



DESMOTEPLASE Y TROMBOEMBOLISMO: UNA HISTORIA VERDADERA DE VAMPIROS

Alejandro Alagón Cano, Instituto de Biotecnología, UNAM. Avenida Universidad 2001, Cuernavaca, Mor. 62210.

Fax: 777-3172388; alagon@ibt.unam.mx

Palabras clave: relación academia-industria.

La saliva del vampiro común, *Desmodus rotundus*, tiene la capacidad de lisar coágulos sanguíneos. La lisis está mediada por activadores de plasminógeno que no rompen directamente a las fibras de fibrina sino que lo hace a través de la activación del precursor de la plasmina; ésta última es la enzima encargada de degradar a la fibrina.

En 1966, C. Hawkey observó que la saliva del vampiro podía activar al plasminógeno. En 1974, el principio activo fue parcialmente purificado y caracterizado por T. Cartwright. Ese mismo año, C. Dotter emplea estreptoquinasa para tratar al padecimiento oclusivo arterial periférico; su uso rápidamente se extiende al infarto agudo del miocardio (IAM). Para finales de los años 70's y principios de los 80's existía un gran interés para encontrar enzimas más específicas para terapias trombolíticas. En 1982, Genentech anuncia la producción exitosa de activador de plasminógeno tisular humano recombinante o rt-PA. Dentro de ese panorama, tamizamos venenos de más de 20 especies de reptiles en busca de un activador de plasminógeno alternativo; el más prometedor resultó el veneno del Monstruo de Cuentas (*Heloderma horridum*) ya que posee una proteasa con la capacidad de activar plasminógeno, sin embargo, su actividad específica resultó más bien baja. También encontramos, en el otoño de 1983 y con la colaboración de Rodrigo Medellín y Beatriz Sosa Pineda, que pequeñísimas cantidades de la saliva del vampiro disolvían, *in vitro* y en unos pocos minutos, coágulos sanguíneos humanos y que su actividad de activador de plasminógeno dependía fuertemente de la presencia del sustrato final, es decir, la fibrina. En 1987, la FDA (Food and Drug Administration) de los EUA aprueba al rt-PA para el tratamiento del IAM. En 1988, la UNAM firma un convenio con Schering AG, Berlín, para la investigación y el desarrollo del activador de plasminógeno de la saliva de *D. rotundus* con fines de terapia trombolítica. Esta fase fue exitosa en buena parte por la participación entusiasta de los hermanos Olvera, Alejandro y Felipe.

La saliva de vampiro contiene cuatro isoformas de activadores de plasminógeno o DSPAs (Desmodus Salivary Plasminogen Activators). El análisis de sus propiedades definió al DSPA alfa-1 como la isoforma con mayor potencial terapéutico. La secuencia de 477 aminoácidos del DSPA alfa-1 comparte una homología del 85% con el t-PA. Sin embargo, la actividad del DSPA alfa-1 es 105,000 veces mayor en la presencia de fibrina que en su ausencia mientras que el factor correspondiente para el rt-PA es de sólo 550. A diferencia de lo que ocurre con el rt-PA, la administración intravenosa en animales de DSPA alfa-1 no causa activación del plasminógeno circulante, ni degradación de los factores VIII y V, ni consumo de fibrinógeno, por lo que el DSPA alfa-1 es mucho más seguro en relación al aumento de

sangrados que con frecuencia se asocian a la inyección de rt-PA. En un ensayo clínico fase I/II se pudo demostrar la seguridad del DSPA alfa-1 ya que no produjo alteraciones clínicas relevantes ni se observaron efectos negativos sobre la coagulación sanguínea. Asimismo, se pudo confirmar que su dosis terapéutica efectiva en el IAM, es la tercera parte de la del rt-PA lo que se explica por su alta afinidad por fibrina (actúa donde tiene que actuar) y por su vida media de circulación de 2.8 h que contrasta con los 4-8 min del rt-PA. En Octubre de 1997, Schering licenció al DSPA alfa-1 a Teijin Ltd., de Osaka, Japón, para la realización de un estudio clínico fase II/III en pacientes con IAM. El licenciamiento fue hecho de manera unilateral bajo el argumento por parte de Schering de que el convenio con la UNAM no considera el caso de licenciamiento a terceros.

En Julio de 2000 se crea PAION, en Aachen, Alemania, en base a otro acuerdo unilateral con Schering para desarrollar al DSPA alfa-1 (rebautizado como Desmoteplase) como un agente trombolítico para el tratamiento del accidente cerebrovascular no hemorrágico o tromboembolia cerebral y otros padecimientos tromboembólicos donde el t-PA o bien no es tan eficaz o no tiene un mercado establecido. En Noviembre de 2000, ante la falta de una respuesta apropiada de Schering, la UNAM inicia una "guerra" en los medios de comunicación y la prensa especializada y hace pública la mala fe con la que se viene operando. En 2001, PAION inicia tres ensayos clínicos, dos para tromboembolia cerebral y uno para la pulmonar. En Octubre de 2003 termina exitosamente uno de los ensayos clínicos (fase IIa) para la tromboembolia cerebral. En Junio de 2004 coinciden dos hechos: (1) PAION firma un convenio con Forest Laboratories para continuar el desarrollo de Desmoteplase y su eventual comercialización en los EUA y Canadá, y (2) PAION se sienta con la UNAM para iniciar la negociación de un acuerdo. El 13 de Diciembre de 2004 se firma un convenio de remuneración entre todas las partes involucradas. La UNAM recibe el mayor pago de su historia por concepto de un licenciamiento por una invención.

Bibliografía.

- Bialy, H (2000) Good faith gone bad. Nature Biotech. 18: 1123
- Bialy, H. (2005) Good faith gone bad – gone good again. Nature Biotech. 23: 17.

Hechos recientes. En el 2005 se inició la fase III del estudio clínico en hospitales de EUA, Europa, Australia y Canadá. En Febrero de este año, PAION entra a la bolsa alemana y logra una capitalización de 126 millones de Euros.