NUEVAS HERRAMIENTAS Y OPORTUNIDADES PARA EL SECTOR FARMACÉUTICO

'LAS ÓMICAS', ORÁCULO DE LA SALUD

No hay dos iguales, ni siquiera los univitelinos. El ser humano se desarrolla biológicamente en función de las particularidades de su genotipo -y lo que a priori éste le pueda deparar- y del que da las órdenes, el fenotipo, modificable, para bien y para mal; los hábitos y factores ambientales interfieren en su funcionamiento, pero al mismo tiempo ello abre la puerta a intervenir sobre él. En ambos sistemas se ha evidenciado la importancia del proceso de nutrición en el mantenimiento de la homeostasis del organismo y, en consecuencia, en la preservación de la salud. Actualmente hay abiertas innumerables investigaciones centradas en la interacción gen-nutriente. Éstas tratan de determinar cómo la genética influye en la respuesta a la dieta (nutrigenética) y, al revés, cómo la dieta afecta a la expresión y actividad de los genes (nutrigenómica). Las disciplinas denominadas en su conjunto 'ómicas' han experimentado un avance sin precedentes gracias a nuevas tecnologías que permiten obtener un conocimiento integral del individuo a nivel molecular. El abordaje multiómico está haciendo posible una medicina personalizada, en la que se enmarca la denominada nutrición de precisión, que explora las posibilidades de intervenir, a través de la dieta, en la prevención y tratamiento de enfermedades. Desde este enfoque, los compuestos de los nutrientes se convierten en herramientas con las que conducir nuestra salud, física y psicológica. Pero, ¿cómo se canalizarán estas recomendaciones?, ¿qué implicaciones tendrán estos nuevos conocimientos sobre los protocolos de los sistemas de salud?, ¿cómo afectará a la industria farmacéutica la irrupción de nuevos productos, tratamientos, test diagnósticos, etc., derivados de este enfoque?, y ¿a la industria alimentaria -con el previsible boom de nuevos suplementos alimenticios que cubrirán necesidades de grupos poblacionales específicos-?, ¿cómo se regularán estos nuevos productos?, ¿qué mitos y bulos está desmontando la ciencia sobre cómo comer mejor para preservar la salud, incluso la juventud? Este reportaje y las entrevistas que le siguen tratan de dar respuesta a estas preguntas. Sin más preámbulo: Bon appétit!

Mónica Daluz, periodista especializada

El complejo proceso de nutrición (en el que intervienen no solo el sistema digestivo sino también el respiratorio, circulatorio y excretor) permite el crecimiento de nuestro organismo, así como su mantenimiento y reparación. Sin embargo, factores genéticos, metabólicos y de estilo de vida hacen que las necesidades nutricionales de cada persona y su respuesta a los compuestos de los alimentos -como ocurre con los fármacos u otros tratamientos- sean distintas.

La nutrición de precisión toma en consideración la variabilidad individual en la respuesta a los nutrientes y explora los posibles beneficios de adaptarlos, mediante la dieta, a los genes, el metabolismo o el microbioma, entre otras características individuales. El organismo, para realizar correctamente sus innumerables funciones, necesita tener disponibles nutrientes esenciales: macro y micronutrientes (además de fibra -presente en cereales integrales y legumbres- y agua).

Los nutrientes que necesitamos en mayor cantidad, y que se encargan de aportar energía, son los macronutrientes: carbohidratos -que se descomponen en azúcares-, proteínas y grasas. Los micronutrientes, vitaminas y minerales, son requeridos por el organismo para realizar funciones esenciales, pero en cantidades menores. Estos se obtienen de fuentes como vegetales, lácteos y carnes. Además, muchos de estos alimentos contienen sustancias biológicamente activas,



como antioxidantes y fitoquímicos que, aunque no son nutrientes, es decir, no son esenciales para la vida, aportan beneficios para la salud.

La identificación y caracterización de nuevos compuestos bioactivos en los alimentos no cesa de crecer. Y el mercado ya se ha hecho eco. Según datos de la consultora Mordor Intelligence "se espera que el tamaño del mercado de polifenoles crezca de los 1,02 mil millones de dólares alcanzados en 2023 hasta los 1,56 mil millones en 2028", en particular en el segmento de colorantes alimentarios. Según la misma entidad, "en 2023 el mercado mundial de alimentos funcionales y productos naturales para la salud se situó en unos 23.500 millones de dólares y las previsiones apuntan a que 2032 cerrará con una cifra próxima a los 323.500 millones.

