



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

APORTACIÓN DE LA INMUNOFARMACOLOGÍA A LA TERAPÉUTICA ACTUAL

Discurso de recepción de la Académica electa

Ilma. Sra. Dra. Dña. María Jesús Sanz Ferrando

Discurso de contestación del Académico de número

Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Cortes Martínez

Leídos en Valencia el día 20 de octubre de 2021

Aportación de la inmunofarmacología a la terapéutica actual

© María Jesús Sanz Ferrando, 2021
I.S.B.N. 978-84-09-32660-0

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2021

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

Dña. María Jesús Sanz Ferrando

APORTACIÓN DE LA
INMUNOFARMACOLOGÍA A LA
TERAPÉUTICA ACTUAL

SUMARIO

1.- Introducción

2. Anticuerpos monoclonales

2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales

2.2. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

3.- Anticuerpos monoclonales utilizados en enfermedades autoinmunes

3.1. Artritis Reumatoide (AR)

3.2. Psoriasis y artritis psoriásica

3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

3.4. Patologías Neurológicas

3.4.1. Esclerosis múltiple (EM)

3.4.2. Migraña

3.4.3. Enfermedad de Alzheimer (EA)

3.5. Asma

4. Anticuerpos monoclonales utilizados en patologías cardiovasculares y metabólicas

4.1. Complicaciones trombóticas

4.2. Hipercolesterolemia familiar

5. Direcciones futuras

6. Bibliografía

- Listado de publicaciones de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando

- Discurso de contestación del académico numerario
Ilmo. Sr. Dr. D. Diego Cortes Martínez

DISCURSO DE RECEPCIÓN DE LA ACADÉMICA ELECTA ILMA. SRA. DRA. DÑA. MARÍA JESÚS SANZ FERRANDO

Excmo. Sr. Presidente de la academia

Ilma. Sra. Decana,

Ilmo. Sr. Secretario general de la academia,

Autoridades, miembros de la academia, compañeros, familiares, amigos, señoras y señores:

En primer lugar, quisiera agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana haber sido aceptada como miembro de número de esta reciente pero ilustre institución. Es para mí un honor formar parte de ella.

Quisiera así mismo agradecer de forma especial a los señores académicos que me propusieron para ocupar este puesto, al Excmo. Sr. José Luís Moreno Frigols, Fundador de la Academia, profesor mío en la licenciatura de Farmacia, al que he admirado constantemente y

que siempre ha depositado tanta confianza en mí. Al Ilmo. Sr. Javier Hernández Haba, también profesor mío en la licenciatura, al que me une un gran afecto y reconocimiento y del que nunca olvidaré mi primer día de clase con él y, por último, a mi gran amigo y compañero de Departamento, Ilmo. Sr. Diego Cortes Martínez. ¡Madre mía!, ¡todo lo que diría de ti!, Diego. Eres un claro ejemplo de lo que debe ser un Profesor Universitario, excelente docente y un muy reconocido investigador, pero por encima de todo, una gran persona que siempre ha estado y está a mi lado. Muchas gracias a los tres. Asimismo, también quiero expresar mi agradecimiento a los demás académicos fundadores por su respaldo y, en especial, al Excmo. Sr Fernando Ríus Alarcó, actual Presidente de la Academia, también profesor mío en mis estudios de Farmacia, al que me une una entrañable amistad y cariño.

Llegado este momento del discurso de ingreso, uno sabe que su presencia en este acto es debida a las muchas personas que han contribuido a ello, tanto en el ámbito profesional como personal.

En el profesional me gustaría agradecer a mis maestros la formación que he recibido de ellos. Cronológicamente empezaré por el Dr. Miguel Payá, mi director de Tesis, que tanto me aguantó en el inicio de mi carrera investigadora. Su entusiasmo y lucha hizo que pudiese llevar a cabo y finalizara con éxito mi Tesis Doctoral. A la Dra. María José Alcaraz, que al unirse los dos grupos de investigación y, con su gran experiencia y solidez, me introdujo en el campo de la Inflamación, el cual aún no he abandonado. Como no, agradecer a todos mis compañeros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, su apoyo, consejos, enseñanzas, colaboraciones y amistad en aquellos momentos tan difíciles en el que los fondos para investigación eran escasos pero había entusiasmo y dedicación. A todos me une un gran cariño porque, a pesar de las dificultades, siempre habían momentos entrañables y divertidos, éramos un Departamento muy joven...

Debo así mismo agradecer a la Dra. Sussan Nourshargh y los doctores Peter Jose y Timothy Williams sus enseñanzas en el Departamento de Farmacología Aplicada del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón de Londres. Allí pase tres años que fueron claves en mi vida y donde aprendí y me adentré en el campo de la inmunofarmacología que, hasta entonces, era desconocido para mí. Ellos y todos los miembros de ese Departamento fueron cruciales en mi afianzamiento como

investigadora y en el desarrollo de proyectos futuros. Igualmente, mi trayectoria científica fue enormemente impulsada tras la realización de varias estancias cortas y largas en el Grupo de Investigación en Inmunología en el Instituto Snyder de Enfermedades Crónicas, perteneciente a la Universidad de Calgary, en Canadá y liderado por el Dr. Paul Kubes. En total, dos años más. Allí tuve la oportunidad de aprender técnicas tremendamente novedosas, algunas de las cuales pude poner a punto en nuestro Departamento, y adquirir un conocimiento más extenso tanto de mediadores como de diferentes actores inmunológicos, lo que incidió directamente en los proyectos de investigación que actualmente estamos desarrollando.

Siguiendo el orden cronológico, aunque a veces es difícil ya que las etapas se solapan, también quiero agradecer su apoyo y colaboración a mis compañeros de la Sección Departamental de Medicina del Departamento de Farmacología donde llevo a cabo mi labor docente e investigadora desde hace casi veinte años. En especial quisiera dar las gracias al anterior rector de nuestra Universidad, Prof. Esteban Morcillo y al Prof. Julio Cortijo por acogerme en su grupo y permitirme desarrollar mi trayectoria investigadora. Con ambos he colaborado durante mucho tiempo en proyectos y publicaciones. Quisiera destacar del Prof. Morcillo su compañerismo y amistad en todo momento. En los difíciles, porque siempre me apoyó y, en los restantes, porque siempre ha sido para mí un ejemplo a seguir. Me refiero a todos esos sabios consejos transmitidos durante tantas charlas compartidas, gracias Esteban por todo lo que aprendí y sigo aprendiendo de ti.

A pesar de lo indicado anteriormente, nadie llega a nada en este campo sin un grupo de investigación. Por este motivo quisiera agradecer a todos los miembros de mi grupo de investigación, tanto pasados como presentes a los cuales nombro, a Patrice, Elena, Rebeca, Luisa y Mireia, por la gran labor realizada. El progreso en ciencia solo es posible trabajando en equipo y yo no podría estar aquí si ellos y ellas, con su entusiasmo y dedicación, no me hubiesen ayudado.

Me gustaría hacer una mención especial a la Dra. Laura Piqueras, ella empezó conmigo muy al principio, a la vuelta de mi estancia en Londres. Tras la defensa de su Tesis y de su estancia posdoctoral, también en Londres, nos volvimos a unir para iniciar un proyecto conjunto. Ella ya es una investigadora senior y consolidada pero este grupo nunca

hubiese llegado a ser lo que es, sin la enorme contribución de Laura. Gracias Laura por ser una gran compañera, investigadora y sobretodo amiga, ¡es un lujo trabajar contigo!.

En el ámbito académico me gustaría agradecer asimismo a todas las personas con las que he colaborado a lo largo de estos años. Al Prof. Miguel Cerdá, a la Profas. Amparo Blázquez y Dolores Ivorra, a la Profas. Concha López y Cruz González, a la Profas. Nuria Cabedo y Herminia González, a los Profs. Juan Ascaso, José Real, y Sergio Martínez, al Prof. Federico Pallardó, al Prof. José Ignacio Blanes y, como no, al Prof. Carlos Hermenegildo, al que me une, además de una gran vocación científica, una gran amistad. Igualmente, quiero hacer constar mi especial aprecio por el Prof. Juan Viña y mostrar mi agradecimiento y reconocimiento, no solo por su amistad sino también por su entrega en la creación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), al cual pertenezco. Quisiera también agradecer al Prof. Guillermo Sáez, al que conozco desde pequeña, su dedicación y cariño, gracias por tu inestimable aprecio, Guillermo. Me dejo para el postre a mi admirado Prof. José Viña, con el cual, además de colaborar y aprender, compartimos muchos y muy divertidos momentos que seguro que continuarán, gracias Pepe por ofrecerme tu magnífica amistad.

Quiero agradecer también su ayuda a los miembros de la Junta directiva de la Sociedad Española de Farmacología, la cual presidí durante cinco años, a Mabel Loza, Concha Peiró, Ricardo Caballero, Juan Duarte, Juanjo García Veitez, Nuria Godessart, Josep Eladi Baños, Paco Ciruela y Amadeu Gavaldá por acompañarme en esta gran tarea que se tradujo en la internacionalización de nuestra Sociedad. Igualmente, quisiera hacer extensivo este agradecimiento a los compañeros del comité ejecutivo de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR) del que formo parte desde hace 5 años, a Mojca Kržan, Robin Hiley, Giuseppe Cirino, Andreas Papapetropoulos, Markus Forsberg, Antoinette Maassen-Van Den Brink, Ondřej Slanař y Markus Zeitlinger por el esfuerzo y dedicación, en estos momentos difíciles, para lograr que la Farmacología europea lidere la Farmacología mundial.

En el ámbito personal me gustaría empezar agradeciendo a todos mis amigos y amigas el apoyo recibido a lo largo de estos años,

muy especialmente a las “Carrington”, a mis amigos de las “cenas de los lunes”, los de “las comidas en Rocafort”, las “Chipironas”, mis amigas del campus de Burjassot y tantos otros con los que he compartido y comparto muchos momentos inolvidables. Asimismo, quisiera manifestar mi especial gratitud a aquellos con los que compartí y comparto tanto mi vida personal como científica ya que nunca han puesto traba alguna al desarrollo de los desafíos profesionales que me iban surgiendo y espero que también culmine con éxito esta última ventura.

Por último, quiero agradecer a mi familia. A mis abuelos, especialmente a mi abuelo Isidro que, si bien quería que estudiase Medicina, se sintió muy feliz cuando decidí estudiar Farmacia. A mis padres, que aunque físicamente ya no están con nosotros, están presentes siempre. Fue mi madre la que ejerció una gran influencia en el desarrollo profesional de sus hijas, apostó por nuestra independencia y nos alentó a emprender cada iniciativa surgida, desde luego, no hay duda de que fue una mujer adelantada a su tiempo, quizás no tanto para ella pero sí para sus hijos. A mi hermana y hermanos, María José, Santiago y Borja y mis cuñados por estar siempre ahí, en los momentos difíciles y en los gratos. Finalmente, no me quiero olvidar de la siguiente generación, de Yago, Javier, Beltrán y Jacobo, a ellos les deseo lo mejor y espero que encuentren algún día un trabajo que les de las mismas satisfacciones que me ha dado a mí el mío.

A todos, muchas gracias.

APORTACIÓN DE LA INMUNOFARMACOLOGÍA A LA TERAPÉUTICA ACTUAL

1.- Introducción

La Inmunofarmacología, continua siendo una disciplina relativamente joven en el ámbito de la farmacología y la terapéutica que ha crecido ampliamente interconectando los campos clásicos de la inmunología y la farmacología.

Para algunos farmacólogos se entiende como el efecto de los agentes farmacológicos sobre el sistema inmune y sus funciones, así como los métodos que modifican selectivamente la función inmune en el tratamiento de diferentes patologías humanas. La procedencia de estos agentes farmacológicos es irrelevante ya que pueden ser endógenos, sintéticos o de origen microbiano. Sin embargo, otros farmacólogos consideran a esta disciplina como el logro de conseguir efectos farmacológicos con productos inmunológicos como anticuerpos, linfoquinas y

otros factores, siendo la mayoría proteínas. Para los clínicos, la inmunofarmacología representa la base del tratamiento de patologías del sistema inmune, en concreto de enfermedades inmunes y reacciones anafilácticas o atópicas. En realidad, la inmunofarmacología abarcaría numerosos campos heterogéneos dentro de la farmacología como la inmunosustitución, la inmunosupresión, las sustancias antialérgicas o la inmunoestimulación.

El descubrimiento de la inmunidad celular y los mecanismos de rechazo, permitieron a principios de los 60 el uso de la inmunosupresión tanto en los trasplantes como en el tratamiento de enfermedades autoinmunes clásicas como el asma, la artritis, o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. En este sentido, históricamente la inmunofarmacología se ha centrado en manejar fármacos antiinflamatorios, quimioterápicos, inmunosupresores, inmunoestimulantes y vacunas. Posteriormente, el descubrimiento de defectos en la inmunidad celular en patologías como el cáncer, la autoinmunidad, las alergias, las enfermedades infecciosas y asociadas al envejecimiento, generó un gran interés en el desarrollo de nuevos agentes inmunoterapéuticos.

Es más, a medida que nuestro conocimiento sobre la patología humana crece, es evidente que la inflamación juega un importante papel en muchas enfermedades no previamente asociadas al sistema inmune, tal es el caso de la aterosclerosis, la diabetes, el daño asociado a los procesos de isquemia-reperfusión, la sepsis y el daño multiorgánico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Alzheimer y otras patologías neurodegenerativas, neuropsiquiátricas u oculares como las cataratas.

