

Un nuevo derivado opioide produce efectos analgésicos exclusivamente en el tejido dañado, sin la aparición de los efectos adversos característicos de los opioides estándar

protonado sólo en condiciones de bajo pH, pudiendo activar los receptores opioides exclusivamente en aquellos tejidos inflamados que se encuentren en condiciones ácidas. De esta manera, los autores sintetizaron un compuesto derivado del fentanilo, el (\pm)-*N*-(1-fenetil-3-fluoropiperidin-4-il)-*N*-fenilpropionamida (NFEPP), con un pKa de 6,8. Este nuevo compuesto produjo activación de los receptores exclusivamente a bajo pH, pero no en condiciones fisiológicas (pH 7,4), al contrario del fentanilo, que la produjo en ambas situaciones. Además, en dos modelos animales, uno de dolor inflamatorio persistente y otro agudo, el NFEPP produjo analgesia mediante una activación selectiva de los receptores opioides de tipo μ periféricos en los tejidos dañados, sin actuar en regiones sanas, tanto a nivel central como periférico. Asimismo, el NFEPP no produjo los efectos adversos ocasionados por el fentanilo, es decir, no produjo activación del sistema de recompensa, ni sedación, alteraciones

motoras o depresión del sistema respiratorio, todos ellos efectos producidos por activación de receptores de opioides a nivel del sistema nervioso central. De la misma manera, el NFEPP tampoco produjo estreñimiento, efecto producido por activación de receptores opioides a nivel periférico gastrointestinal.

De esta manera, orientando el diseño de fármacos hacia una conformación de receptores y ligandos específicos de una condición patológica, se ha obtenido un nuevo fármaco con una gran actividad analgésica sin la aparición de los efectos adversos característicos de los opioides estándar. Cita: Spahn, V. et al., Science 355, 966-969 (2017)

*Carmen Pérez de Nanclares
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Biomarcadores diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer identificados en saliva mediante metabolómica basada en ^1H -RMN

El deterioro cognitivo leve (o MCI, por sus siglas en inglés), consiste en una disminución de las capacidades cognitivas mayor que la esperable solo por el envejecimiento pero sin llegar a considerarse una demencia neurodegenerativa. Este MCI precede a la enfermedad de Alzheimer (EA), estimándose una tasa de conversión de MCI a EA de aproximadamente un 10% cada año. A pesar de que el desarrollo de nuevos fármacos para prevenir la neu-

rodegeneración requeriría de una detección temprana de la EA para una mayor eficacia, los tratamientos actuales, meramente paliativos, se comienzan a aplicar tras el diagnóstico. Por ello, la detección temprana mediante biomarcadores fiables es el primer paso hacia un eficaz tratamiento de la EA.

En este sentido, Yilmaz y colaboradores han publicado recientemente un estudio sobre la

Mediante estudios de metabolómica, un grupo de investigadores ha detectado en una serie de biomoléculas presentes en la saliva que podrían convertirse en biomarcadores tempranos de la enfermedad de Alzheimer

presencia de biomarcadores en la saliva que podrían ayudar al diagnóstico de la EA en su etapa previa de MCI, antes de que se produzca un daño neurodegenerativo irreversible (Yilmaz A. et al. (J. Alzheimers Dis. 58 (2), 355-359, 2017). Estos investigadores han realizado estudios de metabolómica en muestras de saliva de un grupo de pacientes de MCI, EA, y voluntarios sanos, empleando la técnica de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN). Muchos componentes séricos y del fluido cerebroespinal pasan a la saliva a través de la sangre y, al contrario que éstos, la saliva presenta la gran ventaja de ser fácilmente disponible por métodos no invasivos.

Mediante técnicas metabolómicas basadas en ¹H-RMN, los autores del estudio identificaron 22 metabolitos en saliva, en diferentes concentraciones según fueran pacientes con MCI, EA, o los voluntarios sanos. Posteriormente, aplicando modelos

de regresión logística, determinaron las diferencias estadísticamente significativas entre algunos de estos metabolitos, que permitían distinguir entre los distintos grupos de individuos del estudio: galactosa, imidazol y acetona permitieron distinguir entre control y MCI; creatina y 5-aminopentanoato entre MCI y EA; y propionato y acetona entre control y EA.

Si bien el tamaño muestral era pequeño (29 individuos), este estudio piloto proporciona una evidencia preliminar de que los metabolitos presentes en la saliva podrían ser de gran utilidad como biomarcadores para la detección temprana de la EA, siendo merecedores de estudios más amplios para confirmar su fiabilidad.

*Isabel María Gameiro Ros
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Ocrelizumab: El primer medicamento aprobado para el tratamiento de las formas remitente-recurrente y primaria progresiva de esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es considerada una enfermedad mediada por el sistema inmune, en base a una aberrante infiltración cerebral de linfocitos B, T y otros marcadores inflamatorios que, con la consiguiente destrucción de la vaina de mielina protectora de las fibras nerviosas, deriva en una interrupción de la señalización desde el cerebro hacia la médula espinal, y viceversa. Por otro lado, tiene un marcado componente neurodegenerativo, causado por

la amplia destrucción en la materia blanca y materia gris.

A la dificultad de su tratamiento, se suma la existencia de varios subtipos de esclerosis múltiple, complicando más si cabe su diagnóstico y tratamiento. Entre estos subtipos, se encuentran la remitente-recurrente, la primaria progresiva y la secundaria progresiva. La forma remitente-recurrente se diferencia de