemos logrado los estándares de salud más altos de la historia. Sin embargo, estos avances no han trascendido a los países más pobres. Ciertamente, a pesar de que la cobertura global de vacunación ha alcanzado el nivel más alto de la historia, el 82%, nos encontramos con países cuya cobertura supera el 90% mientras que existen poblaciones cuya protección frente a algunas enfermedades es inexistente o limitada (inferior al 50%).

La deficiente cobertura de vacunación se debe, por un lado, a la falta de vacunas para las denominadas enfermedades olvidadas y, por otro, al hecho lamentable de que las vacunas disponibles en la actualidad no llegan a determinados sectores poblacionales, o llegan en condiciones inadecuadas. De hecho, se sabe que más de 8,8 millones de personas fallecen cada año por no haber recibido protección frente a enfermedades para las que sí existen vacunas en el mercado. Igualmente, se estima que todavía más de 24 millones de niños –principalmente en Asia y Africa- no reciben las vacunas necesarias, por lo que están expuestos a enfermedades que amenazan su salud. Acceder a determinados sectores poblacionales implica no únicamen-

te la necesidad de disponer de la vacuna actualmente utilizada en los países más desarrollados sino también la resolución de los problemas infraestructurales, éticos y culturales de acceso a esas poblaciones.

Esta situación ha llevado a la OMS a plantearse como objetivo fundamental la reducción de la enorme brecha que, en términos de vacunación, existe en este mundo globalizado. Así, en el último informe sobre salud global de la OMS, se señalan los objetivos a cumplir hasta el 2015 en lo que se refiere al desarrollo de nuevas vacunas (Figura 4). De este conjunto de 20 vacunas necesitadas, al día de hoy se han desarrollado solamente 6 que son: DPTA, la vacuna del papiloma humano, la vacuna para influenza pandémica y las vacunas para meningococo, pneumococo y rotavirus. Pero además, en este mismo informe, se insiste en la necesidad de desarrollar no únicamente nuevas vacunas sino también nuevas tecnologías que faciliten la distribución y administración de vacunas en los entornos sociales y culturales más desfavorecidos.

Siguiendo estas recomendaciones, el enfoque actual de la ciencia y la innovación relacionada con las vacunas, se centra no sólo en el desarrollo de nuevas vacunas para combatir enfermedades no cubiertas –ej. enfermedades olvidadas- sino también en incrementar la seguridad y facilitar la administración de las vacunas existentes. Destacan en esta línea las tecnologías para mejorar la estabilidad de las vacunas existentes, así como también para reducir o incluso eliminar el uso de inyecciones. La importancia y aplicaciones de estas tecnologías serán objeto de análisis pormenorizado en el capítulo siguiente, por ser éste el ámbito en el que he centrado mi actividad investigadora en los últimos 20 años.

**NUEVAS VACUNAS O VACUNAS
MEJORADAS
(desarrollo previsto para el 2015)**

Dengue
DTaP (dos antígenos P)
Escherichia Coli enterotoxigénica
Streptococcus grupo A
Virus del papiloma humano (HPV)
Influenza pandémica
Encefalitis japonesa
Meningococcus A (multiserotipo)
Pneumococcus
Polio
Virus respiratorio sincitial
Rotavirus
Síndrome respiratorio agudo severo
Shigella
Tifus (conjugado)
Virus del Nilo Occidental
Nuevas combinaciones de vacunas

Figura 6. Relación de vacunas cuyo desarrollo está previsto para el 2015, según el último informe de salud global publicado por la OMS (The world health report, WHO, 2008)

III.

LA CONTRIBUCIÓN DE LA CIENCIA Y LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

Partiendo de la consideración de la necesaria contribución de la ciencia y la innovación, en este apartado me gustaría centrarme en el papel que la ciencia y la innovación farmacéutica tienen en la actualidad en el desarrollo de nuevas tecnologías y productos, incluyendo fármacos y vacunas. Mas concretamente, abordaré la importante misión que en esta línea tiene la nanotecnología farmacéutica, actualmente denominada también nanofarmacia, en el contexto de la plataforma europea de nanomedicina. Esta misión se traduce en la reducción de problemas inherentes a los fármacos, así como también el descubrimiento de nuevos adyuvantes y formas de administración de vacunas. Para su estudio clasificaremos las estrategias en función de su aplicación, bien a la liberación de fármacos o de vacunas.

III.1. Fármacos menos tóxicos y más activos: aplicación de los nanosistemas de liberación de fármacos

Como se comentó anteriormente, además del claro déficit de fármacos, uno de los grandes problemas inherentes al tratamiento de las denominadas enfermedades olvidadas reside en la localización intracelular del microorganismo patógeno. Las dificultades para alcanzar esta diana intracelular se complican dada la constante la evolución de los patógenos y su capacidad para alojarse en las células del sistema inmune. Como consecuencia de estas dificultades, los tratamientos de muchos procesos infecciosos conllevan importantes riesgos de toxicidad. Por suerte, y como veremos a continuación, al día de hoy hay diversos tipos de nanoestructuras, liposomas, nanopartículas y nanocápsulas, que han permitido mejorar significativamente las propiedades de fármacos de interés en el tratamiento de enfermedades olvidadas. Veamos cuál es el origen de esta idea y su grado de desarrollo actual.



Figura 7. Fotografía de Paul Ehrlich, premio nobel de Medicina en 1908, e impulsor de la idea de la «bala mágica» necesaria para actuar específicamente sobre los microorganismos.

A principios del siglo XX, Paul Ehrlich, inmunólogo y premio Nobel de medicina (Figura 7), insistió en la necesidad de disponer de lo que él denominó una «bala mágica» capaz de dirigir el fármaco hacia el microorganismo localizado en el interior de las células diana. Ésta ha sido considerada como la idea precursora del concepto de vehiculización u orientación selectiva de fármacos (*drug targeting*). Los primeros nanosistemas utilizados con esta finalidad fueron los liposomas, estructuras vesiculares de tamaño nanométrico (Figura 8) descubiertos casualmente a finales de los 60 por el científico y hematólogo, Alec Bangham. Estas nanoestructuras presentan la ventaja de concentrarse preferentemente en órganos con alta capacidad fagocítica y en monocitos circulantes, consiguiendo una liberación intracelular del fármaco encapsulado. A lo largo de estas décadas son cientos de miles los artículos y patentes generados en el campo de los liposomas, de los cuales un número significativo ha ido orientado al tratamiento de enfermedades infecciosas (fármacos antifúngicos, antibióticos, y antivirales).

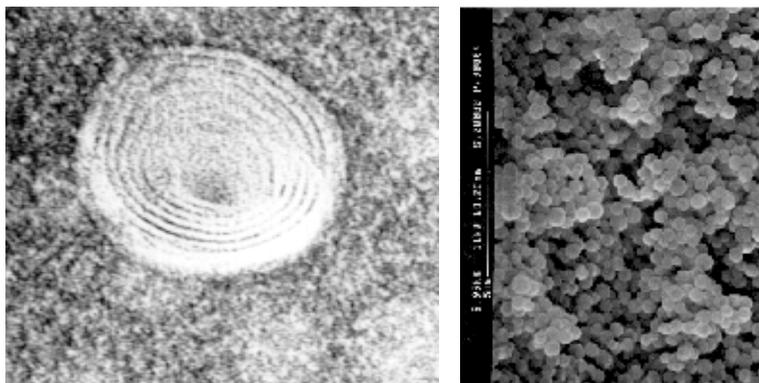


Figura 8. Imágenes tomadas en el microscopio electrónico de transmisión correspondientes a un liposoma multilaminar (izda) y una población de nanopartículas de ácido poli(láctico/glicólico) (dcha).

Otro tipo de sistema de liberación selectiva lo constituyen las nanopartículas elaboradas a partir de biopolímeros. Estas nanopartículas fueron desarrolladas por Peter Speiser a finales de la década de los 70 con la idea de ser utilizadas como sistemas de liberación controlada de vacunas (aspecto que se discutirá en el apartado siguiente). Sin embargo, esta idea fue trasladada rápidamente al ámbito de los antibióticos debido a la reconocida capacidad de las nanopartículas para acumularse en el interior de las células del sistema fagocítico mononuclear. A la primera serie de nanopartículas elaboradas a partir de poliacrilamida, albúmina y gelatina, siguió un amplio desarrollo de las nanopartículas de polialquilcianoacrilatos.

Durante mi estancia post-doctoral en la Universidad de París Sur y bajo la dirección del profesor Patrick Couvreur, tuve la oportunidad de participar en uno de los primeros desarrollos de nanopartículas de interés en el tratamiento de infecciones intracelulares. Más concretamente, mi trabajo se centró en la asociación de antibióticos tales como la ampicilina y la gentamicina a nanopartículas de polialquilcianoacrilato y en la posterior evaluación de su eficacia en modelos experimentales. Los resultados pusieron claramente de manifiesto la importancia del vehículo en la eficacia de las terapias antibióticas.

A las nanopartículas de polialquilcianoacrilatos han seguido otros tipos de nanoestructuras poliméricas tales como los niosomas – estructuras tipo liposoma formadas a partir de tensoactivos poliméricos sintéticos- o las nanopartículas de ácido poli(láctico/glicólico). En general, estos desarrollos han sido muy preliminares, no conociéndose ninguna formulación de fármacos antiinfecciosos asociados a nanoestructuras poliméricas que haya alcanzado su desarrollo clínico. Esta ausencia de desarrollos avanzados de estos sistemas podría atribuirse al coste de los mismos y a la falta de motivación por parte del sector empresarial para la comercialización de productos de dudoso retorno económico. De hecho, la industria farmacéutica

ha valorado el interés de algunas de estas formulaciones en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, pero no en el ámbito de las enfermedades infecciosas.

A continuación se describen los ejemplos más ilustrativos de formulaciones tipo liposoma o nanopartículas, de interés potencial para mejorar el tratamiento de las enfermedades olvidadas.

III.1.1. Nanomedicamentos para el tratamiento de la Leishmaniasis

El tratamiento actual de la leishmaniasis, lleva implícito inconvenientes graves, derivados no solo de su elevada toxicidad sino de la necesidad de largos tratamientos por vía parenteral. Uno de los agentes propuestos en el tratamiento de los casos severos es la anfotericina, siendo éste el agente anti-infeccioso más estudiado desde la perspectiva de su encapsulación en nanoestructuras.

La importante atención de que ha sido objeto la anfotericina se debe, por un lado, a su elevada toxicidad y, por otro, a las interesantes oportunidades terapéuticas que presenta en los países desarrollados. De hecho, en la actualidad existen dos formulaciones de liposomas conteniendo anfotericina comercializadas, el Ambisome®, el primer nanomedicamento comercializado, y el Abelcet®. Ambos han sido fundamentalmente utilizados en el tratamiento específico de micosis sistémicas graves, que aparecen en pacientes inmunodeprimidos sometidos a quimioterapia o a tratamientos inmunosupresores. La anfotericina B liposomal permite reducir drásticamente la toxicidad del antifúngico permitiendo así la administración de una dosis considerablemente superior. Esta reducción de la toxicidad se debe a su capacidad para viajar a través del torrente

sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado, pudiendo así acceder a otros tejidos infectados como pueden ser los pulmones, el hígado, los riñones y el cerebro.

Además de la indicación mencionada, la anfotericina liposomal ha demostrado una gran actividad para el tratamiento de la leishmaniasis visceral y mucosas. Sin embargo, y a pesar de la eficacia de estas nuevas formulaciones, su utilización por parte de los sectores poblacionales afectados por enfermedades olvidadas tales como la leishmaniasis no parece factible en tanto y cuanto el coste asociado a estas modernas tecnologías no se reduzca significativamente. De hecho, el coste estimado de la terapia con el Ambisome es de unos 20.000 euros/mes frente a poco más de 100 euros para la formulación convencional.

Las nanopartículas elaboradas a partir de materiales poliméricos han sido igualmente propuestas para la encapsulación de fármacos de interés en el tratamiento de la leishmaniasis. Destacan los trabajos orientados a la encapsulación de primaquina en nanopartículas de poli(hexilcianoacrilato), la encapsulación de amarantina estibogluconato sódico en niosomas, o la encapsulación de arjunglucosido en nanopartículas de ácido poliláctico. En todos los casos, se pudo apreciar una reducción de la toxicidad y un aumento de la eficacia de los fármacos incorporados en las nanoestructuras.

