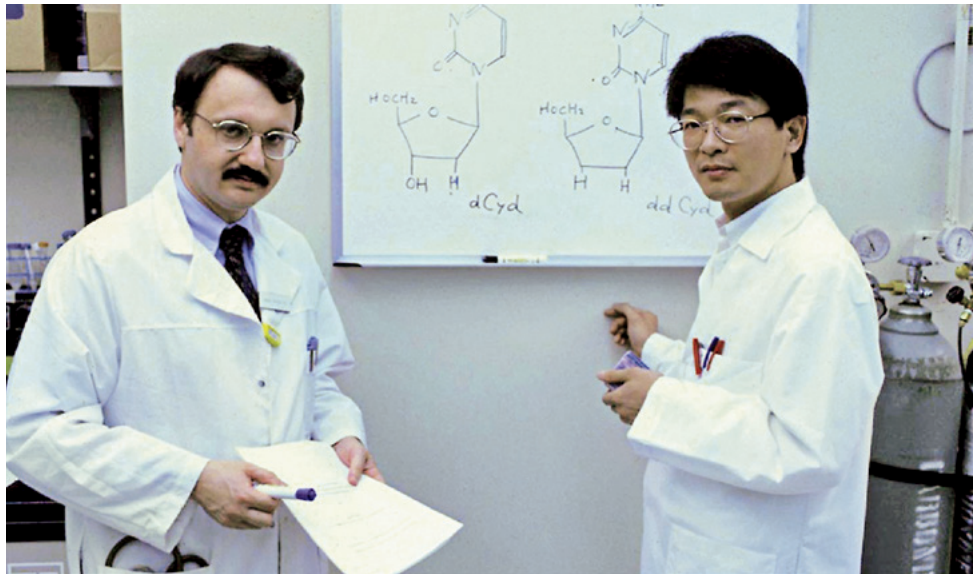


Uno de los protagonistas de la lucha contra el sida confía en poder curar el nuevo coronavirus

A mediados de mayo de 2020, eran más de 4,4 millones las personas de todo el mundo infectadas con el nuevo coronavirus. De ellas, 300.000 han fallecido. En la carrera para desarrollar terapias para combatirlo, un científico lucha para salvar vidas.

En 1984, cuando trabajaba bajo la supervisión del Dr. Samuel Broder (izquierda), el Dr. Mitsuya inició su investigación para el desarrollo de un medicamento anti-VIH en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), en Estados Unidos.

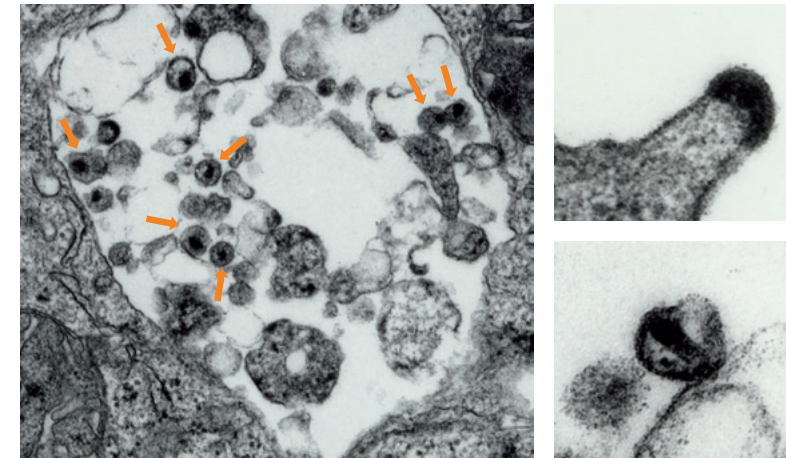


“E stamos seguros de que podremos desarrollar una terapia para la covid-19”. El hombre que está detrás de esta contundente declaración es el doctor MITSUYA Hiroaki, un científico cuya contribución fue esencial en el descubrimiento de los primeros tres medicamentos para el sida, enfermedad que, en su momento, aterrorizó al mundo y fue considerada una sentencia de muerte para quienes la padecían. Posteriormente, el Dr. Mitsuya colaboró en el desarrollo de un cuarto tratamiento

terapéutico contra el sida.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del sida. El VIH penetra en las células inmunitarias del cuerpo humano, se oculta en el interior de sus genes y se reproduce, para después destruir esas células críticas, anulando el poder del sistema inmune. Los pacientes de sida se infectan posteriormente con otros virus y bacterias o desarrollan cánceres contra los cuales no pueden defenderse, lo que finalmente conduce a su muerte.