Más recientemente, una plétora de agentes biológicos se ha introducido en el arsenal terapéutico o se encuentran en fase de investigación preclínica o clínica. En este sentido, los avances recientes en bioingeniería de anticuerpos ha revolucionado el tratamiento de distintas patologías inmunológicas en los últimos veinte años. Asimismo, diferentes formatos de anticuerpos están siendo utilizados para la liberación de fármacos, la radioterapia o la inhibición directa de cascadas de señalización molecular. En este sentido, el bloqueo simultáneo de diferentes dianas terapéuticas es ahora posible bien utilizando combinaciones de anticuerpos o mediante el desarrollo de anticuerpos neutralizantes biespecíficos que están particularmente indicados frente a

proteínas accesibles desde la circulación como los ectodominios de las proteínas de membrana. Sin embargo, muchos anticuerpos presentan efectos secundarios sobre el sistema inmune y, además de determinar el título de anticuerpo, se requieren mayores estudios sobre los efectos a largo plazo derivados de su uso crónico. De todas formas, los anticuerpos más recientemente desarrollados, presentan gran especificidad, afinidad, efectividad y mínimos efectos indeseables. Actualmente, los esfuerzos de los investigadores básicos en inmunología han dado frutos al conseguir introducir anticuerpos monoclonales en la práctica clínica.

En el presente discurso nos centraremos en diferentes patologías para las que la introducción en su tratamiento de la administración de anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran avance en su terapéutica. Sin embargo, dada la extensión del tema, no hemos introducido aquellos anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de las patologías neoplásicas.

2. Anticuerpos monoclonales

Los avances en inmunología básica han contribuido a la identificación de distintas moléculas críticas implicadas en distintas reacciones inmunes y su respectivo papel pato-fisiológico en una variedad de enfermedades inmunológicas. Uno de los más importantes descubrimientos en los avances técnicos dentro de la investigación inmunológica fue el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Este desarrollo fue liderado por los Premios Nobel Milstein y Köhler en el laboratorio de biología molecular de Cambridge (*Kohler et al., 1975*). Milstein y Köhler compartieron en 1984 Premio Nobel en Medicina junto con Jerne por “*las teorías respecto a la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune y el descubrimiento del principio de la producción de anticuerpos monoclonales*”.

La generación de anticuerpos monoclonales capaces de reconocer una gran variedad de dianas como moléculas de superficie celulares y diferentes citocinas así como el desarrollo de la citometría de flujo, ha permitido distinguir un elevado número de subtipos celulares en diferentes patologías. Este hecho ha dado lugar a un espectacular avance en el campo de la inmunología y otras patologías materializándose en el descubrimiento de nuevas y potenciales dianas terapéuticas (*Collado et al., 2018b; Collado et al., 2018c; Marques et al., 2019; Thomas, 1989*).

Los anticuerpos monoclonales que neutralizan e inactivan dianas moleculares o celulares se llevan utilizando desde hace ya tiempo en el tratamiento de diversas patologías (*Beck et al., 2010; Chan et al., 2010*). En este sentido, el primer ensayo llevado a cabo fue con **rituximab**, un anticuerpo monoclonal frente a CD20, para tratar el linfoma de células B deplecionando aquel linaje de linfocitos B que expresan este epítipo (*Reff et al., 1994*). En el ámbito de las enfermedades reumáticas, numerosos anticuerpos dirigidos hacia la neutralización del factor de necrosis tumoral α (TNF α) son habitualmente utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) como el **infliximab**, **adalimumab** y **golimumab**, que veremos posteriormente (*Breedveld, 2000; Feldmann*

et al., 2001). Además de TNF α , diferentes dianas se han utilizado en el desarrollo de nuevos tratamientos para esta enfermedad autoinmune, como la interleucina 6 (IL 6) y su receptor (**tocilizumab**), el antígeno citotóxico de linfocitos T CD4 (CTLA4) y otros. Además de la AR, otros desórdenes inmunológicos son también tratados con terapias basadas en la administración de anticuerpos monoclonales como la esclerosis múltiple con **alemtuzumab**, anticuerpo frente a CD52, la enfermedad inflamatoria intestinal, con anticuerpos frente a TNF α , la psoriasis con anticuerpos frente a IL17 o el asma con **omalizumab**, un anticuerpo frente a la inmunoglobulina E (IgE) (*Peláiz et al., 2012; Scalapino et al., 2008; Tanaka et al., 2012*).

2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales

Como ya hemos comentado, una de las principales ventajas de la terapia con anticuerpos monoclonales es su elevada especificidad por sus dianas, lo cual minimiza los efectos adversos no relacionados con su efecto terapéutico. A este respecto, es sorprendente que la depleción o la inactivación de una sola molécula por un anticuerpo monoclonal, altere la cascada de citocinas y bloquee las respuestas inflamatorias en ciertas patologías. Sin embargo, no hay que descartar los desafíos que emergen con la terapia con anticuerpos monoclonales como su inmunogenicidad, su administración por vía parenteral y, en la mayoría de los casos, su larga semivida biológica. A pesar de ello, la tecnología en bioingeniería ha permitido desarrollar anticuerpos monoclonales menos inmunogénicos como los quiméricos, los humanizados o los completamente humanos. La quimerización se desarrolló en 1984 (*Morrison et al., 1984*) y consiste en la producción de anticuerpos monoclonales en los que solamente la región variable es de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras es de origen humano. En el caso de los anticuerpos monoclonales humanizados sólo son murinas las regiones hipervariables de las cadenas ligeras y pesadas (*Gorman et al., 1990; Mountain et al., 1992*). Finalmente, están los anticuerpos completamente “humanos” que se consiguen en animales transgénicos portadores de genes de inmunoglobulinas humanas; los transgenes incluyen fragmentos de las regiones variables en línea germinal, lo que les facilita la capacidad recombinatoria de los anticuerpos humanos. Aunque la tecnología ha ido cambiando para obtener mayor especificidad

y rendimiento, éstos son los que presentan menor inmunogenicidad, mejor tolerancia y mayor semivida biológica.

Además de los anticuerpos monoclonales convencionales, la tecnología recombinante permite también la fabricación de varios tipos de fragmentos derivados de anticuerpos, entre ellos los Fab₂ que carecen de región Fc, los fragmentos Fab, los bivalentes o *diabodies*, o incluso trímeros o tetrámeros llamados *triabodies* y *tetrabodies*. Estos fragmentos permiten mejorar la avidéz y facilitar la unión a determinadas dianas. Asimismo, la pegilación de la porción Fab de las inmunoglobulinas G (IgGs), consiste en la unión de moléculas de polietilenglicol y un ejemplo sería el **certolizumab pegol** frente a TNF α . La pegilación puede inhibir la degradación por enzimas o disminuir la inmunogenicidad. También son utilizadas en clínica las proteínas de fusión compuestas por la fusión de la región Fc de la IgG con diversas dianas como el dominio extracelular de CTLA4, como ocurre con el **abatacept** o el dominio extracelular de uno de los receptores de TNF α como con el **etanercept**.

Por otro lado, una manera de modificar la capacidad efectora de los anticuerpos monoclonales es la conjugación con moléculas citotóxicas, con radiofármacos o con citocinas; esta última ha sido una estrategia utilizada en oncología mediante la creación de proteínas de fusión que incorporaban genes de IL-2, IL-12 o del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), entre otras. La conjugación de enzimas capaces de convertir un profármaco en fármaco con anticuerpos monoclonales dirigidos a células tumorales ha permitido una acción muy selectiva en el tejido tumoral del fármaco en cuestión.

Estos y, posiblemente, otros desarrollos permitirán facilitar la creación de anticuerpos monoclonales con menos efectos adversos y, quizás, incluso fármacos específicos para cada paciente (*Beck et al., 2010; Breedveld, 2000*).

2.2. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

Para todos los medicamentos y agentes terapéuticos, la OMS (Organización mundial de la salud) asigna un nombre genérico que se conoce como DCI (Denominación Común Internacional) con el fin de fa-

cilitar la identificación de los principios activos que lo componen. La DCI para cada anticuerpo monoclonal está compuesta por un prefijo, dos partículas intermedias que atienden al tipo de diana al que va dirigido el anticuerpo monoclonal y a la especie de origen del mismo respectivamente, y un sufijo común para todos ellos.

Todos los nombres de anticuerpos monoclonales terminan con *-mab*. Según el origen, si el anticuerpo es quimérico, se precede de la partícula *-xi-*. Si se trata de un anticuerpo humanizado, se utiliza la partícula *-zu-*; si son quiméricos parcialmente humanizados, la partícula a utilizar es *-xizu-* y, si se trata de anticuerpos humanos puros, se utiliza *-u-*. Los anticuerpos híbridos de rata/ratón pueden ser diseñados con sitios de unión para dos antígenos diferentes, en este caso, son los denominados anticuerpos trifuncionales y se incluye el prefijo *-axo-*.

Según la diana, previo a la partícula de origen, se introduce *b(a)* si es bacteriana, *c(i)* si es cardiovascular, *f(u)* si es fúngica, *gr(o)* si se trata de un factor de crecimiento, *k(i)*, si es una interleucina, *l(i)* sistema inmune, *n(e)* neural, *s(o)*, hueso, *tox(a)* toxina, *t(u)* tumor y *v(i)* si es viral. Finalmente, si se trata de una proteína de fusión, la terminación es *cept* en vez de *mab*.

3.- Anticuerpos monoclonales utilizados en enfermedades autoinmunes

Los primeros anticuerpos monoclonales desarrollados generaban anticuerpos endógenos frente al anticuerpo monoclonal inactivándolos, es decir, presentaban elevada inmunogenicidad. Sin embargo, los avances recientes en bioingeniería han resuelto este problema (*Presta, 2006; Safdari et al., 2013*). Estas herramientas terapéuticas, mínimamente inmunogénicas, son estables y han revolucionado la terapia de numerosas enfermedades. De hecho, la terapéutica con anticuerpos monoclonales ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de enfermedades inmunológicas y reumáticas (*Mascelli et al., 2007*), ya que patologías sin tratamiento ahora son curables.

3.1. Artritis Reumatoide (AR)

La artritis reumatoide (AR) es una patología inflamatoria autoinmune y sistémica que se caracteriza por una continua inflamación de las articulaciones que daña tanto al cartílago como al hueso, ello conlleva incapacidad y, eventualmente, complicaciones sistémicas. La progresión de la enfermedad provoca pérdida de la función, reduce la calidad de vida e incrementa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Es más, la AR puede afectar a otros órganos fuera de la articulación como el pulmón, la piel o el sistema cardiovascular (*Lopez-Pedrerera et al., 2020*).

La etiología de esta patología es desconocida, si bien existen factores genéticos y ambientales asociados a su desarrollo. En general, parece que una alteración de la inmunidad adaptativa precede a las manifestaciones clínicas pero la contribución de la inmunidad innata no se descarta.

Diferentes estudios sugieren que las citocinas pro-inflamatorias más relevantes implicadas en la AR son el TNF α , interleucina 1 (IL-1), -6,

-7, -12, -17, -18, -23 y -32. La mayoría son producidas por células mieloides, endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y condrocitos. Estas citocinas están involucradas en la producción de metaloproteinasas, radicales libres, prostaglandinas que dan lugar a inflamación, activación de osteoclastos, osteoclastogénesis, neovascularización o angiogénesis (Mateen et al., 2016).

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha liderado el uso de anticuerpos monoclonales en la terapia de las enfermedades inmunológicas y reumáticas. Tradicionalmente, el tratamiento de la AR se limitaba al uso de glucocorticoides y de un grupo de fármacos de dudosa eficacia como los “fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad”. En este último grupo se incluía la D-penicilamina, la salazosulfapiridina o la cloroquina e hidroxiclороquina. Más tarde se avanzó en el tratamiento de esta patología con la introducción del metotrexato (Tugwell et al., 2000). Sin embargo, el gran avance se produjo con la introducción del primer anticuerpo monoclonal frente a TNF α , el **infliximab**. Este anticuerpo quimérico fue tremendamente efectivo en el tratamiento de la AR y numerosos derivados y análogos del mismo son actualmente de amplio uso clínico (Smolen et al., 2014).

El TNF α es una citocina pro-inflamatoria secretada por macrófagos activados, células endoteliales y otros elementos del sistema inmune que son responsables de las complicaciones de la artritis y la destrucción de la articulación. La inhibición de la actividad de TNF α derivada de la administración de anticuerpos monoclonales limita la inflamación y mitiga varios síntomas de la AR. Por supuesto, presenta efectos adversos derivados de la inmunosupresión como la mayor susceptibilidad a sufrir infecciones bacterianas, fúngicas o víricas. Sin embargo, la mayoría de estos efectos adversos son tolerables.

El primer anticuerpo monoclonal con actividad terapéutica fue preparado a partir de hibridomas murinos, sin embargo, estos productos presentaban grandes problemas de inmunogenicidad al ser administrados a seres humanos. Actualmente, este problema ha sido resuelto ya que hoy en día se han generado anticuerpos monoclonales “humanizados” o totalmente “humanos”.