III.1.2. Nanomedicamentos para el tratamiento de la Malaria

A la hora de desarrollar tratamientos efectivos frente a la malaria, es necesario tener presente que el parásito se localiza en el interior de los glóbulos rojos. Por ello, los nanosistemas de liberación diseñados para tal fin deben tener una presencia prolongada en el torrente sanguíneo y, preferentemente, una

interacción favorable con los glóbulos rojos infectados. Los nanosistemas tipo liposoma o nanocápsula, recubiertos de una capa de polietilenglicol (PEG) (sistemas de largo tiempo de circulación), han resultado eficaces para facilitar la concentración de fármacos como la halofantrina en el torrente sanguíneo, reduciendo así los efectos tóxicos del fármaco.

Asimismo, y con el objeto de lograr una liberación selectiva del fármaco en las células diana, se ha considerado el uso de ligandos específicos asociados a la superficie de las nanopartículas. La utilización de ligandos tales como la manosa, el péptido tuftsin y anticuerpos monoclonales (Figura 9) ha permitido aumentar la eficacia de fármacos encapsulados en liposomas tales como el estibogluconato sódico o la cloroquina. En todo caso, y a pesar de la eficacia demostrada de estas estrategias de formulación, los estudios orientados a la liberación selectiva de fármacos antipalúdicos no han superado la fase de desarrollo preclínico.

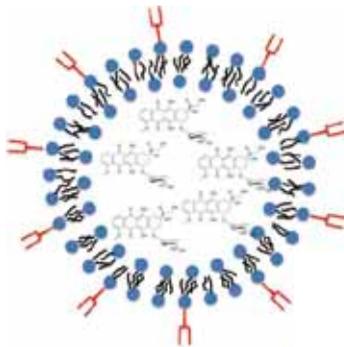


Figura 9. Ilustración de la estructura de un liposoma que contiene el fármaco encapsulado y está funcionalizado con anticuerpos monoclonales.

III.1.3. Nanomedicamentos para el tratamiento de la tuberculosis

A pesar de la eficacia demostrada de los aminoglicósidos para combatir las infecciones causadas por micobacterias, tales como el *Micobacterium Tuberculosis*, la utilización de estos fármacos plantea serios inconvenientes derivados de su escasa penetración intracelular, lo que conlleva la necesidad de administrar dosis elevadas e importantes efectos secundarios.

Numerosos antibióticos han sido incorporados en diversas formulaciones liposomales, cuya eficacia para el tratamiento de diversos tipos de infecciones ha sido evaluada en diferentes modelos experimentales. Entre los antibióticos evaluados figuran la amikacina, la kanamicina, la claritromicina, la estreptomina, la isoniazida, la ofloxacina, la norfloxacina y la ciprofloxacina. En concreto, los esfuerzos realizados en esta línea para el aminoglucósido amikacina han conducido al desarrollo de la especialidad denominada Mikasome®, indicada en el tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados con esta formulación en pacientes de tuberculosis no dieron los resultados esperados debido al difícil acceso del fármaco a los bacilos ubicados en el pulmón. Por todo ello, el desarrollo de una formulación capaz de concentrar el antibiótico en los lugares donde se localizan los bacilos sigue siendo un desafío y un problema importante a resolver.

III.1.4. Nanomedicamentos para el tratamiento de infecciones víricas

Las infecciones víricas son, probablemente, las más difíciles de tratar. En la actualidad se están realizando grandes esfuerzos en la búsqueda de nuevas moléculas y nuevas estrategias para desarrollar terapias efectivas. Desde la perspectiva de la

nanofarmacia se ofrece la posibilidad de la orientación selectiva del fármacos. Así, en el caso del SIDA, por ejemplo, las células diana son los macrófagos, ya que es en esas células donde el VIH tiene su reservorio y desencadena su proceso de replicación. En esta línea cabe mencionar los trabajos orientados al desarrollo de nanopartículas de albúmina o poli(cianoacrilatos de alquilo) conteniendo acidotimidina o dideoxicitidina. Los resultados obtenidos en animales de experimentación ponen de manifiesto el interesante potencial de las nanopartículas para el tratamiento de este tipo de infecciones.

Además del interés de las nanopartículas como sistemas de liberación selectiva de fármacos antivirales, merece la pena destacar el importante papel que la terapia génica puede jugar en el tratamiento de estas graves infecciones. Así, la utilización de polinucleótidos es considerada hoy en día como una alternativa interesante en el tratamiento de las principales infecciones virales en humanos: HIV, citomegalovirus, virus de la hepatitis C, y el virus respiratorio sincitial. En esta línea, las nanoestructuras se presentan como potenciales vehículos transportadores del material genético. A pesar de que el uso extensivo de la terapia génica no parece una opción viable a corto plazo debido a los costes asociados a dichos tratamientos, lo cierto es que esta terapia se presenta como una estrategia de futuro en salud global.

III.2. Vacunas más eficaces y fáciles de administrar: nanosistemas de liberación de antígenos

Bajo una perspectiva global existen una serie de deficiencias en términos de vacunación que sólo pueden ser abordados a través de la ciencia y la innovación. Estas deficiencias se refieren no solo a la carencia de vacunas para combatir enfermedades olvidadas, sino también a la necesidad de desarrollar tecnologías

que faciliten el proceso de vacunación con las vacunas disponibles. En cuanto al desarrollo de nuevas vacunas para combatir enfermedades tales como el sida, la malaria o la tuberculosis, el estado actual del conocimiento sugiere la necesidad de disponer de adecuados vehículos adyuvantes. Por otro lado, para mejorar las campañas de vacunación es necesario el desarrollo de tecnologías que eviten o reduzcan la necesidad de inyección y mejoren la estabilidad de las vacunas.

La búsqueda de iniciativas para de facilitar las campañas de vacunación es particularmente importante si tenemos en cuenta las deficiencias en las infraestructuras de inmunización y las barreras logísticas en la distribución a áreas remotas y deprimidas. La distribución de vacunas en estas áreas representa un serio problema relacionado con la inestabilidad de las vacunas (Figura 10). A pesar de la conocida necesidad de mantener la cadena de frío es muy frecuente que se produzca la exposición temporal a altas temperaturas durante el transporte o almacenamiento. Esta exposición conlleva una pérdida de potencia que frecuentemente pasa inadvertida. Por lo tanto, cualquier aproximación tecnológica que permita mejorar la estabilidad de las vacunas conducirá a una mayor cobertura de vacunación, especialmente en áreas remotas donde es muy difícil mantener la refrigeración.

Asimismo, la necesidad de dosis múltiples para alcanzar un nivel de protección adecuado es otro de los inconvenientes asociados a las vacunas disponibles en la actualidad. Con frecuencia, debido a esto, las pautas de inmunización no se cumplen, lo que conlleva una insuficiente protección. El desarrollo de tecnologías que permitan administrar vacunas en una única dosis, supone un reto con importantes implicaciones para conseguir una inmunización global.

Por último, es particularmente llamativo el hecho de que la propia administración de vacunas en forma inyectable conduzca en los países menos desarrollados a un aumento del riesgo en la transmisión de patógenos como el VIH o el virus de la hepatitis B. Esto se debe al uso no seguro del material de inmunización (agujas y jeringas) debido principalmente a su reutilización y al manejo en condiciones no estériles de los viales que contienen la vacuna. El desarrollo de nuevos sistemas de liberación de vacunas que eviten la inyección permitiría no únicamente mejorar la seguridad durante la inmunización, sino también la aceptación por parte del paciente y la reducción de los costes ligados a la vacunación.



Figura 10. Imágenes que ponen de relieve los problemas logísticos relacionados con los procesos de inmunización (obtenidas de documentos publicados por la OMS).

Los nanosistemas de liberación de antígenos –denominados al día de hoy nanovacunas- se presentan en la actualidad como estrategias tecnológicas innovadoras con un interesante potencial para resolver los problemas indicados. Esta visión ha sido adoptada por varias instituciones y organismos, entre los que destacan la OMS y la Fundación Bill y Melinda Gates. Asimismo han contribuido a esta visión los avances científicos

y tecnológicos relacionados con los nuevos sistemas de liberación de antígenos producidos recientemente en la Industria Farmacéutica. En las líneas siguientes abordaré brevemente dichos avances haciendo hincapié en las contribuciones aportadas por los científicos con quienes me he relacionado o he tenido la satisfacción de colaborar.

III.2.1. Las nanovacunas: nuevos adyuvantes

El grado de pureza de los antígenos que se ha conseguido en los últimos años ha dado lugar a un aumento en la seguridad que con frecuencia ha venido asociado a una disminución de la respuesta inmune de la vacuna. Por otro lado, y en el caso particular de determinadas enfermedades olvidadas como el sida, la malaria o la tuberculosis, nos encontramos con vacunas en fase de desarrollo clínico con una insuficiente capacidad inmunoestimulante. En todas estas situaciones se hace imprescindible el uso de un agente adyuvante que ayude a incrementar la respuesta inmunitaria.

En la actualidad el adyuvante más utilizado y todavía el único aprobado para su uso en humanos en Estados Unidos, está formado por sales insolubles de aluminio, y se conoce con el nombre de alum . A pesar de su probada eficacia para un amplio número de antígenos, el alum presenta inconvenientes tales como su inestabilidad, además de aquéllos relacionados con la aparición de síntomas locales tras la inyección (hinchazón, eritemas o nódulos cutáneos). Por otro lado, este adyuvante no ha resultado eficaz para la inmunización frente a las enfermedades olvidadas. Como consecuencia de ello, en las últimas décadas se ha desarrollado una importante actividad dirigida a la obtención de nuevos adyuvantes que van desde moléculas inmunoestimulantes hasta nano y microsistemas de liberación de antígenos.

Como se indicó en el apartado anterior, la aplicación de la nanotecnología al desarrollo de nanoestructuras destinadas a la liberación de vacunas data de la década de los 70. Fue en esa década cuando el Profesor Peter Speiser, investigador del ETH (Swiss Federal Institute of Technology) -considerado como el padre de la nanotecnología farmacéutica- obtuvo por primera vez nanopartículas de poliacrilamida con la intención de ser utilizadas como vehículos destinados a la liberación controlada de vacunas. A pesar su evidente efecto potenciador de la respuesta inmune, estas nanopartículas no fueron objeto de un desarrollo posterior probablemente debido a la no demostrada inocuidad de las mismas.

NANOESTRUCTURAS	BIOMATERIALES	ANTIGENOS
Liposomas	Albúmina	Toxoide tetánico
Nanopartículas	Gelatina	Toxoide diftérico
Nanocápsulas	Protamina	Antígeno hepatitis B
Nanoemulsiones	Poliésteres	Antígenos influenza
Micelas	Poli aminoácidos	Antígenos malaria
Dendrimeros	Polianhidridos	Antígenos HIV
	Dendrimeros	Antígenos tuberculosis

Figura 11. Ejemplos de sistemas derivados de la nanotecnología, así como de los biomateriales formadores de los mismos y de los antígenos más frecuentemente incorporados.

En la década de los 90 hubo un resurgimiento de esta actividad orientada al desarrollo de diferentes tipos de nanoestructuras y a la asociación eficaz de moléculas antigénicas. Así, al día de hoy, y tal y como se recoge en la figura 11, existe una amplia variedad de nanoestructuras utilizadas con esta finalidad (nanoemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, liposomas, dendrimeros y micelas poliméricas), las cuales están formadas a partir de biomateriales poliméricos y también lípidos. Entre los materiales poliméricos destacan, además de los agentes tensoactivos, los poliésteres como el ácido (poliláctico/gli-

cólico) (PLGA), los polianhidridos, los poliaminoácidos, como el ácido poli- γ -glutámico, el quitosano, la gelatina, la protamina y los dendrímeros.

Algunas de las nanoestructuras diseñadas han alcanzado un grado de especialización como presentadoras de antígenos. Entre ellas cabe destacar los virosomas, las partículas que semejan a los virus «virus like particles»; los complejos inmunoestimulantes –denominados ISCOMS® y los biovectores supramoleculares (SMBV). La estructura y composición de los mismos se ilustra en la figura 12.

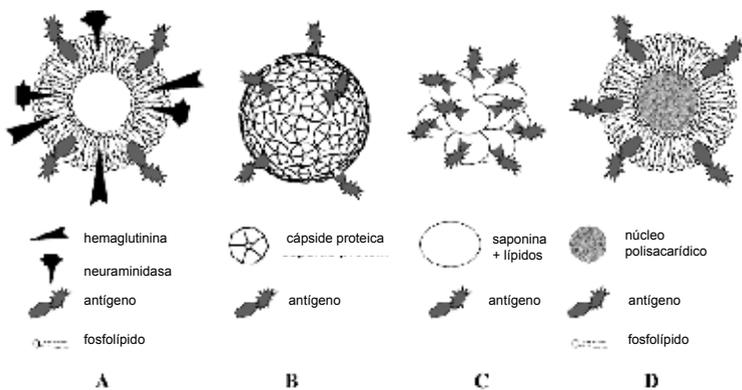


Figura 12. Ilustración de diversos sistemas presentadores de antígenos derivados del uso de nanotecnologías (A) Virosomas; (B) partículas imitadoras de virus; (C) complejos inmunoestimulantes (ISCOM®) (D) vectores supramoleculares (SMBV)

En cuanto al mecanismo de acción de los nanosistemas de liberación como adyuvantes, de forma genérica podemos considerar que estos nanosistemas promueven la captación del antígeno por las células presentadoras de antígeno (CPA) favoreciendo su reconocimiento. Al mismo tiempo se puede aumentar el efecto adyuvante mediante la incorporación al sistema de

moléculas inmunomoduladoras. Por tanto, la composición de las nanoestructuras y el modo en que los componentes están organizados juega un papel crítico en la eficacia de las mismas.