El Dr. Mitsuya participó directamente en el desarrollo de la azidotimidina (AZT), el primer medicamento contra el VIH, que ataca la transcriptasa inversa del VIH. Esta enzima regula el proceso de replicación al que el VIH debe someterse para poder multiplicarse. Al detener la reproducción de los genes del virus, la AZT frena la replicación del virus. El segundo medicamento, llamado didanosina (ddl), y el tercero, la zalcitabina (ddC), en cuyos procesos de desarrollo jugó un papel esencial



Arriba, izquierda: Cuando el VIH infecta un linfocito, un tipo de glóbulo blanco de la sangre que juega un papel importante en las defensas del cuerpo, surgen grandes cantidades de virus (flechas) que destruyen las células. Arriba, derecha: Cuando el VIH emerge a través de la membrana de la célula infectada, cada virus sale de las células por gemación. Abajo, derecha: Después de que el VIH haya emergido de las células humanas, el virus madura hasta tener un “núcleo” oscuro y se hace infeccioso.

el Dr. Mitsuya, también actúan para inhibir el mecanismo de propagación del VIH. Debido a que las células humanas no poseen transcriptasa inversa, atacarlas no impide la reproducción ni el funcionamiento de las células de nuestro cuerpo, solo evita que el virus se multiplique.

El cuarto medicamento contra el VIH, el darunavir, en cuyo desarrollo también tuvo un rol central el Dr. Mitsuya, forma parte de una “segunda generación” de fármacos. Este medicamento ataca la proteasa, otro tipo de enzima que descompone las proteínas, cortando proteínas virales prematuras como si fuera una sierra o unas tijeras. Cuando el VIH infecta las células humanas, se apodera de su función de síntesis de proteínas y empieza a producir proteínas de VIH. Para ello, el VIH primero hace que las células produzcan grandes proteínas virales. Seguidamente, usa su propia proteasa para cortar con precisión esas grandes proteínas virales en proteínas pequeñas, maduras y funcionales. A continuación, estas partes se ensamblan en partículas de virus. La proteasa del VIH aparece y funciona de una manera muy diferente a las proteasas de las células humanas.

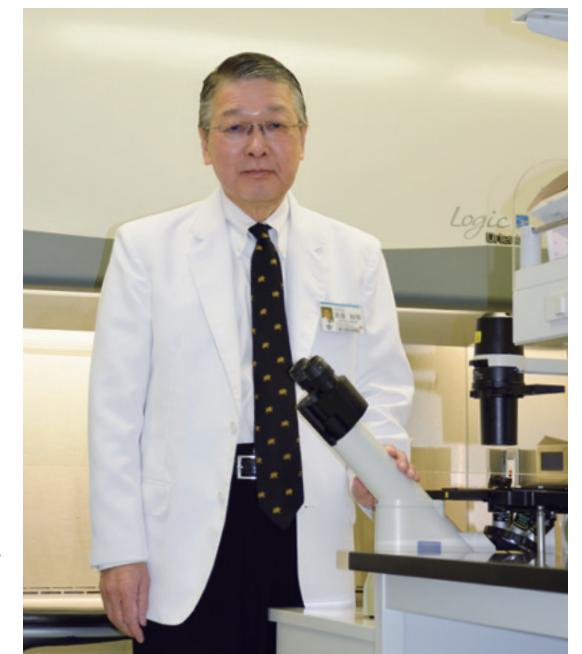
Por este motivo, atacar las proteasas del VIH no interfiere mucho con las funciones de las células humanas, pero sí impide la formación de las partículas del virus. Estos inhibidores de la proteasa del VIH han resultado ser, además, un poderoso freno para la reproducción del VIH.