Como se ha indicado, el primer anticuerpo utilizado fue un anticuerpo quimérico, el **infliximab**, el cual presenta cierta inmunogenicidad

dad (Feldmann *et al.*, 2008). En un principio, los pacientes fueron tratados con **infliximab** en combinación con metotrexato para minimizar los efectos adversos asociados a **infliximab**. Posteriormente, se introdujeron en la práctica clínica **adalimumab** y **golimumab**, ambos anticuerpos monoclonales humanos frente a $\text{TNF}\alpha$. Otra modificación de estos tipos de agentes biológicos fue la conjugación con polietilenglicol (PEG) de un fragmento “Fab” “humanizado” de un anticuerpo monoclonal recombinante frente a $\text{TNF}\alpha$, concretamente el **Certolizumab-pegol** (Markatseli *et al.*, 2014). Estos hechos le confieren varias ventajas: la conjugación con PEG aumenta su semivida biológica y la ausencia del fragmento Fc, reduce la activación del complemento y la citotoxicidad celular derivada del anticuerpo. Otra modificación se consiguió con el **etanercept**, en este caso se trata de una proteína dímera construida genéticamente por fusión del dominio extracelular del receptor 2 de $\text{TNF}\alpha$ (TNFR2/p75) con el dominio Fc de la IgG1 humana. Así, el **etanercept** se une al $\text{TNF}\alpha$ humano e impide su interacción con el receptor 2 presente en las células, impidiendo así su acción. Como vemos, aunque la diana de todos estos anticuerpos monoclonales es la misma, sus epítomos y modo de preparación son diferentes, ello hace que, si uno de estos agentes biológicos no es efectivo, los otros pueden ser efectivos en el tratamiento de esta patología autoinmune.

Otra diana en el tratamiento de la AR es la interleucina 6 (IL-6) y su receptor. La IL-6 es otra citocina pro-inflamatoria responsable de la inflamación artrítica y la destrucción ósea asociada a esta patología. El primer anticuerpo monoclonal “humanizado” frente a esta diana fue el **tocilizumab** que se desarrolló frente al receptor de IL-6 (Ash *et al.*, 2012; Tanaka *et al.*, 2012). Hoy en día parece que la neutralización de la actividad de IL-6 es, en ocasiones, el mejor tratamiento en la AR. Este efecto favorable llevó al desarrollo de **sarilumab**, un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a los receptores IL-6 tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la acción de esta citocina. También se desarrolló el **sirukumab**, anticuerpo monoclonal humano frente a IL-6 pero que finalmente no llegó al mercado al no ser aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) al presentar problemas de seguridad.

Además de las dos dianas mencionadas, otra diana es la IL-1. Así se desarrolló el **anakinra**, la forma recombinante del antagonista

natural del receptor de la IL-1, el IL-1RA. Este fármaco biológico impide la acción de la IL-1 al evitar la unión a su receptor. Aunque no se trata de un anticuerpo monoclonal, es un fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la AR en pacientes en los que otros tratamientos han fallado.

Aunque tanto el TNF α , la IL-6 o la IL-1 son citocinas críticas en la inflamación asociada a la AR, todavía sorprende que el bloqueo de una sola molécula sea tan efectivo paliando los síntomas de esta patología tan compleja. Sin embargo, es posible que exista resistencia al tratamiento y, en este caso, se puede combinar estos fármacos biológicos con la administración de metotrexato.

Por otro lado, la proteína citotóxica asociada a linfocitos T (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), inhibe la presentación de antígeno. Esta proteína es expresada por los linfocitos T y se une al epítipo CD80/86 en las células presentadoras de antígeno bloqueando la co-estimulación de los dos tipos celulares (*Keating, 2013; Schiff, 2011*). En la AR, la presentación de antígenos y la subsiguiente activación de las células T, está incrementada por mecanismos aún desconocidos. Frente a esta diana terapéutica se introdujo el **abatacept**, una proteína de fusión compuesta por la región Fc de la inmunoglobulina IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteico CTLA-4. Este anticuerpo está indicado en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave cuando la respuesta es inadecuada a un tratamiento previo con metotrexato o la administración de los anti-TNF α . Parece reducir la progresión del daño articular y mejorar la función física. También se puede administrar en combinación con metotrexato. Asimismo se puede administrar solo o en combinación con metotrexato en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con metotrexato y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas. Igualmente, también se emplea en otras enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave.

Finalmente, el **rituximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa sobre el receptor CD20 de los linfocitos B causando su depleción y que fue aprobado en España para el tratamiento de la AR en junio de 2006. Puede administrarse en combinación con metotrexato en AR activa grave que haya presentado una respuesta inadecuada

o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos incluyendo uno o más tratamientos con anti-TNF α (Norris-Grey et al., 2021).

3.2. Psoriasis y artritis psoriásica

La psoriasis es una enfermedad autoinmune de la piel que normalmente es resistente a la terapia con inmunosupresores convencionales como los corticosteroides (Caso et al., 2016; Lubrano et al., 2016). La psoriasis en placa es su forma más común y se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas, es decir, placas rojizas cubiertas por una capa blanca formada por piel muerta. La artritis psoriásica (AP) es un tipo de AR que se da en una tercera parte de los pacientes con psoriasis y suele manifestarse a los 10 años de la aparición de las lesiones psoriásicas. Aunque los síntomas clínicos de la AP son similares a los de la AR, hay claras diferencias en su patogénesis y características clínicas tanto a nivel de marcadores séricos como aspectos radiológicos.

La patogénesis de la psoriasis se asocia a una desregulación del sistema inmune que da lugar a inflamación crónica y a la proliferación descontrolada de queratinocitos. Si bien en los primeros estudios llevados a cabo tanto TNF α como interferon γ (IFN γ) parecían estar implicados en la psoriasis, ninguna de las dos citocinas parece que regulen la proliferación de queratinocitos. Más tarde el subtipo de linfocitos colaboradores 17 (Th17) y la producción de IL-17 e IL-22 se identificaron como claves en el desarrollo de la patología de la psoriasis ya que ambas eran capaces de estimular los queratinocitos y perpetuar el reclutamiento de células Th17. Además de estos mediadores, se comprobó que la IL-23 también podía promover la diferenciación y proliferación de los linfocitos Th17 (Yang et al., 2021).

El tratamiento de la psoriasis se ha centrado tradicionalmente en la supresión del sistema inmune y la proliferación de queratinocitos con fármacos como el metotrexato, la ciclosporina o glucocorticoides. El conocimiento de los procesos inmunológicos que subyacen a esta patología ha permitido la introducción en su terapéutica de fármacos biológicos cuyas dianas son el TNF α , la IL-17 y la IL-23. En primer lugar, se ensayaron las terapias frente a TNF α que habían funcionado con

éxito en la AR como **infliximab**, **certolizumab**, **etanercept**, **golimumab** y **adalimumab** y se comprobó su eficacia en el tratamiento de la AP.

Más adelante, al comprobar la relevancia de la IL-17 en la psoriasis, se desarrollaron varios anticuerpos monoclonales frente a esta diana que actualmente ya se encuentran en el mercado (Gossec *et al.*, 2015; Rothstein *et al.*, 2016). Entre estos anticuerpos destacan **secukinumab** (anticuerpo humano) e **ixekizumab** (anticuerpo humanizado), ambos capaces de neutralizar la acción de IL-17A. En esta misma línea se desarrolló el **brodalumab**, anticuerpo humano que, en este caso, es capaz de bloquear el receptor de la IL-17A, IL-17F, el heterodímero IL-17A/F e IL-25, el IL-17RA, y, por tanto, los efectos de estos mediadores inflamatorios (Yang *et al.*, 2021).

En el tratamiento de la psoriasis y la AP también se introdujo el **ustekinumab**, aprobado por la FDA para la primera prescripción en 2009 y en 2013 para la segunda. Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 κ frente a la subunidad p40 del receptor de las citocinas IL-12 e IL-23, IL-12R β 1. Por tanto, inhibe la actividad de ambas citocinas al impedir su unión al receptor expresado en la superficie de distintas células inmunitarias (Jacobs *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2021).

Por otro lado, el estudio de IL-23 como diana en el tratamiento de la psoriasis ha mejorado nuestro entendimiento sobre el papel del eje IL-23/Th17 en el desarrollo de esta patología. IL-23 está implicada en la activación de los linfocitos Th17 y la subsiguiente producción de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-26 e IL-29 que contribuyen a la hiperplasia epidérmica y al reclutamiento de células inmunitarias. Desde 2017 diferentes anticuerpos monoclonales han sido aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la AP por la FDA, concretamente, **guselkumab** (anticuerpo monoclonal humano) y los anticuerpos monoclonales humanizados **tildrakizumab** y **risankizumab**. En todos los casos la diana es la subunidad p19 de IL-23, impidiendo las acciones de esta citocina. Mientras que **guselkumab** y **risankizumab** ejercen una inhibición competitiva, **tildrakizumab** es un modulador alostérico negativo. Estos anticuerpos están indicados en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave y en AP bien en monoterapia o en combinación con metotrexato cuando la patología está activa o en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con fármacos antirreumáticos. En

general, los ensayos clínicos llevados a cabo con la terapia frente a IL-23 han demostrado una eficacia superior a otras terapias incluida la de los anti-TNF α . Además, se ha detectado una mayor duración de la remisión de la patología tras cesar la administración, requieren menos frecuencia de administración y presentan un perfil de seguridad bastante benigno ya que los principales efectos adversos, detectados hasta el momento, son nasofaringitis, infección en vías respiratorias altas, jaqueca y dolor de espalda. Por tanto, parece que esta nueva clase de fármacos biológicos se van a posicionar en la vanguardia del tratamiento de la psoriasis y la AP (Yang et al., 2021).

3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son dos enfermedades inflamatorias intestinales de etiología desconocida. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por una alteración de la función de la barrera intestinal e infiltración de células tanto de la inmunidad innata como adaptativa dando lugar a inflamación de la mucosa intestinal y, como consecuencia, ulceración y fibrosis. Desde el punto de vista fenotípico, la EC provoca inflamación discontinua y afecta a cualquier tramo del tracto gastrointestinal mientras que la CU produce una inflamación continua de la mucosa del colon. Si bien inicialmente la terapia se inicia con sulfasalacina, glucocorticoides e inmunosupresores, en la mayoría de los casos, estos tratamientos no presentan una elevada eficacia. Sin embargo, la introducción de anticuerpos monoclonales en la terapia de la EII ha revolucionado el tratamiento de estas patologías. En este sentido, también el TNF α es una citocina clave en la EII y los anticuerpos neutralizantes de la función de TNF α (**infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol**) fueron los primeros que mostraron una eficacia clínica convincente en el tratamiento de estas patologías (Bandzar et al., 2013; Hedin et al., 2021).

Igualmente, el **ustekinumab**, anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad de las citocinas IL-12 e IL-23, es asimismo un anticuerpo que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la EC y CU (Hedin et al., 2021). Está especialmente indicado cuando cualquiera de las dos patologías esté activa de moderada a grave, que el paciente haya tenido una respuesta inadecuada, presente pérdida de respuesta o sea intolerante al

tratamiento convencional, a antagonistas de TNF α o presente contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Además de estos anticuerpos monoclonales frente a estos mediadores inflamatorios, se desarrolló una segunda generación de anticuerpos para el tratamiento de la EI que consistió en el bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$ presente en los linfocitos B y T. Esta integrina media la interacción de estos linfocitos con las moléculas de adhesión endoteliales *Vascular Cell Adhesión Molecule-1* (VCAM-1) y *Mucosal Addressin Cell Adhesión Molecule-1* (MAdCAM-1), esta última se expresa principalmente en los vasos sanguíneos de la mucosa intestinal. La integrina $\alpha 4\beta 7$ también media la interacción de los linfocitos indicados con el fragmento CS-1 de fibronectina. El primer anticuerpo monoclonal desarrollado fue el **vedolizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado de que en mayo de 2014 tanto la FDA como la EMA aprobaron su comercialización. Este anticuerpo bloquea la acción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y como consecuencia se inhiben las interacciones entre esta integrina con la molécula de adhesión endotelial MadCAM-1, pero no con VCAM-1 o el fragmento CS-1 de la fibronectina. Es decir, al inhibirse la adhesión de linfocitos, principalmente T colaboradores, con el endotelio intestinal, éstos no pueden migrar al espacio extravascular y, por tanto, existe una clara reducción del proceso inflamatorio asociado (*Hedin et al., 2021*). Este tratamiento está indicado cuando tanto la EC como la CU estén activas y sean moderadas o graves, cuando los pacientes hayan tenido una respuesta inadecuada a otros tratamientos convencionales, perdido la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o al tratamiento con anticuerpos frente a la actividad de TNF α .

3.4. Patologías Neurológicas

3.4.1. Esclerosis múltiple (EM)

El Sistema Nervioso Central (SNC) está, normalmente exento de ataques inmunológicos, es decir, suele encontrarse en un medio anti-inflamatorio. Esto es debido a la protección que ejerce la barrera hemato-encefálica (BHE), sin embargo, si la BHE colapsa, puede desarrollarse inflamación autoinmune. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad típica inflamatoria y autoinmune del sistema nervioso que

produce desmielinización y es, normalmente, intratable. La patología es heterogénea y multifactorial. En su desarrollo existen componentes genéticos y ambientales que a día de hoy son parcialmente desconocidos. Tras una fase silente, la forma clínica más común de la EM es la remitente-recidivante donde las lesiones se acentúan en las fases de recidiva y, con el tiempo, la enfermedad puede pasar al estado de progresiva sin periodos de remisión, aunque algunos pacientes directamente desarrollan desde el principio la patología progresiva (*Khoy et al., 2020*). La introducción de anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento de esta patología tanto en la EM remitente-recidivante como en las formas progresivas.

El primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de esta patología fue el **natalizumab**, un anticuerpo humanizado. Este anticuerpo se une a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ (CD49d o VLA-4) y $\alpha 4\beta 7$. Las integrinas $\alpha 4$ se expresan en la superficie de monocitos, linfocitos y otros subtipos leucocitarios a excepción de los neutrófilos. Estas integrinas median la adhesión de los leucocitos que las expresan con sus correspondientes ligandos presentes en la superficie endotelial como VCAM-1, MAdCAM-1 así como al fragmento CS-1 de la fibronectina. En el SNC, estas interacciones son responsables de la entrada de estos subtipos leucocitarios al parénquima del SNC. El **natalizumab** redujo la frecuencia de las recidivas y la progresión de la discapacidad en estos pacientes. Merece destacar que en su descubrimiento y desarrollo participó un excelente inmunólogo español, Francisco Sánchez Madrid, Premio Nacional ‘Santiago Ramón y Cajal’ en el área de Biología 2021 (*Yednock et al., 1992*). Actualmente el **natalizumab** se emplea como fármaco de segunda elección en el tratamiento de la EM muy activa o en la EM remitente-recidivante grave de evolución rápida. Este fármaco presenta una excelente relación beneficio/riesgo a largo plazo, aunque se puede desarrollar hipersensibilidad, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infecciones oportunistas en paciente de elevado riesgo (inmunodeprimidos), entre otras (*Gklinos et al., 2021; Khoy et al., 2020*).

Años más tarde, en 2017, la FDA aprobó la incorporación del **ocrelizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado, al arsenal terapéutico para el tratamiento de la EM. Este anticuerpo presenta como diana los linfocitos B que expresan el antígeno de superficie celular CD20.

Como consecuencia afecta a los pre-linfocitos B, los linfocitos B maduros y los linfocitos B de memoria, pero no a las células madre linfoides ni a otras células plasmáticas. Se emplea en el tratamiento de las formas recurrentes de EM con enfermedad activa y fue el primero en aprobarse para el tratamiento de la EM primaria progresiva temprana ya que mostró un claro beneficio sobre la discapacidad y la pérdida de volumen cerebral (*Gklinos et al., 2021*). Con esta misma diana terapéutica, en 2020 se aprobó el uso del **ofatumumab** en el tratamiento de la EM ya que originalmente fue aprobado en la terapia de la leucemia linfocítica crónica. Al igual que **ocrelizumab**, **ofatumumab** redujo la frecuencia de recidivas y la discapacidad en estos pacientes. Su ventaja reside en la posibilidad de su autoadministración (*Gklinos et al., 2021*).

Otro anticuerpo empleado en el tratamiento de la EM es el **alemtuzumab**, anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana es el antígeno de superficie CD52. En un corto espacio de tiempo, depleciona tanto a los linfocitos T como B a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Está indicado en la EM remitente-recurrente muy activa y concretamente en pacientes que no han respondido a otros tratamientos o en aquellos que evolucionen rápidamente a EM remitente-recurrente grave (*Gklinos et al., 2021*).

Por último, aunque **daclizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno de superficie CD25 presente en la subunidad α del receptor de IL-2 presente en los linfocitos T (*Loleit et al., 2014*), su uso en el tratamiento de esta patología fue retirado por la EMA en 2018 debido a la aparición de reacciones adversas graves como hepatitis autoinmune fulminante o encefalitis autoinmune (*Gklinos et al., 2021*).

3.4.2. Migraña

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios recurrentes de dolor, de 4 a 72 horas de duración, que se acompaña de síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de esta frecuencia se clasifican en

migraña episódica (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sea de tipo migrañoso) (*Riesco et al., 2016*). Se trata de un trastorno frecuente y se presenta con mayor prevalencia en mujeres que en hombres afectando al 11-13% de la población adulta occidental.

Además de la predisposición genética, el abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la alteración de neuro-receptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periféricos parecen influir en la cronicidad de la patología (*Carod-Artal et al., 2012*). A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, muestra una elevada prevalencia y limita la realización de actividades habituales durante las crisis.

Hasta el momento, cuatro anticuerpos monoclonales han sido aprobados por la FDA y la EMA entre 2018 y 2020 para el tratamiento profiláctico de la migraña. Todos presentan como diana terapéutica el “péptido relacionado con el gen de la calcitonina” (CGRP). El CGRP es un neuropéptido que modula las señales nociceptivas y un vasodilatador que se ha asociado a la fisiopatología de la migraña. Su receptor está localizado en lugares relevantes en la fisiopatología de esta enfermedad como el ganglio del trigémino. Mientras que el **erenumab** es un anticuerpo monoclonal humano cuya diana es el receptor del CGRP, la diana del **eptinezumab**, **fremanezumab** y **galcanezumab** es el mismo CGRP, es decir, el ligando (*Gklinos et al., 2021*). Estos anticuerpos reducen la media de los días de migraña al mes, presentan una relación beneficio/riesgo favorable y elevada tolerancia, su principal desventaja reside en su elevado coste. La mayoría han sido autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

3.4.3. Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la edad que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente y la forma más común de demencia. Con el envejecimiento de la población se espera que en España en el 2050 se llegue al millón de

afectados. Durante las últimas décadas se ha dedicado un gran esfuerzo encaminado al descubrimiento de nuevos tratamientos para la EA. La mayoría de anticuerpos monoclonales desarrollados se han basado en la hipótesis amiloide. Lo que se pretendía era reducir la carga del péptido β amiloide en el parénquima cerebral. A pesar de los esfuerzos, la mayoría de los anticuerpos desarrollados no mostraron claros beneficios clínicos (*Gklinos et al., 2021*).

En junio de este mismo año, la FDA ha aprobado la comercialización de **aducanumab** en el tratamiento de la EA. Este anticuerpo monoclonal humano tiene como diana las formas agregadas del péptido β amiloide. Indicar que su aprobación está llena de controversias ya que, si bien disminuye los agregados del péptido β amiloide y parece enlentecer el deterioro cognitivo (*Gklinos et al., 2021*), el panel de expertos independientes indicaron que los datos presentados por los estudios de la compañía fabricante no aportaron suficiente evidencia como para asegurar que el tratamiento beneficiaría a los pacientes (*Alexander et al., 2021*). Es más, su coste es muy elevado (56.000\$ anuales), puede producir hemorragias y edemas cerebrales y ha generado falsas esperanzas tanto a los pacientes como a sus familiares (*Fleck, 2021*).

La falta de una clara eficacia de las terapias frente al péptido β amiloide ha llevado a los científicos a explorar a la proteína tau como otra posible diana en el tratamiento de esta patología. En este sentido, parece que existe una mayor correlación en la EA entre el deterioro cognitivo y la acumulación de tau que con el péptido β amiloide. La generación de anticuerpos monoclonales frente a los oligómeros solubles de la proteína tau, que parecen ser las formas más neurotóxicas de esta proteína, está suscitando mayores expectativas y su eficacia está siendo evaluada actualmente (*Gklinos et al., 2021*).

3.5. Asma

El asma es una patología respiratoria crónica que cursa con inflamación de las vías aéreas y remodelado, los cuales son responsables de la limitación de flujo de aire y de la hiperreactividad bronquial. Es una

enfermedad mediada por anticuerpos IgE y diferentes materiales extraños denominados alérgenos. Entre ellos proteínas del polvo casero, cucarachas, pelo de animales, moho y pólenes los cuales desencadenan la producción de estos anticuerpos. Actualmente en el mundo hay más de 300 millones de personas que sufren esta patología y, en un futuro, este número se incrementará. En el desarrollo del asma intervienen, como en casi todas las patologías autoinmunes, factores genéticos y ambientales. Aunque la mayoría de individuos son controlados con la terapia convencional (glucocorticoides y agonistas $\beta 2$ inhalados, anti-muscarínicos, etc.), entre un 5 a un 10% de los pacientes, sufren una patología incontrolada por estos tratamientos. De hecho, aquellos pacientes con asma severa requieren un tratamiento adicional basado en terapias biológicas con anticuerpos monoclonales. En concreto, estos anticuerpos monoclonales van dirigidos hacia moléculas específicas implicadas en la patología de tipo 2 (T2) eosinofílica alérgica y no alérgica e incluyen a la inmunoglobulina E (IgE), la IL-5 y su receptor así como al receptor de la IL-4 e IL-13 que comparten una subunidad (Pelaia et al., 2020).

Respecto a las funciones de las citocinas Th2, la IL-4 provoca la generación de anticuerpos IgE por linfocitos B, la IL-13 contribuye, principalmente, a la producción de moco, el remodelado de las vías aéreas y la hiperreactividad bronquial y la IL-5 es una citocina clave en la diferenciación, activación y supervivencia de eosinófilos. Por tanto, actualmente hay cinco anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del asma severa: **omalizumab**, **mepolizumab**, **reslizumab**, **benralizumab** y **dupilumab** (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021).

El **omalizumab** fue el primero en aprobarse. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE formando inmunocomplejos IgE/anti-IgE bloqueando la unión de los anticuerpos IgE a su receptor de membrana de alta afinidad Fc ϵ RI y al de baja afinidad Fc ϵ RII/CD23. Como consecuencia de ello, **omalizumab** inhibe todos los eventos celulares y moleculares dependientes de IgE implicados en la cascada inmuno/inflamatoria del asma alérgica. Es un tratamiento adicional a corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más agonista- $\beta 2$ inhalado de larga duración para el asma alérgica grave persistente (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021). También se utiliza en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales grave cuando la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado de la enfermedad y la

urticaria crónica espontánea con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H₁.

El **mepolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad a la IL-5, evitando su interacción con la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) y, por tanto, su acción. Este anticuerpo es muy efectivo tanto en pacientes alérgicos como no alérgicos con asma eosinofílica refractaria grave. Además, si hay un inadecuado control de la patología con el tratamiento con **omalizumab**, la sustitución por **mepolizumab** es adecuada (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021). Asimismo, **reslizumab** es otro anticuerpo monoclonal humanizado con un mecanismo de acción similar al de **mepolizumab** aunque quizás presente mayor potencia y, de hecho, las indicaciones son las mismas que las de **mepolizumab**. Frente a esta misma diana terapéutica, está **benralizumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado que presenta un mecanismo de acción dual. Por un lado, se une a la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) a través de su fragmento Fab, impidiendo, por tanto, la acción biológica de IL-5 en sus células diana (eosinófilos, basófilos y células linfoides innatas 2 o ILC2). Por otro lado, a través de su dominio Fc, **benralizumab** interacciona con el receptor de superficie Fc γ R11a de la células NK desencadenando la apoptosis de los eosinófilos que es claramente potenciada por la ausencia de fucosa en el dominio Fc (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021). Se emplea en el tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada, a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas y agonistas β 2 de acción prolongada.

Finalmente, **dupilumab** es un anticuerpo monoclonal humano, que reconoce la subunidad α del receptor de IL-4 e IL-13, inhibiendo las acciones de ambas citocinas (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021). El **dupilumab** es efectivo como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes con asma grave con inflamación T2 que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados a altas dosis en combinación con otros fármacos broncodilatadores. Asimismo, se puede utilizar en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal combinado con corticosteroides intranasales para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía, no proporciona un control adecuado de la enfermedad. Además, también se emplea en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave (Pelaia et al., 2020; Wenzel, 2021).

4. Anticuerpos monoclonales utilizados en patologías cardiovasculares y metabólicas

4.1. Complicaciones trombóticas

Las patologías cardiovasculares constituyen la mayor causa de mortalidad en países desarrollados. Las plaquetas juegan un papel crucial en el desarrollo de la trombosis arterial y otras patologías asociadas a fenómenos isquémicos. En este sentido, cuando la pared arterial se daña, las plaquetas se adhieren al subendotelio interaccionando con el factor de von Willebrand (vWF). Esta adhesión reversible permite a las plaquetas rodar sobre el área dañada, éstas disminuyen su velocidad y se produce una activación fuerte de las mismas. La activación provoca cambios conformacionales activándose la integrina GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$), se produce la adhesión al fibrinógeno y la subsiguiente agregación plaquetaria. Cada una de estas interacciones (colágeno-vWF, vWF-GPIIb y GPIIb/IIIa-fibrinógeno) juegan un papel crucial en la homeostasis y la pérdida de cualquiera de estas interacciones produce hemorragia, siendo ésta la base del desarrollo de nuevos fármacos anti-trombóticos.

Entre estos agentes antitrombóticos está el **abciximab**, fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea a la integrina GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) impidiendo la unión de las plaquetas al fibrinógeno e inhibiendo, así, la agregación plaquetaria. Asimismo, también se une al receptor de vitronectina ($\alpha_{IIb}\beta_3$) que se encuentra en las plaquetas y en las células endoteliales. El receptor de vitronectina está implicado en las propiedades procoagulantes plaquetarias y en las propiedades proliferativas del endotelio y las células musculares lisas de la pared vascular (*De Meyer et al., 2006*). El **abciximab** ha demostrado gran eficacia en humanos previniendo diversas complicaciones isquémicas

y se emplea asociado a heparina y aspirina en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con balón, aterectomía y colocación de stent). También se emplea en la reducción, a corto plazo (1 mes), del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento convencional y programados para intervención coronaria percutánea.