Después de varias décadas de investigación, y fruto de los esfuerzos que en esta línea ha desarrollado el sector industrial existen varias **formulaciones comercializadas o en fase de desarrollo clínico**, que ponen de manifiesto la aplicación de los sistemas de liberación en el desarrollo de nuevas vacunas. Algunas de estas formulaciones se describen a continuación.

EPAXAL: vacuna de la hepatitis A basada en la tecnología PeviPRO™, desarrollada por los laboratorios Berna. Es una tecnología que parte del concepto de virosoma, que son estructuras liposomales que contienen glicoproteínas virales. Se trata de nanoestructuras que semejan a los virus («virus-like particles») (Figura 12-B).

INFLEXAL: vacuna de influenza basada en la tecnología PeviPRO™ (Figura 13).

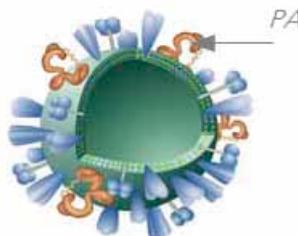


Figura 13. Estructura de un virosoma obtenido según la tecnología PeviPRO™. PA: antígeno peptídico.

MF59™: representa una serie de adyuvantes de la firma Novartis basadas en nanoemulsiones de escualeno convenientemente estabilizadas. Han sido comercializadas como formulaciones de vacunas de la gripe estacional y pandémica (FLUAD®)

y FOCETRIA®). Además se encuentran en fase de evaluación clínica como formulaciones de una serie de antígenos, entre otros: HIV, HCV, parvovirus y citomegalovirus:

ASO2 y ASO3™: representan una serie de adyuvantes de la firma GKS basados en el uso de nanoemulsiones y que han sido propuestas para la formulación de las vacunas de la gripe (PANDEMRIX®), de la malaria y de la tuberculosis, estando estas dos últimas en fase de investigación clínica.

AF03™ hace referencia al adyuvante de la firma Sanofi-Aventis presentado igualmente bajo la forma de emulsión de escualeno. Existe una formulación de la vacuna de la gripe comercializada (HUMENZA®).

Además de estas formulaciones existen otras varias en fase de investigación clínica, entre las que destacan:

MONTANIDE™: son emulsiones elaboradas con escualeno, actualmente aprobadas para uso veterinario, que están siendo evaluadas en fases clínicas I/II para su uso frente a malaria e influenza.

ISCOM® e ISCOMATRIX® (immune-stimulating complex). Son estructuras tipo jaula que combinan colesterol, fosfolípidos y un adyuvante tipo saponina (Quil A), así como el componente antigénico. Estas formulaciones están en fase de desarrollo clínico (fases I/II) frente a VIH y VPH.

PROTOLLIN®: se trata de nanopartículas compuestas por proteínas de *Neisseria meningitidis* (proteosomas) que forman un complejo no covalente con un lipopolisacárido (LPS). Han sido evaluadas clínicamente para la inmunización por vía nasal frente a influenza (Fase I).

Micropartículas de PLGA: Se trata de partículas poliméricas que han sido evaluadas clínicamente para la inmunización parenteral frente a VIH (Fase I).

ASO1B: se trata de liposomas que contienen un adyuvante tipo saponina (QS 21) y un derivado del LPS llamado monophosphoryl lipid A (MPL).

Como vemos en este listado, la actividad investigadora en el desarrollo de adyuvantes para combatir enfermedades olvidadas tales como la malaria, el sida o la tuberculosis es particularmente notable. Además existen numerosos artículos de investigación que permiten inferir la posible evaluación clínica de nuevos adyuvantes de tamaño nanométrico en un futuro muy próximo. Dentro de estos artículos considero importante resaltar los publicados por el grupo del Profesor Pedraz, de la Universidad del País Vasco (UPV), que ponen de manifiesto el interesante potencial de las nano y micropartículas de PLGA como vehículos adyuvantes de un prototipo de vacuna antimalárica.

En definitiva, en la actualidad no existe duda en relación con el impacto de la nanotecnología farmacéutica en el desarrollo de nuevas vacunas más eficaces. Desde una perspectiva global es importante que estos desarrollos estén basados en tecnologías sencillas y en el uso de materiales de bajo coste, de modo que puedan ser fácilmente adoptados e implementados en los países menos desarrollados. Es previsible que este tipo de desarrollos sean determinantes en la obtención de vacunas para combatir las enfermedades olvidadas.

III.2.2. Las nanovacunas: vacunas monodosis

Robert Langer (Figura 14), pionero en el ámbito de la liberación controlada de macromoléculas activas, fue también el pri-

mero en proponer la idea de la vacuna monodosis. Su propuesta se fundamentaba en la posibilidad de conseguir una liberación lenta del antígeno a partir de un soporte polimérico. A pesar de que las partículas utilizadas por el Profesor Langer para validar su hipótesis no han podido ser utilizadas en la práctica clínica debido a la toxicidad del polímero – acetato de polivinilo-, su trabajo generó una corriente de actividad investigadora que ha tenido importantes consecuencias en el desarrollo de nuevas terapias.



Figura 14. Fotografía de Robert Langer, pionero en el diseño de vacunas mono-dosis

Años más tarde, y como consecuencia del éxito comercial conseguido por las micropartículas de ácido poli(láctico/glicólico) (PLGA) en la liberación controlada de moléculas peptídicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso esta tecnología para el desarrollo de vacunas monodosis. La propuesta fue trasladada a finales de los 80 a varios centros de investigación del entorno académico e industrial, entre los que figuraba el laboratorio del Profesor Langer. Nuestro grupo de investigación tuvo la oportunidad de participar en el desarrollo de esta propuesta, inicialmente bajo la supervisión del profesor

Langer en el MIT y seguidamente en nuestro laboratorio en la Universidad de Santiago de Compostela.

El antígeno seleccionado por la OMS para valorar las posibilidades de la tecnología de liberación controlada fue el toxoide tetánico. La selección vino motivada por la importante incidencia del tetanus neonatal debida a la escasa cobertura de vacunación de las mujeres en los países menos desarrollados. Esta deficiente cobertura se asocia en gran medida a la necesidad de recibir tres dosis inyectables para conseguir una adecuada protección. Por tanto, el desarrollo de esta iniciativa partió de la hipótesis de que la inmunización de las mujeres embarazadas con una sola inyección podría prevenir la pérdida de cientos de miles de vidas de niños.

El desarrollo de este proyecto en la década de los 90 puso de manifiesto problemas importantes en la formulación de proteínas, tales como su inestabilización en presencia de los productos de degradación del soporte polimérico (PLGA). Para resolver este problema se desarrollaron varias estrategias de estabilización que permitieron finalmente lograr respuestas protectoras muy superiores a las conseguidas con la formulación comercial (alum) y prolongadas en el tiempo. En la figura 15 se muestra el aspecto de una de las formulaciones más prometedoras. A pesar del éxito logrado en el desarrollo de micropartículas de PLGA para la liberación controlada del toxoide tetánico, la tecnología no fue objeto de desarrollo clínico. Ello se debió en parte al coste asociado al desarrollo de este producto, que se preveía difícilmente aceptable para los países menos desarrollados a los que iba dirigido. No obstante, jugó un papel importante la falta de interés de la industria, así como la carencia de una financiación adecuada para el desarrollo clínico de esta vacuna monodosis. Este resultado puede ser considerado como un ejemplo ilustrativo de la necesidad de concurrencia de diversos agentes a la hora de abordar una estrategia basada en

la investigación y la innovación dirigida a resolver un problema de salud global.

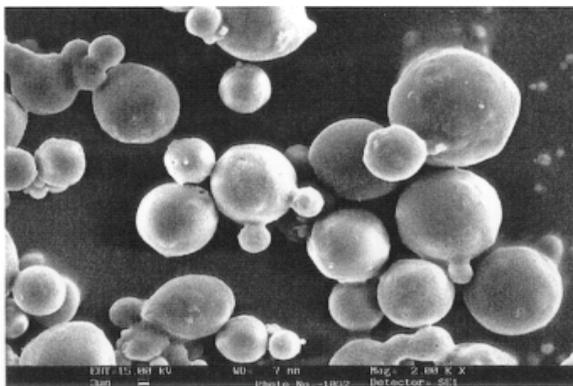


Figura 15. Fotografía de micropartículas de PLGA cargadas con el antígeno antitetánico (trabajo realizado por María Tobío y María José Alonso en colaboración con el MIT y el Instituto de Salud Pública de Massachusets).

El interés por este tipo de tecnologías ha sido nuevamente suscitado por parte de la Fundación *Gates* a través de su programa de «Grandes Retos en Salud Global». Los resultados de esta nueva apuesta están pendientes de valoración en cuanto a su posible utilización clínica.

III.2.3. Las nanovacunas: vacunas no inyectables

Al día de hoy son muy pocos los antígenos administrables por vías mucosas. Existen una serie de vacunas que se administran por vía oral en forma de gérmenes atenuados tales como las vacunas contra la polio, el cólera, la fiebre tifoidea e infecciones causadas por rotavirus. En cuanto a la vía nasal, la única vacuna comercializada es la que contiene el virus influenza atenuado.

Como se señaló en páginas anteriores, el hecho de que la mayoría de las vacunas sean administradas por vía parenteral resulta particularmente problemático en los países menos desarrollados. Es por ello que, en los últimos años, han surgido diversas iniciativas dirigidas a promover la investigación sobre nuevas formas de administración de vacunas por vías mucosas. Nuestro grupo de investigación ha participado en iniciativas auspiciadas por la OMS y por la Fundación *Gates*. En este sentido, cabe destacar que la vacunación sin agujas («*needle-free vaccination*») ha sido identificada por estos organismos como uno de los grandes retos en salud global.

Las dificultades asociadas a la administración de antígenos por vías mucosas, tales como la vía oral o nasal, se deben a la inestabilidad de las moléculas antigénicas en las mucosas gastrointestinal o nasal y también a su limitada capacidad para superar las barreras mucosas. En la actualidad se sabe que estas dificultades pueden ser superadas gracias a la capacidad de las nanopartículas para proteger el antígeno y para actuar como sistemas de transporte a través de dichas mucosas.

La actividad investigadora en esta línea se inició a finales de la década de los 80. En esos años, y como consecuencia del entusiasmo generado por las micropartículas de PLGA, se puso de manifiesto su eficacia para facilitar el transporte de antígenos a través de barreras mucosas. En esa época se pudo demostrar la importancia del tamaño como factor determinante para conseguir el transporte de las partículas a través de las superficies mucosas. En este sentido, se indicaba la necesidad de que las partículas fueran biodegradables y tuviesen un tamaño inferior a 10 micras.

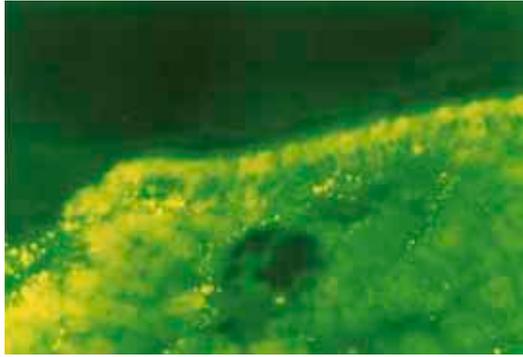


Figura 16. Imagen tomada en el microscopio de fluorescencia, que muestra una sección transversal de la mucosa nasal de rata, en la que se puede apreciar el transporte de nanopartículas (trabajo realizado por Ana Vila y María José Alonso).