Han pasado 33 años desde que se aprobó el primer medicamento contra



A la izquierda, el AZT primer medicamento contra el VIH desarrollado en el mundo. A la derecha, el darunavir, medicamento de segunda generación y primer fármaco contra el VIH registrado en el mundo puesto a disposición de los países en desarrollo con exención de derechos de patente.

el VIH, el AZT del Dr. Mitsuya. Después de aquel fármaco pionero, han sido creados muchos otros medicamentos, con menos efectos secundarios y más fáciles de suministrar. Gracias al desarrollo de estos fármacos, el sida ha pasado de ser una enfermedad que, en su pico, llegó a cobrarse 1,7 millones de vidas al año y era letal para casi el 90 % de los pacientes en dos años¹ a ser una dolencia crónica y controlable, que permite a las personas afectadas con VIH seguir adelante con sus carreras, formar familias, criar hijos y llevar una vida



Actualmente, el Dr. Mitsuya es director del Centro Nacional de Salud y Medicina Globales de Tokio y jefe de la Sección de Retrovirología Experimental de la Rama de Malignidad por VIH del Instituto Nacional del Cáncer, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

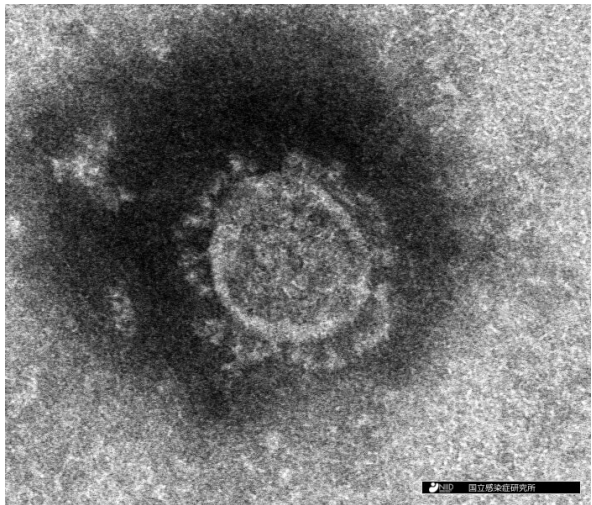


Imagen captada con microscopio electrónico del nuevo coronavirus, aislado en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, en Japón.

similar a la de los que no tienen el virus. El tratamiento puede también evitar que aquellos que viven con VIH infecten a otras personas.

El Dr. Mitsuya trabaja actualmente en el desarrollo de terapias contra la covid-19 en colaboración con el Centro Nacional de Salud y Medicina Globales (NCGM, por sus siglas en inglés), en Japón, y con otros científicos y los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), en Estados Unidos. El SARS-CoV-2, conocido como el nuevo coronavirus, es el patógeno causante de la covid-19. Para desarrollar

terapias para el SARS-CoV-2, los científicos atacan el virus de una manera muy similar a como lo hicieron con el VIH. El examen de las infecciones en todo el mundo sugiere que puede no tratarse de un virus estacional, lo que equivale a decir que puede continuar siendo una inmensa amenaza para los humanos a lo largo de todo el año. Y aún no está claro si las personas que desarrollan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tienen inmunidad a largo plazo. Aunque queda mucho por conocer sobre el virus, el Dr. Mitsuya asegura que “muchas lecciones que aprendimos en

el desarrollo de los fármacos para tratar el sida se pueden aplicar a las nuevas terapias para combatir el SARS-CoV-2”.

Para el Dr. Mitsuya, en el combate contra el virus, hay tres blancos que atacar. El primero es cuando el SARS-CoV-2 penetra en una célula humana. El segundo es la ARN polimerasa única del virus, que interviene en la reproducción de los genes del SARS-CoV-2. El tercero es la proteasa del SARS-CoV-2, en particular la proteasa principal, que juega un papel clave.

La proteasa principal tiene una estructura y una función diferentes de las de las proteasas humanas, que descomponen las proteínas de las células humanas. Según el Dr. Mitsuya, los investigadores han obtenido ya componentes químicos, en tubos de ensayo, que muestran potentes efectos contra el SARS-CoV-2. Afirma también que él mismo ha identificado múltiples compuestos químicos nuevos que impiden que el SARS-CoV-2 infecte células cultivadas sin afectar de modo significativo a las células humanas.

Añade: “Hemos administrado algunos de ellos a ratones y, aparentemente, no les han afectado. Aún hay que exami-

narlos en ensayos clínicos, pero tengo grandes esperanzas de que varios de estos componentes químicos no sean muy tóxicos y que, a la vez, sean eficaces contra el virus”. Sin embargo, cuando los medicamentos que han demostrado ser beneficiosos para los animales se administran a pacientes en ensayos clínicos, no siempre tienen el efecto esperado. En muchos casos, se observan fuertes efectos secundarios.