4.2. Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un desorden genético caracterizado por niveles circulantes elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Su incidencia es de 1:200–1:500 individuos a nivel mundial, es decir, afecta a alrededor de 34 millones de personas (*Cartier et al., 2016*). Por otro lado, la hipercolesterolemia primaria (HP) que incluye tanto a la HF autosómica dominante como la hipercolesterolemia no familiar poligénica, está asociada a inflamación sistémica de bajo grado y a disfunción endotelial, ambos eventos claves en el desarrollo de aterosclerosis prematura (*Barale et al., 2018; Collado et al., 2018a; Steyers et al., 2014*). De hecho, los individuos con HF presentan un riesgo 3–13- mayor de padecer aterosclerosis prematura que aquellos que presentan niveles plasmáticos de LDL normales (*Cartier et al., 2016; Santos et al., 2016*). En general, la estatinas constituyen la primera línea en el tratamiento de la HF, sin embargo, muchos pacientes tratados con estatinas o bien no alcanzan los niveles de LDL deseables o están contraindicadas (*Cartier et al., 2016; Mytilinaiou et al., 2018*), por ello se requiere utilizar una estrategia alternativa para bajar sus niveles.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina9 (PCSK9) es una serin-proteasa expresada ubicuamente en varios tejidos y células, mayoritariamente en el hígado, que controla el metabolismo de las LDL. La PCSK9 circula por el torrente sanguíneo y tiene afinidad por el receptor de las LDL (LDL-R), con el cual forma un complejo promoviendo su degradación. Como consecuencia, se reduce la captación de las LDL en

el hígado y su metabolismo (*Lambert et al., 2012*). En este escenario, aumentan los niveles plasmáticos de LDL y el riesgo aterogénico. Recientemente, dos anticuerpos monoclonales capaces de neutralizar la acción de PCSK9, **alirocumab** y **evolcumab**, se han introducido en el mercado y han demostrado una gran eficacia reduciendo los niveles de LDL en pacientes con HF (*Qian et al., 2017*). Ambos son humanos y al inhibir la unión de la PCSK9 al LDL-R, aumenta el número de receptores de LDL disponibles para eliminar las LDL, reduciendo así sus niveles plasmáticos.

Ambos se administran subcutáneamente y evidencias recientes indican que estos anticuerpos además de presentar un impacto favorable en la HF, también lo manifiestan a nivel cardiovascular ya que, no solo reducen los niveles de LDL sino que asimismo disminuyen la inflamación sistémica de bajo grado asociada a esta patología. (*Liu et al., 2018*). A este respecto, en un estudio reciente llevado a cabo por nuestro grupo de investigación y que acaba de ser aceptado para su publicación (*Marques et al, 2021, en prensa*), comprobamos que los pacientes con HF tratados con **alirocumab** durante 2 meses, mostraron un claro descenso de la inflamación sistémica de bajo grado y de la disfunción endotelial. En concreto, se detectó menor adhesión leucocitaria al endotelio disfuncional y reducción del estado de activación tanto de plaquetas como de la mayoría de poblaciones leucocitarias. Sin embargo, el hallazgo más sorprendente fue el aumento de la activación de linfocitos T-reguladores (anti-inflamatorios), de los niveles plasmáticos de la citocina anti-inflamatoria IL-10 y la disminución de los niveles circulantes de distintos mediadores inflamatorios.

Tanto **alirocumab** como **evolcumab** están indicados en pacientes con HP o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta. También en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles óptimos de LDL plasmáticos con la dosis máxima tolerada de una estatina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a estatinas o cuando éstas están contraindicadas. Asimismo, actualmente están indicados en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo los niveles de LDL,

como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. En este caso pueden administrarse en combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas. En el caso del evolocumab, además, está indicado en HF homocigótica, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

5. Direcciones futuras

Hoy en día no hay duda que el desarrollo inmuno-farmacológico está ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para las necesidades médicas aun insatisfechas como el cáncer, las patologías inflamatorias, autoinmunes, metabólicas e infecciosas. Los recientes avances en inmunología y farmacología enfatizan la necesidad de no solo explotar nuevas clases de fármacos como las citocinas, los inhibidores de las protein cinasas o los anticuerpos monoclonales sino también mejorar aquellos que ya están en uso. La traslación óptima de los datos experimentales (*Siebenhaar et al., 2015*), la caracterización de la relación entre los factores genéticos, epigenéticos y no genéticos (*Almouzni et al., 2014*) y la aplicación de las tecnologías “ómicas”, son, probablemente, la vía para identificar nuevas dianas terapéuticas o el reposicionamiento de fármacos (*Holgate, 2013*). Mientras que en un futuro cercano nuevos agentes farmacológicos se introducirán en el arsenal terapéutico, el desafío común de los investigadores básicos y clínicos en el campo de la inmunología, la farmacología y el desarrollo de nuevos fármacos, será mejorar la eficacia y seguridad de las diversas clases de fármacos aquí descritas.

En el campo de la inflamación, el nuevo concepto de “resolución fisiológica o catábasis” es tremendamente atractivo ya que nuevos compuestos como las lipoxinas, resolvinas, protectinas, anexinas o incluso los endocannabinoides necesitan ser ampliamente explorados.

Finalmente, otra área de interés dentro de la inmunofarmacología implica el estudio de los efectos inmunológicos de fármacos cuya diana molecular primaria se encuentra fuera del sistema inmune, siendo este el caso de la morfina o algunos fármacos antidepresivos o profundizar en el impacto de los neurotransmisores clásicos como la noadrenalina, la dopamina, el glutamato, la acetilcolina o el GABA, entre otros, sobre el funcionamiento del sistema inmune.

En conclusión, la investigación en el campo de la inmunofarmacología es imparable en el momento actual y se está profundizando en el conocimiento de diferentes patologías con alteración inmune asociada que hasta ahora había sido inexplorada. El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas permitirá el desarrollo de nuevos fármacos biológicos capaces de incrementar el arsenal terapéutico para su aplicación en enfermedades de diversa índole todavía sin tratamiento eficaz. No hay duda que el desarrollo inmunofarmacológico nos proporcionará muchas alegrías en un futuro no muy lejano.

6. Bibliografía

- Alexander GC, & Karlawish J (2021). *The Problem of Aducanumab for the Treatment of Alzheimer Disease*. *Ann Intern Med*.
- Almouzni G, Altucci L, Amati B, Ashley N, Baulcombe D, Beaujean N, Bock C, Bongcam-Rudloff E, Bousquet J, Braun S, Bressac-de Paillerets B, Bussemakers M, Clarke L, Conesa A, Estivill X, Fazeli A, Grgurevic N, Gut I, Heijmans BT, Hermouet S, Houwing-Duistermaat J, Iacobucci I, Ilas J, Kandimalla R, Krauss-Etschmann S, Lasko P, Lehmann S, Lindroth A, Majdic G, Marcotte E, Martinelli G, Martinet N, Meyer E, Miceli C, Mills K, Moreno-Villanueva M, Morvan G, Nickel D, Niesler B, Nowacki M, Nowak J, Ossowski S, Pelizzola M, Pochet R, Potocnik U, Radwanska M, Raes J, Rattray M, Robinson MD, Roelen B, Sauer S, Schinzer D, Slagboom E, Spector T, Stunnenberg HG, Tiligada E, Torres-Padilla ME, Tsonaka R, Van Soom A, Vidakovic M, & Widschwendter M (2014). *Relationship between genome and epigenome-challenges and requirements for future research*. *BMC Genomics* 15: 487.
- Ash Z, & Emery P (2012). *The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis*. *Expert Opin Biol Ther* 12: 1277-1289.
- Bandzar S, Gupta S, & Platt MO (2013). *Crohn's disease: a review of treatment options and current research*. *Cell Immunol* 286: 45-52.
- Barale C, Frascaroli C, Senkeev R, Cavalot F, & Russo I (2018). *Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation Markers in Hypercholesterolemia*. *Biomed Res Int* 2018: 6508709.
- Beck A, Wurch T, Bailly C, & Corvaia N (2010). *Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies*. *Nature reviews Immunology* 10: 345-352.
- Breedveld FC (2000). *Therapeutic monoclonal antibodies*. *Lancet* 355: 735-740.
- Carod-Artal FJ, Irimia P, & Ezpeleta D (2012). *[Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]*. *Rev Neurol* 54: 629-637.
- Cartier JL, & Goldberg AC (2016). *Familial Hypercholesterolemia: Advances in Recognition and Therapy*. *Progress in cardiovascular diseases* 59: 125-134.
- Caso F, Del Puente A, Peluso R, Caso P, Girolimetto N, Del Puente A, Scarpa R, & Costa L (2016). *Emerging drugs for psoriatic arthritis*. *Expert Opin Emerg Drugs* 21: 69-79.

- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, González-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, & Sanz M-J (2018a). *Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation*. J Clin Med 8: 18.
- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, Gonzalez-Navarro H, Martinez-Hervas S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, & Sanz MJ (2018b). *Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation*. J Clin Med 8.
- Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martinez-Hervas S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, & Sanz MJ (2018c). *Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6-platelet-leucocyte axis in angiotensin II-associated metabolic disorders*. Cardiovasc Res 114: 1764-1775.
- Chan AC, & Carter PJ (2010). *Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation*. Nature reviews Immunology 10: 301-316.
- De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Ulrichs H, Staelens S, Feys HB, Salles I, Fontayne A, & Deckmyn H (2006). *Development of monoclonal antibodies that inhibit platelet adhesion or aggregation as potential anti-thrombotic drugs*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 6: 191-207.
- Feldmann M, & Maini RN (2001). *Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?* Annual review of immunology 19: 163-196.
- Feldmann M, & Maini SR (2008). *Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics*. Immunological reviews 223: 7-19.
- Fleck LM (2021). *Alzheimer's and Aducanumab: Unjust Profits and False Hopes*. Hastings Cent Rep.
- Gklinos P, Papadopoulou M, Stanulovic V, Mitsikostas DD, & Papadopoulos D (2021). *Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics*. Pharmaceuticals (Basel) 14.
- Gorman SD, & Clark MR (1990). *Humanisation of monoclonal antibodies for therapy*. Semin Immunol 2: 457-466.
- Gossec L, & Smolen JS (2015). *Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations*. Clin Exp Rheumatol 33: S73-77.
- Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, & Stahle M (2021). *Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach*. J Intern Med.
- Holgate ST (2013). *Immune circuits in asthma*. Curr Opin Pharmacol 13: 345-350.
- Jacobs A, & Rosumeck S (2015). *Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis: comment*. Clin Exp Dermatol 40: 810-811.

- Keating GM (2013). *Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis*. *Drugs* 73: 1095-1119.
- Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, & Le Mauff B (2020). *Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring*. *Frontiers in immunology* 11: 549842.
- Kohler G, & Milstein C (1975). *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity*. *Nature* 256: 495-497.
- Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, & Hovingh GK (2012). *The PCSK9 decade*. *Journal of lipid research* 53: 2515-2524.
- Liu A, & Frostegård J (2018). *PCSK9 plays a novel immunological role in oxidized LDL-induced dendritic cell maturation and activation of T cells from human blood and atherosclerotic plaque*. *Journal of internal medicine* 284: 193–210.
- Loleit V, Biberacher V, & Hemmer B (2014). *Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis*. *Curr Pharm Biotechnol* 15: 276-296.
- Lopez-Pedrerera C, Barbarroja N, Patino-Trives AM, Luque-Tevar M, Collantes-Estevez E, Escudero-Contreras A, & Perez-Sanchez C (2020). *Effects of Biological Therapies on Molecular Features of Rheumatoid Arthritis*. *Int J Mol Sci* 21.
- Lubrano E, & Perrotta FM (2016). *Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis*. *Drugs* 76: 663-673.
- Markatseli TE, Papagoras C, Nikolai A, Voulgari PV, & Drosos AA (2014). *Certolizumab for rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol* 32: 415-423.
- Marques P, Collado A, Martinez-Hervas S, Domingo E, Benito E, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, & Sanz MJ (2019). *Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion*. *J Clin Med* 8.
- Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, & Abernethy D (2007). *Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development*. *J Clin Pharmacol* 47: 553-565.
- Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, & Zubair S (2016). *Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 455: 161-171.
- Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, & Oi VT (1984). *Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81: 6851-6855.
- Mountain A, & Adair JR (1992). *Engineering antibodies for therapy*. *Biotechnol Genet Eng Rev* 10: 1-142.

- Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, & Randeve HS (2018). Familial Hypercholesterolemia: *New Horizons for Diagnosis and Effective Management*. Front Pharmacol 9: 707.
- Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, & Leandro M (2021). *Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020*. Rheumatology (Oxford).
- Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, & Pelaia G (2020). *Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma*. Frontiers in immunology 11: 603312.
- Pelaia G, Vatrella A, & Maselli R (2012). *The potential of biologics for the treatment of asthma*. Nat Rev Drug Discov 11: 958-972.
- Presta LG (2006). *Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function*. Adv Drug Deliv Rev 58: 640-656.
- Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, & Xu D (2017). *Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials*. Scientific reports 7: 238.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, & Anderson DR (1994). *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20*. Blood 83: 435-445.
- Riesco N, Garcia-Cabo C, & Pascual J (2016). [Migraine]. Med Clin (Barc) 146: 35-39.
- Rothstein B, & Gottlieb A (2016). *Secukinumab for treating plaque psoriasis*. Expert Opin Biol Ther 16: 119-128.
- Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, & Khalili M (2013). *Antibody humanization methods - a review and update*. Biotechnol Genet Eng Rev 29: 175-186.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, & Yamashita S (2016). *Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel*. The lancet Diabetes & endocrinology 4: 850-861.
- Scalapino KJ, & Daikh DI (2008). *CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease*. Immunological reviews 223: 143-155.
- Schiff M (2011). *Abatacept treatment for rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford) 50: 437-449.
- Siebenhaar F, Falcone FH, Tiligada E, Hammel I, Maurer M, Sagi-Eisenberg R, & Levi-Schaffer F (2015). *The search for mast cell and basophil models--are we getting closer to pathophysiological relevance?* Allergy 70: 1-5.