Los múltiples trabajos llevados a cabo en los 90 relacionados con el transporte de nanopartículas a través de las mucosas oral y nasal, llevaron a nuestro grupo de investigación a considerar la importancia de incorporar antígenos en partículas biodegradables de tamaño inferior a 1 micra. Así, a mediados de los 90, en nuestro grupo se realizaron trabajos pioneros en la encapsulación de antígenos -el toxoide tetánico y el toxoide diftérico- en nanopartículas elaboradas a partir de polímeros biodegradables tales como el PLGA y el polisacárido quitosano. Asimismo, nuestros estudios permitieron constatar la capacidad de las nanopartículas para superar la mucosa nasal permitiendo el transporte del antígeno asociado. Además pudimos demostrar, en contra de las teorías establecidas hasta el momento, que la superficie hidrófila de las partículas (cubierta de PEG) era fundamental a la hora de conseguir un importante transporte del antígeno asociado a través de la mucosa nasal.

El conocimiento acumulado en la década de los 90 nos ha permitido desarrollar nuevas estrategias para la encapsulación de antígenos complejos de tamaño nanométrico tales como el antígeno recombinante de la hepatitis B. Los resultados obtenidos hasta el momento revelan la posibilidad de transportar este antígeno a través de la mucosa nasal.



Figura 17. Fotografías tomadas en el microscopio electrónico de transmisión que muestran la apariencia de las nanopartículas de PLGA (izda.), quitosano (medio) y PLA-quitosano (dcha.) conteniendo el antígeno de la hepatitis. (Trabajo realizado por Cecilia Prego, Patricia Paolicelli, Sara Vicente, Alejandro Sánchez y María José Alonso, en colaboración con Robert Langer (MIT), David Pascual, Montana State University (MSU) y Herman Staats, Duke University (DU).)

En el contexto español merecen especial mención los trabajos realizados por los grupos de investigación de los profesores Pedraz e Irache, quienes han realizado contribuciones relevantes en relación con la capacidad de las micro y nanopartículas de PLGA y de polianhidridos para actuar como transportadores de antígenos a través de las mucosas intestinal y nasal. Asimismo, resulta particularmente interesante la aproximación del profesor Irache relativa al desarrollo de partículas biomiméticas dotadas de una importante capacidad adhesiva al epitelio intestinal.

En conjunto, de los resultados publicados por los grupos mencionados y por nosotros mismos, se deduce que propiedades tales como la bioadhesividad, la estabilidad en medios biológicos influyen de forma crucial en la eficacia del nanosistema para superar las barreras biológicas de las superficies mucosas.

Independientemente de los factores que determinan la mayor o menor eficacia de las nanopartículas como sistemas transportadores de antígenos, de forma genérica podemos aceptar aspectos comunes en su mecanismo de acción. Así, se-

gún se describe en la figura 18, se ha establecido su capacidad para atravesar las superficies mucosas bien a través de las células presentadoras de antígenos (CPA) de los tejidos linfoides asociados a mucosa (MALT) o bien a través de las células epiteliales. En este último caso, las nanopartículas, o el antígeno liberado de las mismas, pueden acceder a las células CPA presentes en la zona submucosa. De esta forma, cualquier antígeno captado por las CPA del MALT y la submucosa, es capaz de iniciar una respuesta inmune específica tanto a nivel de la mucosa, mediante la secreción de IgA, como a nivel sistémico, con la aparición de IgG en sangre.

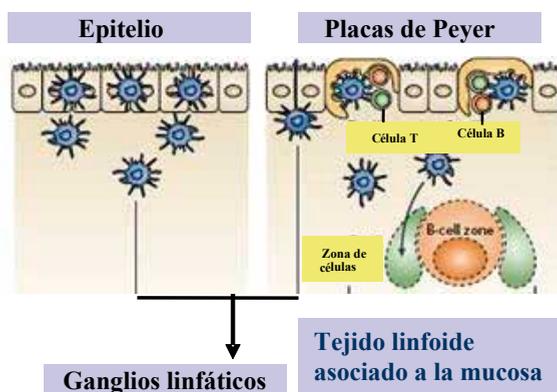


Figura 18. Representación esquemática de los mecanismos de transporte de las nanopartículas a través de barreras mucosas.

Sin duda, el conocimiento del comportamiento de las nanopartículas como sistemas transportadores de antígenos ha supuesto un avance en el diseño de nuevas vacunas. No obstante, los resultados obtenidos hasta el momento no han podido trasladarse a la práctica clínica. Las razones son de índole diversa: en primer lugar existe todavía una escasa evidencia sobre su eficacia; en segundo lugar, estas nanovacunas contienen

nuevas sustancias, en general polímeros, que han de ajustarse a ciertos requerimientos especiales desde la perspectiva reguladora; por último, juegan un papel importante cuando hablamos de vacunas para los más pobres, los costes añadidos en el desarrollo de estas nanotecnologías. Con todo, los avances logrados en el terreno investigador, junto con los recientes desarrollos de adyuvantes nanoestructurados por parte de la industria farmacéutica, inducen a pensar en un futuro prometedor para la comercialización de las nanovacunas.

IV. LA TRASLACIÓN DE LA CIENCIA EN SALUD GLOBAL: LA ESTRATEGIA DE INNOVACIÓN

IV.1. El diagnóstico de la brecha en salud global

En el diagnóstico de esta brecha en salud global se identifican causas de diferente índole:

Por un lado, la actividad investigadora relativa a estas enfermedades es ciertamente limitada en el sector público – universidades y centros de investigación- y más bien testimonial en la industria farmacéutica. En el primer caso –sector público-, la falta de atención se debe al hecho de que la cultura académica premia preferentemente las publicaciones y los resultados que tienen una repercusión en el entorno de los países desarrollados. Asimismo, las políticas de investigación orientadas a abordar esta problemática han sido muy limitadas y no suficientemente coordinadas. Así, si analizamos el contenido del 7° PM dedicado al ámbito de la salud, nos encontramos con un enfoque totalmente dirigido a las enfermedades que afectan a los países desarrollados (cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, enfermedades respiratorias) mientras que el esfuerzo dirigido a combatir las enfermedades olvidadas es meramente testimonial. En cuanto a la implicación del sector privado, aunque

creciente, es todavía muy limitada y ello se debe a la necesidad de realizar importantes inversiones para conseguir la adecuada traslación del conocimiento básico, sin que exista un claro retorno económico.

Además de la escasa actividad investigadora orientada al desarrollo y salud de los más pobres, lo cierto es que la traslación de los resultados de investigación generados en el entorno público-académico se hace particularmente compleja si no se da el concurso de la empresa. Por otro lado, para conseguir el éxito en la traslación resulta imprescindible la relación con el entorno socio-económico al que se traslada el conocimiento. Dicho de otro modo, es necesaria la participación e implicación de organismos, empresas o instituciones de los países destinatarios de las tecnologías o productos desarrollados.

Por último, es importante tener presente las extraordinarias dificultades para implementar convenientemente los resultados de la investigación. Estas dificultades se deben no únicamente a problemas infraestructurales (fabricación y distribución local de los fármacos y vacunas), sino también a problemas político-económicos, éticos, sociales y culturales. Así por ejemplo, el desarrollo de un nuevo fármaco o vacuna lleva implícita la necesidad de costes muy reducidos de fabricación, así como el acompañamiento de una política social de cofinanciación por parte de organismos públicos y privados.

Estos problemas a los que se asocia la brecha en salud global no pueden solventarse recurriendo únicamente a recursos económicos destinados a la investigación, sino que es imprescindible identificar los factores clave para que la ciencia dé lugar a los frutos esperados y aplicar el modelo adecuado de innovación y transferencia de los resultados de la investigación.

IV.2. Los elementos clave en la ciencia dirigida a la salud global

Una vez realizado el diagnóstico de la brecha en salud global resulta fácil la identificación de los elementos clave en la ciencia dirigida a eliminar o al menos reducir dicha brecha.

En primer lugar la ciencia ha de abordar problemas específicos de los países a los que se destina. Se trata por tanto de desarrollar productos y metodologías destinados a atender las enfermedades olvidadas y, de forma transversal, mejorar el cumplimiento de los tratamientos y de la cobertura de vacunación.

En segundo lugar la ciencia debe tener una clara orientación hacia la innovación. En este sentido, en la actualidad, se apuesta por la innovación disruptiva y revolucionaria más que por aquella derivada directamente del estado del conocimiento. Fruto de esa visión son las convocatorias públicas promovidas por instituciones gubernamentales y también por la «*Bill and Melinda Gates Foundation*» dirigidas a identificar ideas exploratorias y de alto riesgo.

En tercer lugar es fundamental tener presente desde el origen de una iniciativa científica los condicionantes económicos y reguladores de un determinado producto o tecnología. Los condicionantes reguladores inciden en el tiempo y coste del desarrollo, y por tanto, en las posibilidades de explotación del producto resultante. Pero además, es importante que no existan costes asociados a la propiedad intelectual e industrial y que el coste de fabricación del producto sea lo más reducido posible y ajustado a la realidad económica del país. Precisamente por todo ello es crítico que la tecnología y el conocimiento previo puedan ser trasladados a los países beneficiarios de forma que sea el propio país el que desarrolle y fabrique el producto.

Por último, es importante tener presentes los aspectos éticos, sociales y culturales que van a incidir en la implementación de las soluciones a los problemas de salud. En este sentido es necesario contar con una adecuada red de distribución del producto así como también con personal capaz de influir en la cultura y tradición de las poblaciones marginadas. Así por ejemplo, la disponibilidad de vacunas termoestables facilitaría significativamente la distribución y eficacia de las vacunas. Igualmente, para lograr la implantación de una nueva vía de inmunización, por ejemplo la vía nasal, es necesaria la aceptación social y el conocimiento preciso en cuanto al procedimiento de uso del producto.

IV.3. El modelo de innovación

El modelo clásico de innovación y de cooperación público-privada es un modelo secuencial según el cual, en primer lugar, se desarrollan los avances científicos, seguidamente se requiere la inversión de capital y finalmente tiene lugar el desarrollo y explotación del producto. Este modelo exige un alto tiempo de ejecución y resulta poco productivo, por lo que no es adecuado a las demandas actuales de desarrollo socioeconómico y mucho menos cuando estamos hablando de un contexto global. Según el científico Peter Singer, director del centro de investigación «*McLaughlin Rotman*» orientado a salud global, la raíz del problema de la falta de soluciones tecnológicas innovadoras reside en el inaceptable tiempo transcurrido desde el descubrimiento científico hasta el desarrollo y comercialización de un producto de características y coste aceptable para los países en vías de desarrollo. Es por ello que este científico plantea la conveniencia de un modelo de innovación basado en la sinergia. Un modelo en el que los agentes responsables de la ciencia, de la inversión de capital y de desarrollo del producto actúen de forma cooperativa desde el comienzo de la iniciativa y, por tanto, un modelo en el que el producto resultante de la acción conjunta

es superior a la suma de las aportaciones individuales de cada uno de los agentes.

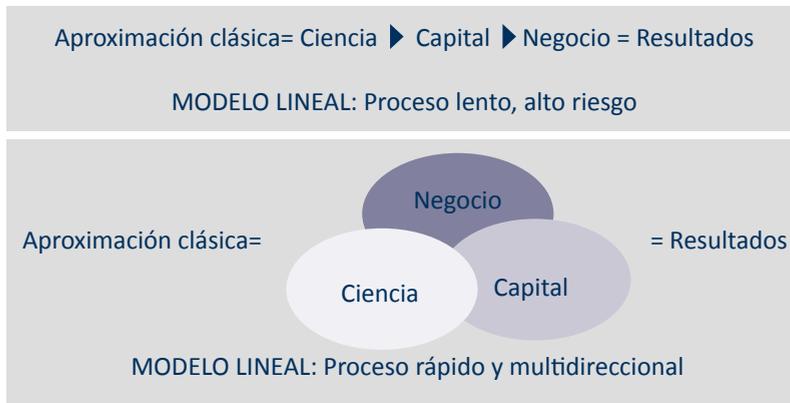


Figura 19. Esquema ilustrativo de distintos modelos de innovación (según Peter Singer, MacLaughlin Rotman Center for Global Health).

Cuando hablamos de un modelo de innovación basado en la sinergia y la cooperación, resulta imprescindible la identificación de los agentes que intervienen en el modelo. Particularmente, cuando la iniciativa surge en el entorno público investigador, es importante encontrar los apoyos económicos y estratégicos adecuados, procedentes de organismos gubernamentales o no, siendo estos últimos los más frecuentes al día de hoy. Asimismo, resulta indispensable el establecimiento de alianzas con el sector industrial, el cual será en último término responsable de la comercialización del producto.

Partiendo de la importancia del modelo de innovación y de la necesidad de concurrencia de diversos agentes, presento a continuación algunos ejemplos de cooperación público-privada, así como el papel que, en mi opinión, juega en estos momentos la industria farmacéutica.