La industria alimentaria se reorienta para mitigar el impacto que están teniendo sobre las ventas de ultraprocesados los mensajes relativos a la importancia de adoptar hábitos saludables y el rechazo progresivo del consumidor a estos productos, aunque que sí se muestra dispuesto a sustituirlos por alimentos procesados más saludables. Esta tendencia también favorecerá las ventas en la oficina de farmacia, con nuevos productos nutracéuticos, además de innovadores fármacos que están por llegar. En este sentido destaca la irrupción de los medicamentos contra el sobrepeso y la obesidad (análogos de la proteína GLP-1), que van a suponer un suculento nicho de mercado para la industria farmacéutica. Con la aprobación de la liraglutida y la semaglutida para esta indicación, la obesidad, se espera reducir la incidencia de las múltiples enfermedades asociadas a esta patología crónica.

La alimentación es uno de los factores ambientales clave sobre los que intervenir en la preservación de la salud, teniendo en cuenta que el fenotipo es el resultado de la interacción entre la genética y el medio, y se va configurando a medida que vivimos (por eso los gemelos tienen fenotipos distintos, aunque sean genéticamente iguales).

Frente a las enfermedades, tal como explicaba Fermín Milagro, director de la línea de investigación en Nutrición de Precisión de la Universidad de Navarra, durante su ponencia en Congreso Futuro 2023, "la genética nos da unos riesgos y nosotros, con nuestro estilo de vida, podemos aumentar o disminuir esos riesgos". Milagro destacó en su intervención la importancia del trinomio nutrición-microbioma-epigenoma; algunas bacterias, por ejemplo, hacen que se genere dopamina, neurotransmisor implicado en el estado de ánimo. El reto es hallar cómo modular el llamado eje microbiota-intestino-cerebro.

Según el experto, "la nutrición del futuro será una nutrición de precisión, basada en biomarcadores, en test, y cuanto antes hagamos estos test, por ejemplo, en niños, antes podremos actuar y mejorar la prevención".

Los factores psicológicos y sociales también causan modificaciones químicas que se añaden al ADN. Un estudio publicado el pasado octubre en el Journal of Epidemiology and Community Health, basado en datos epigenéticos, ha revelado que vivir de alquiler acelera el envejecimiento, más incluso que estar desempleado. La última versión de la pirámide nutricional de la OMS añade en su base nuevos elementos, entre ellos el equilibrio emocional.

También incluye por primera vez en sus recomendaciones técnicas culinarias saludables, así como suplementos y complementos dietéticos o nutricionales como opción individualizada con consejo dietético profesional, y añade, como consumo opcional, moderado y responsable, las bebidas fermentadas.

Por un lado, la prevención va a ser el epicentro de esta nueva era de la salud y por otro, las investigaciones se centran en cómo utilizar la nutrición de precisión como terapia complementaria en numerosas enfermedades. Aunque este es un ámbito aún incipiente ya existen clínicas privadas que realizan análisis y estudios completos del genoma y de otros parámetros de salud para recomendar dietas adaptadas y personalizadas en tratamientos contra el cáncer.

También destacan los ensayos sobre la que el reputado bioquímico y especialista en envejecimiento y longevidad, Valter Longo, llama 'dieta que imita al ayuno'; aplicada en pacientes de cáncer unos días antes de su tratamiento (quimioterapia, inmunoterapia, etc.) debilita las células tumorales, no así las sanas, mejorando la efectividad de la terapia.

La visión de conjunto que arrojan las ómicas ha puesto de manifiesto que intervenir sobre los procesos de deterioro celular, es decir, sobre el envejecimiento, es lo que hará que no enfermemos. El papel de la dieta sobre la longevidad también es objeto de estudio; en particular, el ayuno intermitente y la restricción calórica, que el prestigioso investigador Manuel Serrano ha demostrado que alarga la vida en ratones. Al respecto, Salvador Macip y Manel Esteller señalan en su libro El secreto de la vida eterna, publicado el pasado octubre, que "los fármacos que simulan una restricción calórica son los que más están estudiándose y más prometedores parecen a la hora de conseguir un efecto antienvejecimiento."

DE MENDEL A LA SOCIEDAD CENTENARIA

La secuenciación del genoma, hace ya dos décadas, abrió la puerta al desarrollo de las disciplinas ómicas -prefijo que indica 'conjunto'-; la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y epigenómica han transformado la investigación y el desarrollo farmacéutico. Desde que el guisante hibridado de Mendel comenzara a dar algunas

respuestas a la genética de la herencia, hasta que el año pasado se secuenció el genoma humano completo -tanto los genes como las secuencias no codificantes, reguladoras de la expresión génica- hemos pasado de tener información sobre un gen a tenerla sobre todos los genes de un organismo dado. Y lo mismo con las proteínas, los metabolitos, los factores de transcripción, las marcas epigenéticas o los microbios que nos habitan.