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, & van der Heijde D (2014). *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. *Ann Rheum Dis* 73: 492-509.
- Steyers CM, & Miller FJ (2014). *Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases*. *Int J Mol Sci* 15: 11324-11349.
- Tanaka T, Narazaki M, & Kishimoto T (2012). *Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52: 199-219.
- Thomas ML (1989). *The leukocyte common antigen family*. *Annual review of immunology* 7: 339-369.
- Tugwell P, Welch V, Suarez-Almazor M, Shea B, & Wells G (2000). *Efficacy and toxicity of old and new disease modifying antirheumatic drugs*. *Ann Rheum Dis* 59 Suppl 1: i32-35.
- Wenzel SE (2021). *Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes*. *Am J Respir Crit Care Med* 203: 809-821.
- Yang K, Oak ASW, & Elewski BE (2021). *Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review*. *Am J Clin Dermatol* 22: 173-192.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, & Karin N (1992). *Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin*. *Nature* 356: 63-66.

Listado de publicaciones de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando

- Villar A, **Sanz MJ**, Payá M. Hypotensive effect of *Pistacia lentiscus* L. *Int.J. Crude Drug Res.* **25** (1987) 1-3.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. *In vivo* hypotensive activity of *Pistacia lentiscus* L. *Phytother Res.* **2** (1988) 201-203.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Payá M. A hypotensive procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides* L. *J. Ethnopharmacol.* **30** (1990) 205-214.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Payá M. Antihypertensive action of a procyanidin-glycoside from *Rhamnus lycioides* L. *J. Ethnopharmacol.* **31** (1991) 109-114.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. Isolation and hypotensive activity of a polymeric procyanidin glycoside from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie.* **47** (1992) 466-467.
- Terencio MC, **Sanz MJ**, Fonseca ML, Mañez S, Ríos JL. Phenolic compounds from *Lactuca viminea* L. *Z. Naturforsch.* **47c** (1992) 17-20.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Blasco R, Payá M, Boisset F, Alcaraz MJ. Topical anti-inflammatory activity of some Mediterranean marine species. *Planta Med.* (Stuttgart) **58** (1992) 483.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Payá M. Pharmacological actions of a new procyanidin polymer from *Pistacia lentiscus* L. *Pharmazie.* **48** (1993) 152-153.
- Payá M, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Bustos G, Blasco R, Ríos JL, Alcaraz MJ. Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the Mediterranean coast in mice. *Phytother. Res.* **7** (1993) 159-162.
- Payá M, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Alcaraz MJ. Effects of phenolic compounds on bromobenzene mediated hepatotoxicity in mice. *Xenobiotica* **23** (1993) 327-332.
- Recio MC, Terencio MC, Arenas JA, Giner R, **Sanz MJ**, Mañez S, Ríos JL. Luteolin-7-O-galactosyl glucuronide, a new flavonoid from *Andryala ragusina*. *Pharmazie*, **48** (1993) 228.
- Terencio MC, Giner R, **Sanz MJ**, Mañez S, Ríos JL. On the occurrence of caffeoyl tartronic acid and other phenolics in *Chondrilla juncea*. *Z.Naturforsch.* **48c** (1993) 417-419.
- **Sanz MJ**, Terencio MC, Mañez S, Ríos JL, Soriano C. A new quercetin-acyl glucuronide from *Scolymus hispanicus*. *J. Nat. Prod.* **56** (1993) 1995-1998.
- Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Bustos G, Payá M, Alcaraz MJ, De Rosa S. Avarol and avarone, two new anti-inflammatory agents of marine origin. *Eur. J. Pharmacol.* **253** (1994) 75-82.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Ferrándiz ML, Payá M, Gunasegaran R, Alcaraz MJ. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipases A₂ and inflammatory responses in mice. *Life Sci.* **54** (1994) 333-338.
- Mañez S, Recio MC, Giner R, **Sanz MJ**, Terencio MC, Peris JB, Stübing G, Ríos JL. A chemotaxonomic review of the subtribe Crepidinae based on its phenol constituents.

Biochem. System. Ecol. **22** (1994) 297-305.

- **Sanz MJ**, Ferrándiz ML, Cejudo M, Terencio MC, Gil B, Bustos G, Ubeda A, Gunasegaran R, Alcaraz MJ. Influence of a series of natural flavonoids on free radical generating systems and oxidative stress. *Xenobiotica* **24** (1994) 689-699.
- **Sanz MJ**, Weg VB, Walsh DT, Williams TJ, Nourshargh S. Differential effects of the PAF receptor antagonist UK-74505 on neutrophil and eosinophil accumulation in guinea-pig skin: an investigation into the role of leucocyte PAF receptors in leucocyte accumulation in vivo. *Br. J. Pharmacol.* **113** (1994) 513-521.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Payá M, Alcaraz MJ. A study of the novel anti-inflammatory agent florifenine. Topical anti-inflammatory activity and influence on arachidonic acid metabolism and neutrophil functions. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **351** (1995) 298-304.
- Gil B, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Terencio MC, Ubeda A, Roviroso J, San-Martín A, Alcaraz MJ, Payá M. Inhibition of inflammatory responses by epitaondiol and other marine natural products. *Life Sci.* **57** (1995) 25-30.
- **Sanz MJ**, Weg VB, Bolanowski MA, Nourshargh S. IL-1 is a potent inducer of eosinophil accumulation in rat skin. Inhibition of response by platelet-activating factor antagonist and an anti-human IL-8 antibody. *J. Immunol.* **154** (1995) 1364-1373.
- Bustos G, Ferrándiz ML, **Sanz MJ**, Payá M, Alcaraz MJ. Antinociceptive activity of flenadol on inflammatory pain. *Life Sci.* **57** (1995) 181-186.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Giulio A, De Rosa S, Alcaraz MJ, Payá M. Effects of marine 2-polyprenyl-1,4-hydroquinones on phospholipase A₂ activity and some inflammatory responses. *Eur. J. Pharmacol.* **285** (1995) 281-288.
- Ballesteros JF, **Sanz MJ**, Ubeda A, Miranda MA, Iborra S, Payá M, Alcaraz MJ. 2'-Hydroxylchalcones and flavones inhibitors of inflammatory mediators generation. *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2794-2797.
- Ferrándiz ML, Gil B, **Sanz MJ**, Ubeda A, Erazo S, González E, Negrete R, Pacheco S, Payá M, Alcaraz MJ. Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **48** (1996) 975-980.
- Wakelin MW, **Sanz MJ**, Dewar A, Albelda SM, Larkin SW, Boughton-Smith N, Williams TJ, Nourshargh S. An anti-platelet-endothelial- cell adhesion molecule-1 antibody inhibits leukocyte extravasation from mesenteric microvessels in vivo by blocking the passage through the basement membrane. *J. Exp. Med.* **184** (1996) 229-239.
- Gil B, **Sanz MJ**, Terencio MC, Gunasegaran R, Payá M, Alcaraz MJ. Morelloflavone, a novel biflavonoid inhibitor of human secretory phospholipase A₂ with anti-inflammatory activity. *Biochem. Pharmacol.* **53** (1997) 733-740.
- **Sanz MJ**, Hartnell A, Chisholm P, Williams C, Davies D, Weg VB, Feldman M, Bolanowski MA, Lobb RR, Nourshargh S. Tumor necrosis factor α -induced eosinophil accumulation in rat skin is dependent on α_a integrin/Vascular cell adhesion molecule-1 adhesion pathways. *Blood* **90** (1997) 4144-4152.
- **Sanz MJ**, Ponath PD, Mackay CR, Newman W, Miyasaka M, Tamatani T, Flanagan BF, Lobb RR, Williams TJ, Nourshargh S, Jose PJ. Human eotaxin induces α_x and β_2 integrin dependent eosinophil accumulation in rat skin in vivo: delayed generation of eotaxin in response to IL-4. *J. Immunol.* **160** (1998) 3569-3576.

- **Sanz MJ**, Marinova-Mutafchieva L, Green P, Lobb RR, Feldman M, Nourshargh S. IL-4-induced eosinophil accumulation in rat skin is dependent on endogenous TNF α and α_4 integrin/VCAM-1 adhesion pathways. *J. Immunol.* **160** (1998) 5637-5645.
- Davies D, Larbi K, Allen A, **Sanz MJ**, Weg VB, Haskard DO, Lobb RR, Nourshargh S. VCAM-1 contributes to rapid eosinophil accumulation induced by the chemoattractants PAF and LTB $_2$: evidence for basal expression of functional VCAM-1 in rat skin. *Immunology* **97** (1999) 150-158.
- Calatayud S, **Sanz MJ**, Canet A, Bello R, Diaz de Rojas F, Espulgues JV. Mechanisms of gastroprotection by transdermal nitroglycerin in the rat. *Br. J. Pharmacol.* **127** (1999) 1111-1118.
- **Sanz MJ**, Johnston B, Issekutz AC, Kubes P. Endothelin-1 causes P-selectin dependent leukocyte rolling and adhesion within rat mesenteric microvessels. *Am. J. Physiol.* **277** (1999) H1823-H1830.
- **Sanz MJ**, Jose PJ, Williams TJ. Measurement of eosinophil accumulation *in vivo* Para: "Chemokine protocols" Ed: Proudfoot AEI, Wells TNC and Power CA. *Methods in Molecular Biology*, **138** (2000) 273-281, Humana Press Inc., Totowa, NJ. USA.
- Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor JE, Issekutz AC, Esplugues JV, **Sanz MJ**. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* via AT $_1$ and AT $_2$ receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation* **102** (2000) 2118-2123.
- Boira H, **Sanz MJ**, Blazquez MA. Chemical variations in the essential oil of *Sideritis tragonigarum*. *Planta. Med.* **66** (2000) 775-777
- Calatayud S, Ramirez MC, **Sanz MJ**, Moreno L, Hernandez C, Bosch J, Piqué JM, Esplugues JV. Gastric mucosal resistance to acute injury in experimental portal hypertension. *Br. J. Pharmacol.* **132** (2001) 309-317.
- Alvarez A, Piqueras L, Bello R, Canet A, Moreno L, Kubes P, **Sanz MJ**. Angiotensin II is involved in nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase inhibition-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* **132** (2001) 677-684.
- Alvarez A, Piqueras L, Blázquez MA, **Sanz MJ**. Cyclic AMP elevated agents and nitric oxide modulate angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* **133** (2001) 485-494.
- Alvarez A, **Sanz MJ**. Reactive oxygen species mediate angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *J. Leukoc. Biol.* **70** (2001) 199-206.
- **Sanz MJ**, Hickey MJ, Johnston B, McCafferty DM, Raharjo E, Huang PL, Kubes P. Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates leukocyte-endothelial cell interactions in endothelial NOS deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* **134** (2001) 305-312.
- **Sanz MJ**, Alvarez A, Piqueras L, Cerdá M, Issekutz AC, Lobb RR, Cortijo J, Morcillo EJ. Rolipram inhibits leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* through P- and E-selectin downregulation. *Br. J. Pharmacol.* **135** (2002) 1872-1881.
- López-Martín J, Anam EM, Boira H, **Sanz MJ**, Blazquez MA. Chromone and Phenanthrene alkaloids from *Dennettia tripetala*. *Chem. Pharm. Bull.* **50** (2002) 1613-1615.
- Alvarez A, Hermenegildo C, Issekutz AC, Espulgues JV, **Sanz MJ**. Estrogen inhibit angiotensin II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo* via rapid nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase activation. *Circ. Res.* **91** (2002) 1142-1150.
- Estellés R, López-Marín J, Milián L, O'Connor, JE, Martínez-Losa M, Cerdá-Nicolàs M, Anam