V. INICIATIVAS PÚBLICO-PRIVADAS EN INNOVACIÓN EN SALUD GLOBAL

V.1. Consorcios de organismos públicos y privados sin ánimo de lucro

A pesar de la reconocida brecha existente en salud global, lo cierto es que además de la ONU y organizaciones relacionadas, todas ellas de importante trayectoria con un enfoque en salud central (OMS) o parcial (UNESCO o UNICEF), en la en la última década y se han consolidado numerosas organizaciones de carácter público y privado, sin ánimo de lucro, que están ofreciendo posibilidades para cubrir los huecos que se detectan en el mencionado modelo de innovación dirigido a salud global. Estas organizaciones o alianzas tienen dimensiones y objetivos muy diferentes y entre ellas destacan: «*Bill and Melinda Gates Foundation*», «*Wellcome Trust Foundation*», «*Global Alliance for Vaccines and Immunization*» (GAVI), «*Program for Appropriate Technology in Health*» (PATH), «*Drugs for Neglected Diseases initiative*» (DNDi) promovido por «*Médecins sans Frontières*», además de otras varias asociaciones y entidades creadas para abordar específicamente las enfermedades olvidadas.

Entre las organizaciones mencionadas me gustaría hacer una referencia especial a la «*Bill and Melinda Gates Foundation*»,

con la cual he tenido la oportunidad de colaborar a través de su programa «Grandes Retos en Salud Global». En palabras del Señor *Gates* la década actual es para la fundación que lleva su nombre «la década de las vacunas». La importancia de la actividad de esta fundación reside no únicamente en la financiación que aporta, sino también en su enfoque de innovación revolucionaria y de gestión de la propiedad intelectual e industrial basada en el compromiso de acceso global.

Además de estos organismos transnacionales y de las alianzas internacionales generadas en los últimos años, resulta interesante detectar nuevas iniciativas de organismos públicos académicos y de investigación, con frecuencia promovidas por investigadores. En esta línea destaca en España el perfil de Pedro Alonso, impulsor de iniciativas tales como la creación del centro de salud internacional en Barcelona (CRESIB), del centro de investigación en salud de Manhiça y del instituto de salud global (ISGlobal), y líder de importantes actuaciones para combatir la Malaria tales como la agenda de investigación para la erradicación de Malaria (MalERA). Estas iniciativas han podido materializarse gracias a la apuesta conjunta de diferentes organismos de carácter público y privado.

V.2. El papel de las grandes industrias farmacéuticas

En párrafos anteriores señalaba la importancia de la concurrencia del sector empresarial en cualquier proyecto de investigación e innovación dirigido a salud global. Sin duda, la participación de las grandes multinacionales farmacéuticas puede añadir gran valor en tanto y cuanto facilita la viabilidad de la estrategia. En esta línea, y a pesar del desprestigio del que este sector ha sido objeto en el pasado por su falta de sensibilidad

hacia las economías más débiles, lo cierto es que en los últimos años varias compañías han manifestado, su apuesta clara por la investigación y el desarrollo de productos y tecnologías de interés global así como, su contribución en la reducción del coste de estos productos.

Dentro de las líneas de acción desarrolladas por algunas farmacéuticas en su compromiso con la salud global destacan:

V.2.1. El desarrollo de centros de investigación y programas de investigación cooperativa:

Varias compañías han puesto en marcha centros de investigación específicamente orientados a la resolución de problemas relacionados con salud global. Dentro de esta iniciativa destacan particularmente:

- El centro de investigación de Glaxo Smith Kline (GSK) en España, «*Diseases of the Developing World*» (DDW): se trata de un centro orientado al descubrimiento de fármacos destinados al tratamiento de las enfermedades olvidadas. Concretamente el centro enfoca su investigación hacia 10 enfermedades de especial relevancia para los países en vías de desarrollo: Malaria, SIDA, tuberculosis, meningitis bacteriana, clamidia, dengue, hepatitis E, leishmaniasis, malaria, gripe aviar y enfermedades neumocócicas.
- El centro de investigación de Novartis en Italia , «*Novartis Vaccine Institute for Global Health*» (NVGH): tiene como objetivo el desarrollo traslacional de vacunas dirigidas a combatir enfermedades que afectan a los países menos desarrollados.
- El centro de investigación de Novartis en Singapur, «*Novartis Institute for Tropical diseases*» (NITD) cuyo enfoque se dirige a la síntesis de moléculas

para el tratamiento de enfermedades olvidadas tales como dengue, tuberculosis y malaria.

- El centro de investigación de Merck en India «*MSD-Wellcome Trust Hilleman Laboratories*» con una orientación hacia el desarrollo de vacunas termoes-
tables.

Además de la creación de centros de investigación enfocados exclusivamente a salud global, las compañías mencionadas y algunas otras, como por ejemplo Sanofi-Aventis, desarrollan numerosos programas de investigación en salud global en colaboración con otras compañías, con organizaciones sin ánimo de lucro y también con grupos académicos de investigación, muchos de ellos ubicados en países en vías de desarrollo. Con frecuencia organizaciones como la OMS, DNDi, GAVI, PATH y la «*Bill and Melinda Gates Foundation*» participan en el desarrollo de iniciativas conjuntas con estas empresas farmacéuticas.

Algunos de los programas de investigación en los que participan empresas vienen estimulados por una iniciativa puesta en marcha en el 2007 denominada en términos anglosajones «*Advance Market Commitment*» (AMC). Se trata de un contrato, normalmente promovido por los gobiernos u otros organismos de financiación, llamado a garantizar la viabilidad de mercado de un producto, animando así a las compañías a su desarrollo. Esta iniciativa surgió del acuerdo los gobiernos de Italia, Reino Unido, Noruega, Canadá y Rusia junto con la OMS, la «*Gates Foundation*», la alianza GAVI y el banco mundial para combatir la enfermedad neumocócica. De este modo se promovió el desarrollo de la vacuna neumocócica por GSK.

V.2.2. - Innovación y acceso al conocimiento y a la propiedad industrial

Independientemente de los esfuerzos realizados en la creación de centros de investigación, en la actualidad varias de las grandes compañías farmacéuticas desarrollan líneas de trabajo específicas dirigidas al tratamiento y/o prevención de enfermedades olvidadas. En este contexto y al objeto de progresar lo más rápidamente posible algunas compañías están definiendo nuevos modelos de colaboración con el sector público, en línea con el modelo de innovación basado en la sinergia. Destaca la iniciativa «*Open Labs*» propuesta por GSK cuyo objetivo es no solo el de compartir espacios e infraestructuras con investigadores procedentes del sector público sino también el de difundir y valorizar el conocimiento adquirido y protegido por la empresa. Asimismo, desde esta iniciativa se pretende igualmente facilitar a los investigadores procedentes de organismos públicos que puedan desarrollar sus ideas y realizar sus proyectos en el contexto de la empresa.

La idea de compartir el conocimiento lleva implícita una mayor flexibilidad por parte de la industria en todo y cuanto se refiere a la propiedad industrial. Esta flexibilidad ha de ir acompañada de soluciones creativas que pueden requerir actuaciones específicas para problemas concretos. Entre las soluciones planteadas al día de hoy destacan las propuestas de GSK como es el acceso libre al conocimiento protegido y, con ello, la posibilidad de generar nuevo conocimiento susceptible de nueva protección por parte del sector público. Para ello, la empresa pone a disposición de todos los investigadores que trabajan en enfermedades olvidadas más de 800 patentes o solicitudes de patentes y lo hace a través de la implicación y gestión de «*Bioventures for Global Health*». Ésta es una organización sin ánimo de lucro cuya misión consiste en acelerar el desarrollo de fármacos, vacunas y productos de diagnóstico dirigidos a resolver

problemas de salud de los países menos desarrollados. Otra de las iniciativas ha consistido en liberalizar el acceso a una librería de millones de compuestos de interés en el tratamiento de las enfermedades olvidadas.

Esta cesión del conocimiento ha llevado a nuevos proyectos cooperativos entre distintas empresas, grupos académicos, ONGs y algunos gobiernos de los países beneficiarios del conocimiento generado. Esta iniciativa unida a la de «*Open Labs*» que facilita la transmisión del conocimiento relativo a las infraestructuras y procedimientos de desarrollo y escalado de producto debería dar lugar a importantes avances en salud global en un futuro próximo.

Otra solución promovida por la «*Gates Foundation*» es la cesión a coste cero del conocimiento, tecnologías y productos protegidos bajo patente a los países más necesitados. Nuestro grupo de investigación estableció en su día este compromiso, interviniendo como órgano de asesoramiento y coordinación de dicha cesión la Organización Mundial de la Salud. Además, este compromiso incluía la transferencia de todo el conocimiento generado en torno al desarrollo y escalado industrial del producto por parte de la empresa Advancell.

V.2.3. Incentivos para una mayor cobertura en salud global

Además de las iniciativas dirigidas a promover la investigación en torno a las enfermedades olvidadas, resulta imprescindible por parte de la empresa una estrategia de incentivos económicos que facilite el acceso de los más desfavorecidos al producto. Dadas las diferencias y desigualdades que al día de hoy existen no solo entre países sino también dentro del mismo país es necesario que, en alianza con el gobierno del país y con la mediación de ONGs, se establezcan procedimientos y garantías de ac-

ceso del producto a coste mínimo para los más pobres. En este sentido, conviene recordar que la mayor parte de las vacunas producidas por las grandes farmacéuticas van dirigidas a los países en vías de desarrollo. Los mecanismos de cofinanciación diseñados al día de hoy incluyen la donación de un número importante de vacunas con la mediación de ONGs (GAVI y PATH intervienen frecuentemente) o bien el retorno de un porcentaje de los ingresos generados en ese país como consecuencia del uso del producto por parte de los más privilegiados.

Se trata, en definitiva, de diseñar procedimientos innovadores para resolver los grandes problemas del mundo, y en este ambicioso reto podemos decir que en la última década hemos asistido a un cambio de paradigma en el enfoque de salud global de la gran industria farmacéutica.

VI. OBSERVACIONES Y PERSPECTIVA DE FUTURO

Si bien hemos de asumir la brecha en salud global como una de las más crudas realidades de la sociedad actual, lo cierto es que la reflexión realizada en torno a los avances científicos y tecnológicos, así como el surgimiento de numerosas iniciativas privadas sin ánimo de lucro de apoyo a la investigación y a la innovación, me llevan a pensar en un futuro esperanzador para reducir la brecha en salud global. Sin embargo, este futuro esperanzador será de difícil cumplimiento si no se dan una serie de circunstancias que, en mi opinión, podrían ser las que se describen a continuación:

En primer lugar es imprescindible que los gobiernos de los países más desarrollados asuman la responsabilidad que tienen hacia los más desfavorecidos. Esta responsabilidad ha de abordarse no únicamente desde una perspectiva a corto plazo destinada a la resolución de problemas inmediatos, sino también bajo la premisa de una estrategia a largo plazo basada en la investigación y la innovación. Si no se da esta circunstancia es imposible que se produzca el desarrollo esperado, ya que éste depende de acciones innovadoras y sostenibles.

Esta estrategia a largo plazo es al día de hoy defendida por los agentes políticos como la única vía de salida de la crisis económica en la que el mundo está inmerso. Sin embargo, cuando no hablamos de recuperar una economía sino de desarrollar el potencial de un país que vive en la más absoluta pobreza, el esfuerzo es exponencialmente superior y requiere de una planificación, cooperación y coordinación de las iniciativas por parte de los países más desarrollados. En efecto, no se trata únicamente de aportar recursos económicos, sino y sobre todo de aunar esfuerzos, de establecer sinergias y todo ello con el objetivo de favorecer el desarrollo global.

El abordaje de la estrategia mencionada en el contexto europeo supone dos niveles de coordinación. Por un lado, es imprescindible una puesta en común de las políticas científicas de los estados de la Unión Europea y de la comisión europea orientadas a responder a los problemas de salud global. Por otro, es necesaria una mejor coordinación interna y externa de las estrategias de ayuda a la cooperación a corto, medio y largo plazo.

Sin duda alguna, si se diese este esfuerzo a nivel gubernamental se lograría una mayor sensibilización de los científicos a la hora de afrontar problemas que afectan al mundo bajo una perspectiva global.

También es previsible que, en virtud de la intervención activa de los gobiernos, pueda incrementarse el nivel compromiso de la industria farmacéutica y biotecnológica con los países más necesitados de soluciones tecnológicas en el ámbito de la salud.