Las técnicas desarrolladas al amparo de estos campos de estudio y su combinación en estrategias multiómicas han hecho posible la identificación de dianas terapéuticas -con el descubrimiento de biomarcadores en distintos ámbitos de la salud-, el desarrollo de fármacos dirigidos y la optimización de tratamientos, así como nuevos usos de fármacos existentes. El año arrancó con la tan esperada aprobación del lecanemab. primer tratamiento que ha demostrado ralentizar la progresión del Alzheimer y sus síntomas en individuos en fase preclínica; actúa reactivando el sistema inmunitario para que elimine los acúmulos proteicos -y el donanemab, más eficaz, ya está en camino-. También ha recibido la luz verde de la FDA la terapia génica Casgevy, primer medicamento que utiliza la herramienta de edición genética CRISPR. En el ámbito diagnóstico, buena parte focalizado en la prevención, también se espera una revolución.

Hace unas semanas el British Medical Journal publicaba un estudio sobre una nueva prueba de detección de cánceres múltiples basada en proteomas. Y aquí, el Hospital de Sant Pau de Barcelona acaba de anunciar el exitoso resultado de un estudio, también basado en el análisis de las proteínas en sangre, que haría posible diagnosticar el Alzhéimer con una precisión del 90% con una analítica.

Las posibilidades que han arrojado las aportaciones de estas disciplinas llevan a que tanto en ámbitos cien-



tíficos como en la sociedad en su conjunto se hayan generado muchas expectativas. Detener o revertir el deterioro de los tejidos nos llevará a controlar numerosas enfermedades ligadas a la edad y, en consecuencia, se espera un salto significativo de los límites de la longevidad y la juventud. Este campo está suscitando el entusiasmo de muchos jóvenes científicos. La conferencia de Juan Carlos Izpisua -al frente del proyecto de Altos Lab en rejuvenecimiento celular- en Boston el pasado verano sobre tecnologías antienvejecimiento causó tal interés

que requirió intervención policial por exceso de aforo. También el mensaje de que los alimentos y cualquier otra sustancia que ingerimos, así como los factores ambientales, determinarán en gran medida las enfermedades que desarrollaremos y los años que viviremos, está calando en la sociedad. No faltan personajes que llevan el asunto al extremo, como el multimillonario Bryan Jhonson, que trata de revertir su reloj biológico de los 45 a los 18 años transfundiéndose sangre de su hijo adolescente, entre otras prácticas, tratamientos y dietas. O el



mismísimo David Sinclair, eminencia non grata entre la comunidad científica, aunque uno de los mayores expertos en antienvejecimiento y epigenética, que toma cada día resveratrol y metformina (antioxidante presente en el vino tinto, y antidiabético, respectivamente), y ciñe su dieta a plantas y frutos secos. El Dr. Sinclair, profesor de genética en la Universidad de Harvard, también colabora con la firma cosmética Caudalie en la formulación de una línea antiedad a base de resveratrol y de la enzima TET -implicada en la desmetilación del ADN- con el propósito de revertir el envejecimiento cutáneo. Se desgrana la dieta de las llamadas 'zonas azules'; los ritmos circadianos parecen indicar que la hora sí importa; continúa el debate sobre las sirtuínas como diana; la rapamicina muestra un efecto similar a la restricción calórica -pero desconecta el sistema inmunitario-...

En este cóctel participan ingredientes nada recomendables, como el exceso

de expectativas, de impaciencia, o la desinformación y frivolización. De ello dan cuenta los doctores Manel Esteller y Salvador Macip en El secreto de la vida eterna, donde, a pesar de su título, los autores dejan claro que los espectaculares hallazgos logrados no han sido probados en humanos y, además, sus efectos secundarios no los hacen viables en estos momentos: "Debemos ser conscientes -adviertende que en el mercado no hay ninguna pastilla, tratamiento, intervención o manipulación que sepamos a ciencia cierta que ralentiza o frena el envejecimiento." El libro repasa las 12 posibles estrategias antienvejecimiento (sobre las que informamos en el reportaje Sanos para siempre, publicado en el número de febrero del pasado año) y los posibles abordajes terapéuticos. Veremos fármacos que eliminen la acumulación de células senescentes. o las células con ADN dañado, o las marcas epigenéticas de las células envejecidas, otros que promuevan la autofagia, o tratamientos mitocon-

driales, por ejemplo. Aunque la idea no es administrarlos a personas sanas sino curar enfermedades.

Nuestros mecanismos de reparación se mantienen en condiciones óptimas durante la edad reproductiva y están optimizados también para asegurar el modo más eficiente de traspasar el ADN a la siguiente generación. Al parecer, la reproducción, y no la inmortalidad, garantiza una variedad genética suficiente para que, por azar, siempre haya alguna línea con una ventaja evolutiva frente a los cambios del medio. Un mejor estilo de vida nos dará algunos años más, que viviremos con mejor salud, pero el gran salto en longevidad se producirá cuando se desarrollen nuevos fármacos que modifiquen el curso de los procesos de envejecimiento. La máquina es perfecta en su 'objetivo' de perpetuar la especie -no de mejorarla necesariamente-. Conocerla mejor, y jaquearla en su justa medida, es, a grandes rasgos, el próximo objetivo de la ciencia.