- EM, Ivorra MD, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Blázquez MA, Sanz MJ. Effect of two phenanthrene alkaloids on Angiotensin-II-induced leukocyte-endothelial cell interactions *in vivo*. *Br. J. Pharmacol* **140** (2003) 1057-1067.
- Milián L, Estellés R, Abarca B, Ballesteros R, Sanz MJ, Blázquez MA. ROS Generation Inhibited by Aporphine and Phenanthrene Alkaloids Semi-Synthesized from natural Boldine. *Chem. Pharm. Bull.* **52** (2004) 696-699.
 - Álvarez A, Cerdá-Nicolás JM, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panés J., Lobb RR, Sanz MJ. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood*. **104** (2004) 402-408.
 - Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Estellés R, Mata M, Zagorski J, Sarau H, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, Sanz MJ. Angiotensin II induces neutrophil accumulation *in vivo* through generation and release of CXC chemokines. *Circulation*. **110** (2004) 3581-3586.
 - Sanz MJ, Naim Abu Nabah Y, Cerdá-Nicolás JM, O'Connor JE, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ. Erythromycin exerts *in vivo* anti-inflammatory activity down-regulating cell adhesion molecule expression. *Br. J. Pharmacol.* **144** (2005) 190-201.
 - Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: Effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol. Ther.* **106** (2005) 269-297.
 - Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Cerdá-Nicolás JM, Álvarez A, Martínez M, Issekutz AC, Sanz MJ. L-NAME induces direct arteriolar leukocyte adhesion which is mainly mediated by angiotensin-II. *Microcirculation*. **12** (2005) 443-453.
 - Estellés R, Milián L. Naim Abu Nabah Y, Mateo T, Cerdá-Nicolás JM, Ivorra MD, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Blázquez MA, Sanz MJ. Effect of Boldine, Secoboldine and Boldinemethine on angiotensin II-induced neutrophil recruitment *in vivo*. *J. Leukocyte Biol.* **78** (2005) 696-704.
 - Sanz MJ, Ibáñez J. El farmacéutico y las alergias. Para: *Manual de Farmacología para el uso racional del medicamento*. Ed: López Castellano, A., Moreno Royo, A. y Villagrasa Sebastián, V. Elsevier España S.A., Madrid. España (2005). ISBN: 84-8174-654 -4.
 - Cortijo J, Sanz MJ, Irazo A, Montesinos JL, Naim Abu Nabah Y, Alfón J, Gómez LI, Morcillo EJ. TR14035 an $\alpha_4\beta_2/\alpha_4\beta_2$ dual antagonist reduces leukocyte infiltration and airway hyperreactivity in an experimental model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* **147** (2006) 661-670.
 - Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Abu Taha M, Mata M, Proudfoot AEI, Stahl RAK, Issekutz AC, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, Sanz MJ. Angiotensin II induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. *J. Immunol.* **176** (2006) 5577-5586.
 - Buenestado A, Cortijo J, Sanz MJ, Naim Abu Nabah Y, Martínez-Losa M, Mata M, Martí-Bonmatí E, Morcillo EJ. Olive oil-based lipid emulsion neutral effects on neutrophil functions and leukocyte-endothelial cell interactions. *J Parenter Enteral Nutr.* **30** (2006) 286-296.
 - Morcillo EJ, Sanz MJ, Cortijo J. Implication of smooth muscle in airways hyper-responsiveness: studies through different experimental studies. Para: *New frontiers in smooth muscle biology and physiology*. Ed. Savineau, JP. Transworld Research Network. Trivandrum, Kerala, India (2007). ISBN: 978-81-7895295-6.
 - Martínez-Losa M, Cortijo J, Juan G, O'Connor JE, Sanz MJ, Santangelo F, Morcillo EJ. Inhibitory effects of N-acetylcysteine on the functional responses of human eosinophils *in vitro*. *Clin. Exp. Allergy* **37** (2007) 714-722.

- Martínez-Losa M, Cortijo J, Juan G, Ramon M, **Sanz MJ**, Morcillo EJ. Modulatory effects of N-acetylcysteine on human eosinophil apoptosis. *Eur. Respir. J.* **30** (2007) 436-442.
- Mateo T, Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estellés R, Company C, Bedrina B, Cerdá-Nicolás JM, Poole S, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. A critical role for TNF α in the selective attachment of mononuclear leukocytes to angiotensin-II-stimulated arterioles. *Blood* **110** (2007) 1895-1902.
- **Sanz MJ**, Cortijo J, Abu Taha M, Cerdá-Nicolás JM, Schatton E, Burgbacher B, Klar J, Tenor H, Schudt C, Issekutz AC, Hatzelmann A, Morcillo EJ. Roflumilast inhibits leukocyte-endothelial cell interactions, adhesion molecules expression and microvascular permeability. *Br. J. Pharmacol.* **152** (2007) 481-492.
- Naim Abu Nabah Y, Losada M, Estellés R, Mateo T, Company C, Piqueras L, Lopez-Ginés C, Sarau H, Cortijo J, Morcillo EJ, Jose PJ, **Sanz MJ**. CXCR2 blockade impairs angiotensin II-induced CC chemokine synthesis and mononuclear leukocyte infiltration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **27** (2007) 2370-2376.
- **Sanz MJ**. Nuevos modelos funcionales en inflamación. Aplicaciones en patología pulmonar. Para *Aportaciones de los estudios funcionales a la investigación farmacológica básica*. Ed. Badia A. Monografía Dr. Antonio Esteve nº 34. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve. 37-46 (2008).
- Nicolete R, Lima KD, Júnior JM, Jose PJ, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Prostaglandin E₂-loaded microspheres as strategy to inhibit phagocytosis and modulate inflammatory mediators release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **70** (2008) 784-790.
- Nicolete R, Rius C, Piqueras L, Jose PJ, Sorigi CA, Soares EG, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Leukotriene B₄-loaded microspheres: a new therapeutic strategy to modulate cell activation. *BMC Immunol.* **9** (2008) 36.
- Morcillo EJ, **Sanz MJ**, Cortijo J. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos. Para *Farmacología Humana*. 5ª Edición. Ed. Flórez J, Armijo J.A., Mediavilla, A. Elsevier España S.L., Barcelona. España 407-420 (2008).
- Martínez-Losa M, Cortijo J, Piqueras L, **Sanz MJ**; Morcillo EJ. Taurine chloramine inhibits functional responses of human eosinophils in vitro. *Clin. Exp. Allergy* **39** (2009) 537-546.
- Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerdá-Nicolás JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *J. Immunol.* **183** (2009) 1393-1402.
- Piqueras L, **Sanz MJ**, Perretti M, Morcillo EJ, Norlin GL, Mitchell JA, Li Y, Bishop-Bailey D. Activation of PPAR β/δ inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release. *J. Leukocyte Biol.* **86** (2009) 115-122.
- Nicolete R, Arakawan NS, Rius C, Nomizo A, Jose PJ, Da Costa FB, **Sanz MJ**, Faccioli LH. Budlein A inhibits leukocyte-endothelial cell interactions, adhesion molecule expression and inflammatory mediators release. *Phytomedicine.* **16** (2009) 904-915.
- Azcutia V, Abu-Taha M, Romacho T, Vazquez-Bella M, Matesanz N, Luscinskas F, Rodriguez-Manas L, **Sanz MJ**, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Inflammation determines the early pro-atherosclerotic actions of high extracellular D-glucose. *PLoS ONE.* **5** (2010) e10091.
- Cuenca-Lopez MD, Brea D, Galindo MF, Anton-Martinez D, **Sanz MJ**, Agulla J, Castillo J, Jordan J. Respuesta inflamatoria durante los procesos de isquemia: moléculas de adhesión e inmunomodulación. *Rev. Neurol.* **51** (2010) 30-40.

- Rius C, Abu-Taha M, Hermenegildo C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás JM, Issekutz AC, Estañ L, Cortijo J, Morcillo EJ, Orallo F, **Sanz MJ**. *Trans-* but not *cis-* resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NFκB activation and PPARγ up-regulation. *J. Immunol.* **185** (2010) 3718-3727.
- **Sanz MJ**, Ibáñez J. El farmacéutico y las alergias. Para: *Manual de Farmacología 2ªEd. Guía para el uso racional del medicamento*. Ed: López Castellano, A., Moreno Royo, A. y Villagrasa Sebastián, V. Elsevier España S.A., Madrid. España (2010).
- García MT, Blázquez MA, Ferrándiz MJ, **Sanz MJ**, Silva-Martín N, Hermoso JA, de la Campa AG. New alkaloid antibiotics that target the DNA topoisomerase I of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Biol. Chem.* **286** (2011) 6402-6413.
- Company C, Piqueras L, Naim Abu Nabah Y, Escudero P, Blanes JI, Jose PJ, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Contributions of ACE and mast cell chymase to endogenous angiotensin II generation and leukocyte recruitment in vivo. *Cardiovascular Res.* **92** (2011) 48-56.
- Marti C, **Sanz MJ**, Aznar J. Impacto de las actuaciones farmacéuticas realizadas en un servicio de farmacia hospitalaria. *Pharm. Care Esp.* **13** (2011) 66-73.
- Milián L, Ballesteros R, **Sanz MJ**, Blázquez MA. Synthesis and reactive oxygen species scavenging activity of halogenated alkaloids from boldine. *Med. Chem. Res.* (2011) DOI 10.1007/s00044-9844-5.
- **Sanz MJ**, Kubes-P. Neutrophil-active chemokines in *in vivo* imaging neutrophil trafficking. *Eur. J. Immunol.* **42** (2012) 278-283.
- **Sanz MJ**, Albertos F, Otero E, Juez M, Morcillo EJ, Piqueras L. Retinoid X Receptor (RXR) agonists impair arterial mononuclear cell recruitment through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *J. Immunol.* **189** (2012) 411-424.
- Rius C, Piqueras L, González-Navarro H, Albertos F, Company C, López-Ginés C, Ludwig A, Blanes JI, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Arterial and venous endothelia display differential functional fractalkine (CX₃CL1) expression by angiotensin-II. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **33** (2013) 96-104.
- Rius C, Company C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás M, González C, Servera E, Ludwig A, Morcillo EJ, **Sanz MJ**. Critical role of fractalkine (CX₃CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. *Thorax.* **68** (2013) 177-186.
- González-Navarro H, Vinué A, **Sanz MJ**, Delgado M, Pozo MA, Serrano M, Burks DJ, Andrés V. Increased dosage of *Ink4/Arf* protects against glucose intolerance and insulin resistance associated with aging. *Aging Cell* **12** (2013) 102-111.
- Galán A, Moreno L, Párraga J, Serrano A, **Sanz MJ**, Cortes D, Cabedo N. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents. *Bioorgan. Med. Chem.* **21** (2013) 3221-3230.
- Moreno L, Cabedo N, Ivorra MD, **Sanz MJ**, Castel AL, Álvarez MC, Cortes D. 3,4-Dihydroxy- and 3,4-methylenedioxy- phenanthrene-type alkaloids with high selectivity for D2 dopamine receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* **23** (2013) 4824-4827.
- Párraga J, Cabedo N, Andujar S, Piqueras L, Moreno L, Galán A, Angelina E, Enriz RD, Ivorra MD, **Sanz MJ**, Cortes D. 2,3,9- and 2,3,11-Trisubstituted Tetrahydroprotoberberines as D2 Dopaminergic Ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **68C** (2013) 150-166.
- Moreno L, Cabedo N, Boulangé A, Párraga J, Galán A, Leleu S, **Sanz MJ**, Cortes D, Franck X. Synthesis of pyrido[2,1-a]isoquinolin-4-ones and oxazino[2,3-a]isoquinolin-4-ones: New inhibitors of mitochondrial respiratory chain. *Eur. J. Med. Chem.* **69** (2013) 69-76.

- Morcillo EJ, Sanz MJ, Cortijo J. Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citocinas y otros mediadores peptídicos. Para *Farmacología Humana*. 6ª Edición. Ed. Flórez J, Armijo J.A., Mediavilla, A. Elsevier España S.L., Barcelona. España. 407-420 (2013)
- Quintela AM, Jimenez R, Piqueras L, Gomez-Guzman M, Haro J, Zarzuelo MJ, Cogolludo A, Sanz MJ, Toral M, Romero M, Perez-Vizcaino F, Duarte J. Peroxisome proliferator-activated receptor- β activation restores the high glucose-induced impairment of insulin signaling in endothelial cells. *Br. J. Pharmacol* **171** (2014) 3089-3102.
- Martínez-Hervás S, Vinué A, Núñez L, Andrés-Blasco I, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, Burks DJ, Sanz MJ, González-Navarro H. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovasc. Res.* **103** (2014) 324-336.
- Párraga J, Moreno L, Diaz A, El Aouad N, Galán A, Sanz MJ, Enriz RD, Caignard BF, Cabedo N, Cortes D. Efficient synthesis of hexahydroindenopyridines and their potential as melatonergic ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **86** (2014) 700-709.
- Lee WY*, Sanz MJ*, Wong CH, Hardy PO, Salman-Dilgimen A, Moriarty TJ, Chaconas G, Marques A, Krawetz R, Mody CH, Kubes P. Invariant natural killer T cells act as an extravascular cytotoxic barrier for joint-invading Lyme *Borrelia*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **111** (2014) 13936-13941.
- Párraga J, Galán A, Sanz MJ, Cabedo N, Cortes D. Synthesis of hexahydrocyclopenta [ij] isoquinolines as a new class of dopaminergic agents. *Eur. J. Med. Chem.* **90** (2015) 101-106.
- Escudero P, Martinez de Marañón A, Collado A, Gonzalez-Navarro H, Hermenegildo C, Peiró C, Piqueras L, Sanz MJ. Combined sub-optimal doses of Rosuvastatin and Bexarotene impairs angiotensin II-induced arterial mononuclear cell adhesion through inhibition of Nox5 signaling pathways and increased RXR/PPAR α and RXR/PPAR γ interactions. *Antioxid Redox Signal.* **22** (2015) 901-920.
- Escudero P, Navarro A, Ferrando C, Furió E, Gonzalez-Navarro H, Juez M, Sanz MJ*, Piqueras L*. Combined treatment with Bexarotene and Rosuvastatin reduces angiotensin-II-induced abdominal aortic aneurysm in apoE^{-/-} mice and angiogenesis. *Br. J. Pharmacol.* **172** (2015) 2946-2960.
- Rius C, Sanz MJ. Intravital microscopy in the cremaster muscle microcirculation for endothelial dysfunction studies. Para *Methods in Mouse Atherosclerosis*. Ed. Andrés V, Dorado B. Springer Science+Business Media LLC, NY. *Methods Mol Biol.* **1339** (2015) 357-366.
- Kolaczowska E, Jenne CN, Surewaard BG, Thanabalasuriar A, Lee WY, Sanz MJ, Mowen K, Opendakke G, Kubes P. Molecular mechanisms of NET formation and degradation revealed by intravital imaging in the liver vasculature. *Nat. Commun.* **6** (2015) 6673. doi: 10.1038/ncomms7673.
- Boulangé A, Parraga J, Cabedo N, Galán A, Leleu S; Cortes D, Sanz MJ, Franck X. Synthesis and antibacterial activities of cadiolides A, B and C and analogues. *Bioorgan. Med. Chem.* **23** (2015) 3618-3628.
- Collado A, Perez-Alós L, Escudero P, Piqueras L, Blanes JI, Sanz MJ. El ratón deficiente en apolipoproteína E (apoE^{-/-}), un modelo traslacional para el estudio de la aterosclerosis. *Angiología.* **67** (2015) 342-351.