El cumplimiento de las premisas que aquí se plantean depende claramente de la capacidad de visión y de proyecto de futuro de los gobiernos, pues si bien la intención es manifiesta, la planificación estratégica y la asignación de los correspondientes recursos resulta indispensable. Así por ejemplo, en el

contexto español, la necesidad de orientar la investigación hacia el desarrollo de los países se refleja en el proyecto de ley de la Ciencia, la tecnología y la innovación. Asimismo, es destacable el hecho de que durante la presidencia española de la Unión Europea, se aborde el problema de la pobreza y la exclusión social. Sin embargo, este tipo de actuaciones aunque deseables son claramente insuficientes. Es imprescindible que los análisis y recomendaciones vengan acompañados de un comprometido plan de acción viable y sostenible. Como indicó David O'Connell, editor de «*Nature Reviews in Microbiology*», ya hemos oído muchos datos e informaciones sobre la brecha en salud global, es el momento de pasar a la acción. Y este momento de crisis económica mundial, en el que procede reflexionar sobre nuestras necesidades y oportunidades de riqueza y bienestar, es probablemente el más adecuado para dar ese paso.

Y en este punto, me gustaría referirme a las frases pronunciadas por nuestro Académico, excelentísimo Sr. D. Federico Mayor Zaragoza, por quien siento un profundo respeto y una gran admiración en una reciente entrevista titulada «Ahora sí, otro mundo es posible». El Sr. Mayor Zaragoza señalaba: «El panorama actual constituye una vergüenza colectiva, que exige un cambio tan radical como apremiante»... La tensión humana que produce la presente crisis -económica, medioambiental, alimenticia, energética, democrática, ética...- representa una extraordinaria oportunidad para convertir en acción la sorpresa e indignación sentida por quienes reclamaban inútilmente unos fondos razonables para erradicar el hambre o el sida...». Creo que somos muchos los que compartimos esta visión, sin duda estamos ante una gran oportunidad.

En cuanto se refiere al avance de la ciencia orientada a la salud global, considero que las oportunidades de futuro que ofrece la nanotecnología farmacéutica o nanofarmacia –incluida en actualmente en el concepto de nanomedicina- son impor-

tantes. Entre los logros que en mi opinión se podrían conseguir en un futuro cercano cabe destacar:

- Fármacos menos tóxicos y más fáciles de administrar destinados al tratamiento de las enfermedades olvidadas.
- Nuevas vacunas basadas en el desarrollo de nuevos y más potentes adyuvantes.
- Vacunas termoestables.
- Formulaciones que contengan un amplio número de vacunas incorporadas en el mismo vehículo.
- Reducción del número de dosis de vacunas: vacunas monodosis.
- Vacunas que no requieran inyección.

Como se indicó en apartados anteriores, si bien estos logros parecen factibles al día de hoy, no debemos olvidar que su implementación está altamente condicionada por importantes barreras éticas, culturales y sociales, además de las extraordinarias limitaciones infraestructurales. Por tanto, el alcance de los mismos y su repercusión en la reducción de la brecha en salud global están altamente condicionados por las premisas anteriormente señaladas.

Y con este escenario, probablemente impregnado del tono optimista que nos caracteriza a los investigadores, finaliza mi discurso. Un discurso que no pretende ser un análisis exhaustivo de los grandes problemas y estrategias en salud global, sino simplemente una visión personal de las oportunidades que ofrecen la ciencia y la innovación, y en particular la ciencia y la innovación farmacéutica, cara a conseguir resolver, o al menos reducir, los problemas de salud de los más pobres y marginados. Lo aquí recogido son hallazgos, conocimientos y reflexiones que han marcado mi trayectoria profesional. A esta visión, han contribuido mis maestros, pero también mis colaboradores y discípulos a quienes reitero mi agradecimiento.

VII. REFERENCIAS Y DOCUMENTOS RELEVANTES:

SALUD GLOBAL

Web

- Advance Market Commitment (AMC): <http://www.vaccineamc.org/>
Bill and Melinda Gates Foundation: <http://www.gatesfoundation.org>
BIO Ventures for Global Health: <http://www.bvgh.org/>
Center for Global Development: <http://www.cgdev.org/>
Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi): <http://www.dndi.org/>
Enfermedades olvidadas: <http://www.enfermedadesolvidadas.com>
Fondo de Naciones Unidas para la Infancia, “*United Nations International Children’s Emergency Fund*” (UNICEF): <http://www.unicef.org/>
Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI):
<http://www.gavialliance.org/>
Grand Challenges in Global Health (GCGH): <http://www.grandchallenges.org>
Neglected Tropical Disease Coalition: <http://www.neglectedtropicaldiseases.org/>
Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, “*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*” (UNESCO): <http://www.unesco.org/>
Organización de Naciones Unidas (ONU), “*United Nations (UN)*”:
<http://www.un.org/>
Organización Mundial de la Salud (OMS), “*World Health Organization (WHO)*”: <http://www.who.int>
Program for Appropriate Technology in Health: PATH: <http://www.path.org/>
Technology Managers for Global Health (TMGH): <http://www.tmgh.org>

Artículos científicos:

- Acharya T., Daar A.S., Singer P. Biotechnology and the U.N. Millennium Development goals, *Nature Biotechnology*, 21(12), 1434-1436 (2003).
- Acharya T., Kennedy R., Daar A.S., Singer P.A., Biotechnology to Improve Health in Developing Countries-A review, *Mem. Ints. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 99(4), 341-350 (2004).
- Butler D., Lost in translation, *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature*, 449, 158-129 (2007).
- Callan B., Guillespie L., The path to new medecines, *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature*, 449, 164-165 (2007).
- Danzon P.M., At what price? *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature* 449, 174-179 (2007).
- Herrling P., Patent sense, *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature* 449, 174-175 (2007).
- Hopkins A.L., Witty M.J., Nwaka S., Mission possible, *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature* 449, 166-169 (2007).
- Lob-Levyt J., Affolder R., Rizzo I., A prescripcion for drug delivery, *Neglected diseases: Brindging the gap in health care*, *Nature* 449, 170-172 (2007).
- Salamanca-Buentello F., Persad D.L., Court E.B., Martin D.K., Daar A.S., Singer P.A. Nanotechnology and the developing world, *PLoS Medicine*, 2(5), e97 (2005).
- Ségin B., Singer P.A., Daar A.S. Science Diasporas, *Science*, 312, 1602-1603 (2006).
- Singer P.A., et al. Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity, *Science*, 294, 87 (2001).
- Varmus H., Klausner R., Zerhouni E., Acharya T., Daar A.S., Singer P.A. Grand challenges in global health, *Policy Forum-Public Health*, *Science*, 302 (2003).

Documentos institucionales:

- Global Immunization Vision and Strategy (GIVS), WHO, UNICEF, 2005
- Health is global, *Proposals for a UK Government-Wide strategy*, Department of Health, UK, (2007).
- Innovation: applying knowledge in development. Task Force in Sciences, Technology and Innovation, The UN Millennium Project. (2005).
- Investing in Development: a practical plan to achieve the Millennium Development Goals, The UN Millennium Project, (2005).
- Neglected tropical diseases, Preventive chemotherapy and transmission control, Department of Control of Neglected Diseases, WHO, (2006).
- The World in 2025, European Commission, European Communities, 2009

Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, Progress report, WHO, (2009).
World health report, WHO, (2008).
World malaria report, WHO, (2009).
World tuberculosis report, WHO, (2009).

NANOTECNOLOGÍAS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS:

Artículos científicos:

- A.W.K., Wasan K.M. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 6:67-83 (2003).
- Bender A., Schäfer V., Steffan A.M., Royer C., Kreuter J., RübSamen-Waigmannand H., von Briesen H. Inhibition of HIV in vitro by antiviral drug-targeting using nanoparticles, *Research in Virology*, 145, 215-220 (1994).
- Couvreur P., Vauthier C. Nanotechnology: Intelligent Design to Treat Complex Disease. *Pharm. Res.* 23:1417-1450 (2006).
- Croft S.L., Coombs G.H. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.* 19:502-508 (2003).
- Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A., Smit E., Parkin D.P., van de Wal B.W., Mitchison D.A. The early bactericidal activity of a low-clearance liposomal amikacin in pulmonary tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 48:877-880 (2001).
- Espuelas M.S., Legrand P., Campanero M.A., Appel M., Chéron M., Gamazo C., Barratt G., Irache J.M. Polymeric carriers for amphotericin B: in vitro activity, toxicity and therapeutic efficacy against systemic Candidiasis in neutropenic mice. *J. Antimicrob. Chemother.* 52:419-427 (2003).
- Fouarge M., Dewulf M., Couvreur P., Rolland, M., Vranckx H. Development of dehydroemetine nanoparticles for the treatment of visceral leishmaniasis. *J. Microencapsul.* 6:29-34 (1989).
- Gómez-Flores R., Hsia R., Tamez-Guerra R., Mehta R.T. Enhanced intramacrophage activity of resorcinomycin A against *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare* complex after liposome encapsulation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40:2545-2549 (1996).
- Jeong Y.I., Na H.S., Seo D.H., Kim D.G., Lee H.C., Jang M.K., Na S.K., Roh S.H., Kim S.I., Nah J.W. Ciprofloxacin-encapsulated poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles and its antibacterial activity. *Int J Pharm.*, 20, 352, 317-23 (2008).

- Lanao J.M., Briones E., Colino C.I. Recent advances in delivery systems for anti-HIV1 therapy. *J. Drug Target.* 15:21–36 (2007).
- Langer R. New methods of drug delivery, *Science*, 249, 1527-1533 (1990).
- Lobenberg, R. and Kreuter, J. Macrophage targeting of azidothymidine: A promising strategy for AIDS therapy. *AIDS Res. Human Retrovir.*, 12: 1709-1715 (1996).
- Martinand-Mari C., Lebleu B., Robbins I. Oligonucleotide- based strategies to inhibit human hepatitis C virus. *Oligonucleotides.* 13:348-539 (2003).
- Michelland S., Alonso M.J., Andremont A., Maincent P., Sauzières J., Couvreur P. Nanoparticles as carrier of antibiotics for intracellular anti-biotherapy, *Int. J. Pharm.*, 35, 121-127 (1987).
- Mosqueira V.C.F., Loiseau P.M., Bories C., Legrand P., Devissaguet J.P., Barratt G. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous nanocapsule formulations of halofantrine in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1222-1228 (2004).
- Murray. H.W. Progress in the treatment of a neglected infectious disease: visceral leishmaniasis. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2:279-292 (2004).
- Nasti T.H., Khan M.A., Owais M. Enhanced efficacy of pH-sensitive nystatin liposomes against *Cryptococcus neoformans* in murine model. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:349–352 (2006).
- Ng A.W.K., Wasan K.M. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 6:67-83 (2003).
- Owais M., Varshney G.C., Choudhury A., Chandra S., Gupta C.M. Chloroquine encapsulated in malaria-infected erythrocyte-specific antibody-bearing liposomes effectively controls chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* infections in mice. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 39:180-184 (1995).
- Owais M., Varshney G.C., Choudhury A., Chandra S., Gupta C.M. Chloroquine encapsulated in malaria-infected erythrocyte-specific antibody-bearing liposomes effectively controls chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* infections in mice. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 39:180-184 (1995).
- Pinto-Alphandary H., Andremnot A., Couvreur P. Targeted delivery of antibiotics using liposomes and nanoparticles: research and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 13, 155-168 (2000).
- Schafer, V., Briesen, H. von, Andreesen, R., Steffan. A.-M., et al. How to get antiviral into HIV-infected cells? Phagocytosis of nanoparticles by human macrophages. *Microbiologist*, 2: 117-121 (1991).
- Schafer, V., Briesen, H. von, Andreesen, R., Steffan. A.-M., et al. Phagocytosis of nanoparticles by human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophages: A possibility for antiviral drug targeting. *Pharm. Res.*, 9: 541-546 (1992).

- Tomioka H., Saito H., Sato K., Yoneyama T. Therapeutic efficacy of liposome-encapsulated kanamycin against *Mycobacterium intracellulare* infection induced in mice. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144:575–579 (1991).
- Youssef M., Fattal E., Alonso M.J., Roblot-Treupel L., Sauzières C., Tancrede C., Omnès A., Couvreur P., Andremont A. Effectiveness of nanoparticle-bound ampicillin in treatment of listeria monocytogenes infection in athymic nude mice, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32, 1204-1207 (1988).
- Youssef M., Fattal E., Alonso M.J., Roblot-Treupel L., Sauzieres J., Tancrede C., Omnes A., Couvreur P., Andremont A. Effectiveness of nanoparticle-bound ampicillin in the treatment of *Listeria monocytogenes* infection in athymic nude mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32:1204-1207 (1998).
- Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45:529-564 (2005).