Tras advertir que es aún pronto para hacer una valoración, el Dr. Mitsuya continúa: “Cuando desarrollamos el

AZT, el primer medicamento contra el VIH, batimos un récord al conseguir su aprobación solo 25 meses después de descubrir sus efectos contra el VIH. Nunca antes se había realizado el proceso de aprobación con tanta celeridad. Ahora queremos hacerlo en un año”. Cuando se informó por primera vez sobre el AZT, el Dr. Mitsuya ya tenía en sus manos el ddl y el ddC. “Ahora estoy en la misma situación”, señala.

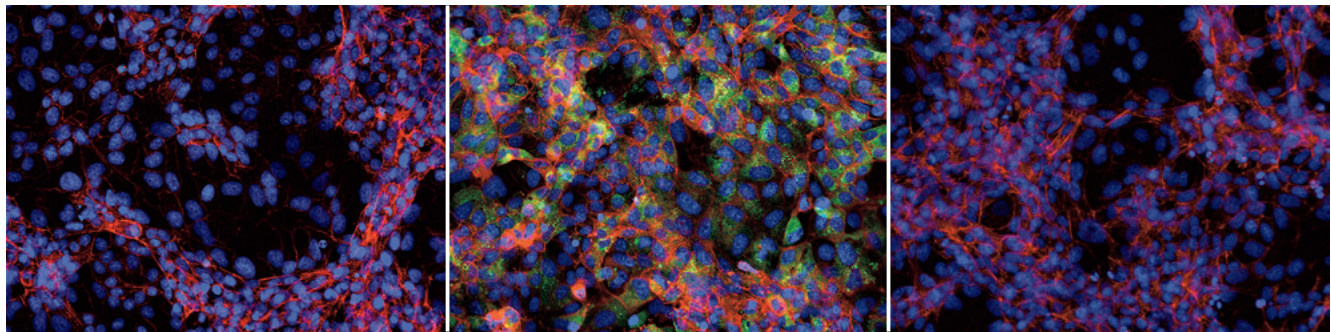
Al mirar hacia atrás, el Dr. Mitsuya concluye que el AZT fue un “fármaco duro”, dados sus fuertes efectos secundarios. “Sin embargo, estoy seguro de

que ayudó a salvar vidas. Si podemos ayudar a salvar vidas, entonces podemos desarrollar fármacos cada vez mejores para devolver la salud a los pacientes”. En cuanto el cuerpo se infecta con el VIH, el virus se incrusta en los códigos genéticos de las células críticas, lo que significa que, en principio, el virus nunca se puede eliminar completamente. El SARS-CoV-2, en cambio, no penetra en los genes. Eso quiere decir que “sin duda podremos erradicarlo”. Las palabras del científico tienen una gran trascendencia. (Entrevista realizada el 24 de abril de 2020). ✱

Último informe relativo a la investigación del Dr. Mitsuya para el desarrollo de medicamentos en respuesta a la pandemia de covid-19.

GRL, which targets the essential enzyme (main protease: M^{Pro}) of SARS-CoV-2, completely protects VeroE6 cells from SARS-CoV-2 infection.

When VeroE6 cells, which are susceptible to SARS-CoV-2 infection, were cultured alone, they stain in red (showing healthy act in filaments of normal cells) and in blue (showing the nuclei of the cells). When VeroE6 cells were exposed to SARS-CoV-2, the cells additionally stain in green (showing the presence of virus antigens). However, when VeroE6 cells were exposed to SARS-CoV-2 and cultured in the presence of a novel small chemical, named GRL, the cells were completely protected by GRL from SARS-CoV-2 infection and the cells do not stain in green. The staining method is called immunocytochemistry.



VeroE6 cells alone

VeroE6 cells exposed to SARS-CoV-2

VeroE6 cells exposed to SARS-CoV-2 but protected by GRL

El Centro Nacional de Salud y Medicina Globales de Japón, dirigido por el Dr. Mitsuya, está dedicando grandes esfuerzos al desarrollo de nuevos medicamentos.