NANOTECNOLOGÍAS PARA LA LIBERACIÓN DE VACUNAS

Artículos científicos:

- Aguado M.T. Future approaches for vaccine development - single-dose vaccines using controlled-release delivery systems, *Vaccine*, 11(5), 596-597 (1993).
- Alonso M.J, Cohen S., Park T.G., Gupta R.K., Siber G.R., Langer R. Determinants of release rate of tetanus vaccine from polyester microspheres, *Pharm. Research*, 10(7), 945-953 (1993).
- Berzofsky J.A., Ahlers J.D., Belyakiv I.M. Strategies for designing and optimizing new generation vaccines, *Nat. Rev. Immunol.*, 1, 209-219 (2001).
- Carcaboso A.M., Hernández R.M., Igartua M., Rosas J.E., Patarroyo M.E., Pedraz J.L. Potent, long lasting systemic antibody levels and mixed Th1/Th2 immune response after nasal immunization with malaria antigen loaded PLGA microparticles, (2004).
- Csaba N., García-Fuentes M., Alonso M.J. Nanoparticles for nasal vaccination, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 27, 140-157 (2009).
- Garcea R.L., Gissmann L. Virus-like particles as vaccines and vessels for the delivery of small molecules, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 15, 513-517 (2004).

- Garçon N., Chomez P., Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives, *Expert Rev. Vaccines*, 6(5), 723-739 (2007).
- Gluck R. Intranasal immunisation against influenza, *J. Aerosol Med.*, 15, 218-221 (2002).
- Gluck U., Gebbers J.O., Gluck R. Phase I evaluation of intranasal virosomal influenza vaccine with and without Escherichia coli heat-labile toxin in adult volunteers, *J. Virol.*, 73, 7780-7786 (1999).
- Gregoriadis G. The immunological adjuvant and vaccine carrier properties of liposomes, *J. Drug Target.*, 2, 351-356 (1994).
- Holmgren J., Czerkinsky C., Erikssen K., Mharandi A. Mucosal immunisation and adjuvants: a brief overview of recent advances and challenges, *Vaccine*, 21 (Suppl. 2) S89-S85 (2003).
- Igartua M., Hernández R.M., Esquisabel A., Gascón A.R., Calvo M.B., Pedraz J.L. Enhanced immune response after subcutaneous and oral immunization with biodegradable PLGA microspheres, *J. Controlled Release*, 56, 63-73 (1998).
- Köping-Högard M., Sánchez A., Alonso M.J. Nanoparticles as carriers for nasal vaccine delivery, *Expert Rev. Vaccines*, 4(2), 185-196 (2005).
- Kreuter J. Nanoparticles as adjuvants for vaccines, *Pharm. Biotechnol.*, 6, 463-472 (1995).
- Mata E., Carcaboso A.M., Hernández R.M., Igartua M., Corradin G., Pedraz J.L. Adjuvant activity of polymer microparticles and Montanide ISA 720 on immune responses to Plasmodium falciparum MSP2 long synthetic peptides in mice, *Vaccine*, 25, 877-885 (2007).
- Morein B., Hu K.F., Abusugra I. Current status and potential applications of ISCOMs in veterinary medicine, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 56, 1367-1382 (2004).
- Moreno-Mendieta et al. Adjuvants in tuberculosis vaccine development, *Immunol Med Microbiol*, 58, 75-84 (2010).
- Mutsch M., Zhou W., Rhodes P., Bopp M., Chen R.T., Linder T., Splyr C., Steffen R. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland, *N. Engl. J. Med.*, 350, 896-903 (2004).
- O'Hagan D.T., Rappuoli R. Novel approaches to vaccine delivery, *Pharm. Res.* 21, 1519-1530 (2004).
- Ochoa J., Irache J.M., Tamayo I., Walz A., DelVecchio V.G., Gamazo C. Protective immunity of biodegradable nanoparticle-based vaccine against an experimental challenge with Salmonella Enteritidis in mice, *Vaccine*, 25, 4410-4419 (2007).
- Preis I., Langer R. A single-step immunization by sustained antigen release, *J. Immuno. Methods*, 28, 193-197 (1979).

- Rosas J.E., Pedraz J.L., Hernández R.M, Gascón A.R., Igartua M., Guzmán F., Rodríguez R., Cortés J., Patarroyo M.E. Remarkably high antibody levels and protection against *P. Falciparum* malaria in Aotus monkeys after a single immunisation of SPf66 encapsulated in PLGA microspheres, *Vaccine*, 20, 1707-1710 (2002).
- Salman H.H., Gamazo C., Agueros M., Irache J.M. Bioadhesive capacity and immunoadjuvant properties of thiamine-coated nanoparticles, *Vaccine*, 25, 8123-8132 (2007).
- Salman H.H., Gamazo C., Campanero M.A., Irache J.M. Salmonella-like bioadhesive nanoparticles, *J. Controlled Release*, 106, 1-13 (2005).
- Sánchez A., Gupta R.K., Alonso M.J., Siber G.R., Langer R. Pulsed controlled-release system for potential use in vaccine delivery, *J. Pharm. Sci.*, 85(6), 547-552 (1996).
- Schultze V., D'agosto V., Wack A., Novicki D., Zorn J., Hennig R. Safety of MF59TM adjuvant, *Vaccine*, 26(26), 3209-3222 (2008).
- Sheng K, Kalkanidis M, Pouniotis DS, Esparon S, Tang CK, Apostolopoulos V, et al. Delivery of antigen using a novel mannosylated dendrimer potentiates immunogenicity in vitro and in vivo. *Eur. J. Immunol.*, 38, 424-436 (2008).
- Storni, T., Ruedl C., Schwrz K., Schwendener R.A., Renner W.A., Bachmann M.F. Nonmethylated CG motifs packaged into virus-like particles induce protective cytotoxic T cell responses in the absence of systemic side effects, *J. Immunol.*, 172, 1777-1785 (2004).
- Tobio M., Gref R., Sánchez A., Langer R., Alonso M.J. Stealth PLA-PEG nanoparticles as nasal protein delivery systems, *Pharm. Research*, 15, 270-275 (1998).
- Tobio M., Nolley J., Guo Y., McIver J., Alonso M.J. A novel nanosystem based on a poloxamer/PLGA blend as a tetanus toxoid delivery vehicle, *Pharm. Research*, 16, 682-688 (1999).
- Tobio M., Schwendeman S.P., Guo Y., McIver J., Langer R., Alonso M.J. Improved immunogenicity of a core-coated tetanus toxoid delivery system, *Vaccine*, 18, 618-622; *Vaccine*, 22, 1423-1432 (2000).
- Vangala A, Kirby D, Rosenkrands I, Agger EM, Andersen P, Perrie Y. A comparative study of cationic liposome and niosome-based adjuvant system for protein subunit vaccines: characterization, enviromental scanning electron microscopy and immunisation studies in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 58, 787-799 (2006).
- Vila A., Sánchez A., Janes K., Behrens I., Kissel T., Vila-Jato J.L., et al. Low molecular weight chitosan nanoparticles as new carriers for nasal vaccine delivery in mice, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 57, 123-131 (2004).
- Von Hoegen P. Synthetic biomimetic supra molecular Biovector™ (SMBV™) particles for nasal vaccine delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 51, 113-125 (2001).

- Wang X., Uto T., Akagi T., Akashi M., Baba M. Poly(γ -glutamic acid) nanoparticles as an efficient antigen delivery and adjuvant system: potential for an AIDS vaccine, *J. Med. Virol.*, 80, 11-19 (2008).
- Zwiorek K, Bourquin C, Battiany J, Winter G, Endres S, Hartmann G, et al. Delivery of cationic gelatin nanoparticles strongly increases the immunostimulatory effects of CpG oligonucleotides, *Pharm. Research*, 25(3), 551-562 (2008).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Todos somos muy ignorantes. Lo que
ocurre es que no todos ignoramos las
mismas cosas
A. Einstein

Excma Sra Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excmas Sras y Excmos Srs Académicos
Sras y Sres

En principio puede parecer que es una simple cuestión de protocolo el que la Junta de Gobierno me haya propuesto para hacer la contestación al discurso de ingreso de la nueva académica Prof Maria José Alonso Fernández. Sin embargo son diversos los motivos por los que éste acto tan solemne se convierte para mí en un acto lleno de satisfacciones y reflexiones personales. En primer lugar la nueva académica es una mujer joven, dinámica y con una contrastada calidad profesional ya que está considerada como uno de los 25 investigadores más influyentes de España, según las encuestas publicadas por el periódico el Mundo a lo largo de los últimos 3 años. Finalmente existe una circunstancia, para mí muy especial, y es que Maria José ha sido probablemente mi alumna mas distinguida y con el paso de los años se ha convertido en una de las personas de las que he ido aprendiendo al leer sus excelentes trabajos; cierro así un ciclo evolutivo profesional que se inició siendo yo alumno del Prof Cadórniga, continuó con mis años de profesor universitario en los que traté de inculcar mis conocimientos y experiencias, movilizand o voluntades y tratando de abrir las

mentes a la idea de que las ciencias farmacéuticas tienen como última finalidad acercar los logros científicos de la Farmacia al paciente; tras un largo periodo éstos años se cierran siendo nuevamente alumno, espero que aventajado, de una mis discípulas. Acepto éste ciclo evolutivo porque sinceramente creo que una de las mayores satisfacciones de un profesor es poder contemplar que uno de sus alumnos destaca y alcanza altas cotas en el desarrollo de su actividad profesional porque, como docente, considero que ello no es un demérito sino que tal vez constituye mi mejor contribución a la sociedad universitaria en la que me encuadro. Por ello, el contemplar a la Profesora Alonso Fernández, ocupando el atril correspondiente al de los nuevos académicos, constituye mi mejor momento en los 47 años de labor docente.

Por lo expuesto anteriormente he aceptado con plena satisfacción hacer el discurso de contestación al que acaba de leer la Profesora Maria José Alonso Fernández pero también debo de manifestar mi inquietud por si mis palabras no pueden reflejar serenamente, y durante algunos minutos, sus rasgos humanos y científicos mas destacados. En unos casos les parecerán exageradas mis palabras porque han sido enfocadas bajo la óptica del afecto mientras que en otros casos puede que no estén a la altura que corresponde al discurso que acaba de leer la nueva académica. En cualquier caso, creo que estas reflexiones tienen poca importancia, si la información que proporciono suponen un aleccionador ejemplo de verdad.

Nace Maria José en un pueblo cercano a León, Carrizo de la Ribera, un 22 de diciembre, fecha a la que probablemente se podrían aplicar los versos iniciales del poema Invierno del poeta fincado en León Antonio Gamoneda:

La nieve cruje como pan caliente

Y la luz es limpia como la mirada de algunos seres humanos.

Realiza los estudios de Bachillerato en el instituto de su población natal y tras un pequeño periodo de desorientación, rápidamente corregido por sus padres, se interesa por la química, la física y las matemáticas que unido a las visitas a una de las farmacias de la población, le llevan a seleccionar Farmacia como carrera universitaria.

Terminado el bachillerato comienza en 1976 sus estudios de Farmacia en Santiago de Compostela, terminándolos en 1981 para realizar posteriormente su tesis doctoral que presentada en 1985 obtiene el Premio Extraordinario. Tras un año como profesora encargada de curso, pienso que todo futuro profesor del Departamento debe realizar una estancia en un centro extranjero de reconocido prestigio y con tal fin María José se incorpora durante un año al Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Paris Sud durante el cual también trabaja en el prestigioso centro Gustave Roussy bajo la dirección del profesor Patrick Couvreur. A su vuelta obtiene una plaza de Profesor Titular y en 1989 realiza una estancia de medio año en la Facultad de Farmacia de Angers como investigador visitante.

El año 1991 constituye una fecha clave en la formación de la profesora Alonso ya que obtiene una beca para trabajar durante año y medio en el Departamento de Ingeniería Química del Instituto Tecnológico de Massachusetts bajo la dirección del Profesor Robert Langer (Premio Príncipe de Asturias 2008 de Investigación Científica y Técnica y Académico de ésta Academia) iniciando sus trabajos sobre microencapsulación de vacunas. Su trabajo es ampliamente reconocido en tan prestigioso centro de tal forma que inicia, a su vuelta a Santiago, una activa relación en proyectos de investigación que se concretan en diferentes publicaciones. A éste mismo centro, ya en calidad de invitada, regresa en el año 2000 para iniciar el desarrollo del proyecto “ nanopartículas en terapia génica ”.

Estamos por tanto ante una investigadora, que en su etapa de formación, se ha ganado el reconocimiento de su trabajo y la amistad de prestigiosos investigadores en el mundo de la nanotecnología como los mencionados Profesores Patrick Couvreur, Bob Langer, Nicholas Peppas, Jean Pierre Benoit y un largo etc.

Fruto copioso y de calidad de su ardua y entregada acción investigadora son sus múltiples publicaciones en revistas nacionales y extranjeras. El balance de artículos de investigación publicados en español, francés e inglés supone, hasta el momento actual, la cantidad de 182 que engloban un periodo que va desde 1982 hasta la actualidad. Entre ellos merecen especial mención:

- Año 2001: Premio de la revista *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* al mejor artículo publicado en 2001
- Año 2002: Mención especial de la Editorial de Elsevier por el artículo más frecuentemente descargado de internet entre los publicados en la revista *Journal of Controlled Release* en ese año.
- Año 2005: Distinción de la American Chemical Society a un artículo por ser el cuarto más descargado de internet de entre los publicados por la revista *Bio-macromolecules* en ese año.
- Año 2009: Premio de la revista *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* al artículo científico más citado en el periodo 2004-2008

Como se refleja en estos premios, no es solo importante el número de artículos publicados sino el interés que los mismos han suscitado; así María José figura entre los científicos mas citados en España en el área de Farmacología (Factor H: 43, más de 5.800 citas). Asimismo ha participado como conferenciante invitado en 40 congresos científicos de proyección internacional.

Esta labor investigadora se ha visto respaldada por 38 proyectos de investigación financiados, que van desde 1989 hasta la actualidad, varios de ellos concedidos por organismos tan prestigiosos como la OMS, OTAN, la Comisión Europea (5 proyectos) o la Fundación Bill y Melinda Gates. En cuanto se refiere a su actividad de transferencia del conocimiento, cabe destacar su responsabilidad en la dirección de 9 contratos de investigación de especial relevancia con la industria farmacéutica, así como su participación en invenciones objeto de 12 patentes internacionales, todas ellas licenciadas. Seis de estas patentes dieron lugar a la creación de la División Nanosystems de la empresa Advanced In Vitro Cell Technologies, S.A. (Advancell).

Otro aspecto importante de la trayectoria de Maria José es la formación de investigadores. Con ella se han formado 18 doctores/as, 5 de los cuales son responsables científicos en la Industria farmacéutica, 9 han optado por la carrera científica y 4 ocupan cargos en el sector sanitario.

Finalmente merece especial mención su activa participación en sociedades científicas, redes y comités científicos. Fue la fundadora y primera presidenta de la delegación Hispano-Portuguesa de la sociedad internacional de liberación controlada. Participa en la Plataforma Tecnológica Española de Nanomedicina, de la que es responsable de la división de educación y comunicación y en la Plataforma Europea de Nanomedicina. Destaca además su implicación en la Red Galenos-Marie Curie, en el Comité de asesores en “ Social and Ethical Issues-Grand Challenges in Global Health” de la fundación Bill and Melinda Gates y en la Fundación de la Innovación Bankinter.

En ésta obligadamente corta exposición he intentado esquivar los escollos que, una y otra vez, salen al paso cuando se quiere hacer una glosa breve pero acertada de las relevantes

características científicas de la Profesora Alonso. No obstante, y aun a riesgo de ser repetitivo, quiero concluir éste apartado diciendo que su extraordinaria actividad ha sido refrendada por el público aprecio a su persona y a sus hechos tanto en España como en el extranjero lo que le ha llevado a desempeñar labores de gestión y asesoramiento como el haber desempeñado durante 4 años el cargo de Vicerrectora de Investigación e Innovación de la Universidad de Santiago de Compostela, dentro del cual hay que destacar su activa participación en la elaboración del proyecto Campus Vida, un proyecto que fue reconocido por los ministerios de ciencia e innovación y el de educación como campus de excelencia internacional. Asimismo, ha actuado como asesora del Ministerio de Ciencia e Innovación para la elaboración de la Ley de la Ciencia.

El discurso que acaba de leer la nueva académica aborda un tema que va más allá del estrictamente farmacéutico si bien las ciencias farmacéuticas y particularmente la nanotecnología farmacéutica deberán jugar un destacado papel en la reducción de la morbilidad y mortalidad debidas a enfermedades infecciosas.

De los miles de millones de dólares gastados cada año en la investigación de medicamentos solo una parte se centra en el descubrimiento y desarrollo de nuevas herramientas para luchar contra las enfermedades que causan anualmente millones de muertes en los países en desarrollo como por ejemplo malaria, sida y tuberculosis.

De las siete metas fijadas a largo plazo para mejorar la salud en el mundo aparecen dos en las que la tecnología farmacéutica tendrá especial importancia: perfeccionamiento de las vacunas y crear nuevas vacunas.

En general las vacunas disponibles actualmente presentan buenos perfiles de seguridad pero es de enorme importancia me-

jorar su acceso a la población global lo cual no es problemático en países industrializados pero si lo es en países del tercer mundo e incluso en los en vías de desarrollo. De forma tal vez un tanto simplista los pilares básicos sobre los que se debe solventar la problemática relacionada con el acceso a la vacunación en países pobres se resumen en: disponer de vacunas termoestables; administración de vacunas a través de vías alternativas a la parenteral y si es posible vacunas con dosificación única.

Uno de los aspectos importantes que se deben abordar es encontrar procedimientos para mantener estables las vacunas a temperatura ambiente; con la excepción de la vacuna oral de la polio, todas las vacunas disponibles tanto víricas como bacterianas necesitan mantenerse entre 2-4° C. Ello supone, en primer lugar, un encarecimiento del preparado ya que se estima que en los países desarrollados el mantenimiento de la cadena de frío encarece en un 14% el coste de la inmunización; en segundo lugar el mantenimiento de la cadena de frío es sumamente problemática en países del tercer mundo. La firma Nova-Bio-Pharma Technologies y la Universidad de Oxford han desarrollado el sistema HyDRIS, constituido por un disco que se interpone entre el cuerpo y la aguja de una jeringa. El disco es un filtro de vidrio sobre el que se ha secado lentamente una solución de sacarosa y trehalosa; en éstas condiciones se forma una estructura vítrea en la cual se encuentran vectores víricos de vacunas como poxvirus y adenovirus modificados. Los estudios realizados con éstos dos vectores, recogidos en la revista Science Translational Medicine de febrero actual, muestran la estabilidad del sistema a 45° C durante un mínimo de seis meses.

Para el caso de las vacunas nanoencapsuladas, bien en liposomas o nanopartículas, éstas se encuentran en forma de liofilizados o atomizados (BCG, hepatitis B) pero su estabilidad térmica depende de numerosos factores entre los cuales destaca la naturaleza del antígeno, la relación polímero/antígeno, tipo

de polímero utilizado y así Kreuter establece que, para un importante número de antígenos, los mejores resultados se obtienen con nanopartículas de polimetilmetacrilatos.

El éxito alcanzado con la vacuna oral frente a la poliomielitis ha llevado a considerar el empleo de vacunas a través de vías mucosas como una alternativa a la vía parenteral. Las ventajas que de ello se derivan serían múltiples ya que se incrementaría el perfil de seguridad de las vacunas al no tener que usar jeringas ni agujas, mejor aceptación por parte del paciente, y mayor cumplimiento de los calendarios de vacunación.

Los antígenos administrados en las vacunas para inmunización están compuestos por proteínas propias del patógeno o plásmidos codificadores de proteínas antigénicas por lo que uno de los principales objetivos es utilizar sistemas coloidales que mejoren la estabilidad de estas macromoléculas en medios biológicos o que favorezcan su transporte a través de las barreras biológicas que imponen las diferentes vías de administración no parenterales.

Una amplia variedad de nanosistemas elaborados con polímeros hidrófobos, como PLGA, PLA o poliepsilon-caprolactona, o hidrófilos como quitosano, glucomanano, ácido hialurónico, etc han sido utilizados como vehículos de macromoléculas a través de diferentes vías mucosas siendo éstos últimos los que han despertado mayor interés porque permiten una eficiente encapsulación así como unas condiciones de preparación que no requieren disolventes orgánicos ni la aplicación de elevada energía.

La vacunación a través de las vías mucosas ha atraído el interés de muchos investigadores debido a la posibilidad de generar una respuesta inmune específica a nivel de mucosas lo cual supone una gran ventaja a la hora de generar protección frente a patógenos que las utilizan como vía de entrada. Entre las diver-

Las posibilidades las opciones más interesantes son la vía nasal y la pulmonar. Los resultados obtenidos hasta el momento por vía nasal con diversos nanosistemas son muy prometedores y modificaciones en su estructura que llevan a incrementar su estabilidad y/o la interacción con la mucosa nasal favorecen de forma importante el éxito del sistema. Para el caso de la vía pulmonar se utilizan sistemas microparticulares de baja densidad que pueden alcanzar los alveolos pulmonares siendo particularmente interesantes los trabajos que emplean nanopartículas de poliláctico glicólico-polietilenoimina que contiene una vacuna de ADN que codifica un antígeno de latencia producido por M. tuberculosis durante la infección persistente y stress hipóxico.

No quiero terminar esta corta intervención sin señalar los trabajos, aun en animales de experimentación, que está realizando la Universidad australiana de Queensland con un sistema transdérmico (Nanopatch) que contiene una vacuna frente a la influenza.

Una iniciativa muy interesante que es destacada por la revista Nature Biotechnology en su número de 12 de Mayo actual es la colaboración sur-sur que diversas empresas biotecnológicas de países emergentes como Brasil, India, Sud Africa, China, etc están emprendiendo para abordar problemas comunes de salud en los países donde una gran proporción de la población sólo pueden permitirse los productos de salud a bajo precio.

Querida María José: dentro de unos momentos vas a recibir la medalla y diploma que te acreditan como Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia; es pues hora de proclamar la excelente adquisición que hoy celebra esta Corporación así como felicitarte por el magnífico discurso de ingreso el cual no es más que el reflejo de una larga trayectoria profesional que deseamos que continúe desarrollándose en esta institución.

BIBLIOGRAFIA

- Alcock R. Y col: (2010): Long-Term Thermostabilization of Live Poxviral and Adenoviral vaccine vectors at supraphysiological temperatures in carbohydrate glass: *Science Translational Medicine*:2; 19; 1-8
- Bibas_Benita A., Lin MY, Bal SM, van Meijgaarden KE, Franken KL, Friggen AH, Junginger HE, Borchard G, Klein MR, Ottenhoff TH.: (2009):. Pulmonary delivery of DNA encoding Mycobacterium tuberculosis latency antigen Rv1733c associated to PLGA-PEI nanoparticles enhances T cell responses in a DNA prime/protein boost vaccination regimen in mice : *Vaccine*: 19;27(30):4010-7
- Chandan T., Gupta V., Ahsan F.: (2010): Particle size influences the immune response produced by Hepatitis B vaccine formulated in inhalable particles. *Pharmaceutical Research*: 27; 905-919
- Chen D., Kristensen D.: (2009): Opportunities and challenges of developing thermostable vaccines.: *Expert Rev. Vaccines*: 8; 547-557
- Cohen J.: (2005) Public health. Gates Foundation picks winners in Grand Challenges in Global Health. *Science* 309, 33–35
- Cottingham M.G., Andersen R.F., Spencer A.J., Saurya S., Furze J., Hill A.V., Gilbert S.C. (2008): Recombination-mediated genetic engineering of a bacterial artificial chromosome clone of modified vaccinia virus Ankara (MVA). *PLoS One* 3, e1638
- D. H. Barouch D.H.: (2008): Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature* 455, 613–619
- H. Fletcher H., McShane H.: (2006): Tuberculosis vaccines: Current status and future prospects. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 11, 207–215
- Hanke T., Goonetilleke N., Michael A.J., Dorrell L.: (2007) Clinical experience with plasmid DNA and modified vaccinia virus Ankara-vectored human immunodeficiency virus type 1 clade: A vaccine focusing on T-cell induction. *J. Gen. Virol.* 88, 1–12
- Hill A.V.: (2006)Pre-erythrocytic malaria vaccines: Towards greater efficacy. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 21–32
- Hoft D.F.: (2008): Tuberculosis vaccine development: Goals, immunological design, and evaluation. *Lancet* 372, 164–175
- Kreuter J. (2008): Poly(methyl metacrilate) nanoparticles as vaccine adjuvants: 105-119. En O'Hagan D.T.: *Vaccine adjuvants: preparation methods and research protocols.* Springer
- Rimmelzwaan G.F.,Sutter G.: (2009): Candidate influenza vaccines based on recombinant modified vaccinia virus Ankara.: *Expert Rev. Vaccines* 8, 447–454
- Sander C., McShane H.: (2007): Translational mini-review series on vaccines: Development and evaluation of improved vaccines against tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 147, 401–411

- Shahiwala A., Tushar K., Mansoor V. Amiji M.: (2007) : Nanocarriers for Systemic and Mucosal Vaccine Delivery: Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, , 1, 1-9
- Walgate R.: (2003): Gates Foundation picks 14 grand challenges for global disease research. Bull. World Health Organ. 81, 915–916