- Vinué Á, Andrés-Blasco I, Herrero-Cervera A, Piqueras L, Andrés V, Burks DJ, **Sanz MJ**, González-Navarro H. Ink4/Arf locus restores glucose tolerance and insulin sensitivity by reducing hepatic steatosis and inflammation in mice with impaired IRS2-dependent signalling. *Biochim Biophys Acta. Molecular Basis of Disease* **1852** (2015) 1729-1742.
- Andrés-Blasco I, Herrero-Cervera A, Vinué A, Martínez-Hervás S, Piqueras L, **Sanz MJ**, Burks DJ, González-Navarro H. Hepatic lipase deficiency produces glucose intolerance, inflammation and hepatic steatosis. *J. Endocrinol.* **227** (2015) 179-191.
- Andrés-Blasco I, Vinué Á, Herrero-Cervera A, Martínez-Hervás S, Nuñez L, Piqueras L, Ascaso JF, **Sanz MJ**, Burks DJ, González-Navarro H. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/Lymphotoxin -Receptor pathway. *Thromb. Haemost.* **116** (2016) 379-393.
- Martorell S, Hueso L, Gonzalez-Navarro H, Collado A, **Sanz MJ***, Piqueras L*. Vitamin D Receptor Activation Reduces Angiotensin-II-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **36** (2016) 1587-1597.
- Párraga J, Andujar SA, Rojas S, Gutierrez LJ, El Ouad N, **Sanz MJ**, Enriz RD, Cabedo N, Cortes D. Dopaminergic isoquinolines with hexahydrocyclopenta[*ij*]-isoquinolines as D2-like selective ligands. *Eur. J.Med.Chem.* **122** (2016) 27-42.
- Sanz-Garcia C, Sánchez Á, Contreras-Jurado C, Cales C, Barranquero C, Muñoz M, Merino R, Escudero P, **Sanz MJ**, Osada J, Aranda A, Alemany S. Map3k8 Modulates Monocyte State and Atherogenesis in ApoE^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **37** (2017) 237-246.
- Tío L, Orellana C, Pérez-García S, Piqueras L, Escudero P, Juarranz Y, Garcia-Giralt N, Montañés F, Farran A, Benito P, Gomariz RP, **Sanz MJ**, Monfort J. Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients. *Med Clin (Barc).* **149** (2017) 9-16.
- Hueso L, Ríos-Navarro C, Ruiz-Saurí A, Chorro FJ, Núñez J, **Sanz MJ**, Bodí V, Piqueras L. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scientific Reports* **7** (2017) 9962.
- Abajo FJ, Albanell F, Delgado-Sánchez O, Klein K, Moreno-Muelas JV, Ruiz S, **Sanz MJ**, Thorpe R, Zaragoza F. Roundtable on biosimilars: Pharmacovigilance, traceability, immunogenicity, 15 November 2016, Spain. *GaBi J.* **6** (2017) 31-37.
- Parravicini O, Bogado ML, Rojas S, Angelina EL, Andujar SA, Gutierrez LJ, Cabedo N, **Sanz MJ**, M. López-Gresa MP, Cortes D, Enriz RD. Tetrahydroisoquinolines functionalized with carbamates as selective ligands of D2 Dopamine Receptor. *J. Mol. Model.* **23** (2017) 273.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, Núñez J, Ruiz-Saurí A, **Sanz MJ**, Cànoves J, Chorro FJ, Piqueras L, Bodí V. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1 α . *Rev. Esp. Cardiol.* **S1885-5857** (17) (2017) 30361-30364.
- Marques P, Collado A, Escudero P, Rius C, González C, Servera E, Piqueras L, **Sanz MJ**. Cigarette smoke increases endotelial CXCL16-leukocyte CXCR6 adhesion in vitro and in vivo. Potential consequences in COPD. *Front. Immunol.* **8** (2017) 1766.
- **Sanz MJ**, Piqueras L. Histamina y fármacos antihistamínicos. Farmacología de otros mediadores antiinflamatorios. Para Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19ª Edición. Ed. P. Lorenzo, A. Moreno, J.C. Leza, I. Lizasoain, M.A. Moro, A. Portolés. Editorial Médica Panamericana (2017).

- Petri B, Sanz MJ. Neutrophil Chemotaxis. *Cell Tissue Res* **371** (2018) 425-436.
- Furio E, García-Fuster MJ, Redon J, Marques P, Ortega R, Sanz MJ*, Piqueras L*. CX3CR1/CX3CL1 AXIS mediates platelet-leukocyte adhesion to arterial endothelium in younger patients with a history of idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* **118** (2018) 562-571.
- Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervás S, Real JT, Ascaso JF, Piqueras L, Sanz MJ. Functional role of endothelial CXCL16/CXCR6-platelet-leukocyte axis in Angiotensin II-associated metabolic disorders. *Cardiovascular Res.* **114** (2018) 1764-1775.
- Hueso L, Ortega R, Selles F, Wu-Xiong NY, Ortega J, Civera M, Ascaso JF, Sanz MJ Real JT, Piqueras L. Upregulation of angiostatic chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 in human obesity and their implication for adipose tissue angiogenesis. *Int. J. Obesity.* **42** (2018) 1406-1417.
- Plens-Galaska M, Szeląg M, Collado A, Marques P, Vallejo S, Ramos-González M, Wesoly J, Sanz MJ, Peiró C, Bluysen HAR. Genome-wide inhibition of pro-atherogenic gene expression by multi-STAT targeting compounds as a novel treatment strategy of CVDs. *Front. Immunol.* **9** (2018) 2141.
- Collado A, Marques P, Domingo E, Perello E, González-Navarro H, Martínez-Hervás S, Real JT, Piqueras L, Ascaso JF, Sanz MJ. Novel Immune Features of the Systemic Inflammation Associated with Primary Hypercholesterolemia: Changes in Cytokine/Chemokine Profile, Increased Platelet and Leukocyte Activation. *J Clin Med.* **8** (1) (2018) 18.
- Vinué Á, Martínez-Hervás S, Herrero-Cervera A, Sánchez-García V, Andrés-Blasco I, Piqueras L, Sanz MJ, Real JT, Ascaso JF, Burks DJ, González-Navarro H. Changes in CDKN2A/2B expression associate with T-cell phenotype modulation in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Transl Res.* **203** (2019) 31-48.
- Vettorazzi M, Vila L, Lima S, Acosta L, Yépes F, Palma A, Cobo J, Tengler J, Malik I, Alvarez S, Marqués P, Cabedo N, Sanz MJ, Jampilek J, Spiegel S, Enriz RD. Synthesis and biological evaluation of sphingosine kinase 2 inhibitors with anti-inflammatory activity. *Arch Pharm (Weinheim).* **16** (2019) e1800298.
- Romero A, San Hipólito-Luengo Á, Villalobos LA, Vallejo S, Valencia I, Michalska P, Pajuelo-Lozano N, Sánchez-Pérez I, León R, Bartha JL, Sanz MJ, Erusalimsky JD, Sánchez-Ferrer CF, Romacho T, Peiró C. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis protects from endothelial cell senescence via klotho and Nrf2 activation. *Aging Cell.* **17** (2019) e12913.
- Marques P, Collado A, Martínez-Hervás S, Domingo E, Benito E, Piqueras L, Real JT, Ascaso JF, Sanz MJ. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med.* **8** (5) (2019) 708.
- Vila-Caballer M, González-Granado JM, Zorita V, N Abu Nabah Y, Silvestre-Roig C, Del Monte A, Molina-Sánchez P, Ait-Oufella H, Andrés-Manzano MJ, Sanz MJ, Weber C, Kremer L, Gutiérrez J, Mallat Z, Andrés V. Disruption of the CCL1-CCR8 axis inhibits vascular Treg recruitment and function and promotes atherosclerosis in mice. *J Mol Cell Cardiol.* **132** (2019) 154-163.
- Ortega R, Collado A, Selles F, Gonzalez-Navarro H, Sanz MJ*, Real JT*, Piqueras L*. SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition Reduces Ang II (Angiotensin II)-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE (Apolipoprotein E) Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **39** (2019) 1614-1628.

- Bermejo A, Collado A, Barrachina I, Marqués P, El Aouad N, Franck X, Garibotto F, Dacquet C, Caignard DH, Suvire FD, Enriz RD, Piqueras L, Figadère B, **Sanz MJ***, Cabedo N*, Cortes D. Polycerasoidol, a Natural Prenylated Benzopyran with a Dual PPAR α /PPAR γ Agonist Activity and Anti-inflammatory Effect. *J Nat Prod.* **82** (2019) 1802-1812.
- Bermejo A, Barrachina I, El Aouad N, Franck X, Chahboune N, Andreu I, Figadère B, Vila L, Hennuyer N, Staels B, Dacquet C, Caignard DH, **Sanz MJ**, Cortes D, Cabedo N. Synthesis of benzopyran derivatives as PPAR α and/or PPAR γ activators. *Bioorg Med Chem.* **27**(24) (2019) 115162.
- Silva AG, Vila L, Marques P, Moreno L, Loza M, **Sanz MJ**, Cortes D, Castro M, Cabedo N. 1-(2'-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy-N-methyl-tetrahydroisoquinoline and 1,2-Demethylnuciferine as Agonists in Human D₂ Dopamine Receptors. *J Nat Prod.* **83** (2020) 127-133.
- Piqueras L, **Sanz MJ**. Angiotensin II and Leukocyte Trafficking: New Insights for an Old Vascular Mediator. Role of Redox-Signaling Pathways. *Free Radic Biol Med.* **157** (2020) 38-54.
- **Sanz MJ**, Alcaraz MJ. Pharmacological modulation of redox signaling pathways in disease. *Free Radic Biol Med.* **157** (2020) 1-2.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Díaz A, Marcos-Garcés V, Bonanad C, Ruiz-Sauri A, Vila JM, **Sanz MJ**, Chorro FJ, Piqueras L, Bodi V. Role of Antiangiogenic VEGF-A₁₆₅ B in Angiogenesis and Systolic Function After Reperfused Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **74** (2021) 131-139.
- Moreno-Pérez B, Benito E, Civera M, Alabadi B, Martínez-Hervas S, Peiro M, González-Navarro H, Piqueras L, **Sanz MJ**, Ascaso JF, Real JT. Postprandial triglyceridaemia is modulated by insulin resistance but not by grade of obesity in abdominal and morbid obese subjects. *Int J Clin Pract.* **75** (4) (2021) e13776.
- Rahman I, Collado Sánchez A, Davies J, Rzeniewicz K, Abukscem S, Joachim J, Hoskins Green HL, Killock D, **Sanz MJ**, Charras G, Parsons M, Ivetic A. L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration. *J Cell Sci.* **134**(3) (2021) jcs250340.
- Collado A, Domingo E, Marques P, Perello E, Martínez-Hervás S, Piqueras L, Ascaso JF, Real JT, **Sanz MJ**. Oral unsaturated fat load impairs postprandial systemic inflammation in primary hypercholesterolemia patients. *Front. Pharmacol.* **12** (2021) 656244.
- Ortega R, Hueso L, Benito E, Ortega J, Civera M, **Sanz MJ***, Real JT*, Piqueras L*. The nuclear retinoid-related orphan receptor ROR α controls adipose tissue inflammation in patients with morbid obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond).* **45** (2021)1369-1381.
- Marques P, Piqueras L, **Sanz MJ**. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res.* **22** (1) (2021) 151.
- Ascaso P, Palanca A, Martínez-Hervás S, **Sanz MJ**, Ascaso JF, Piqueras L, Real JT. Peripheral blood levels of CXCL10 are a useful marker for diabetic polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* **75** (8) (2021) e14302.
- Collado A, Domingo E, Piqueras L, **Sanz MJ**. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol.* (En prensa, 2021).
- Lopez-Riera M, Ortega R, Hueso L, Montesinos MC, Gomez-Cabrera MC, **Sanz MJ**, Real JT, Piqueras L. Activation of the Constitutive Androstane Receptor Inhibits Leukocyte Adhesiveness to Dysfunctional Endothelium. *Int J Mol Sci.* (En prensa, 2021).

- Moreno B, Hueso L, Ortega R, Benito E, Martínez-Hervás S, Peiró M, Civera M, **Sanz MJ**, Piqueras L, Real JT. Association of chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 with insulin resistance and enhance leukocyte endothelial arrest in obesity. *Microvasc Res* (En prensa, 2021).
- Marques P, Domingo E, Rubio A, Martínez-Hervás S, Ascaso JF, Piqueras L, Real JT, **Sanz MJ**. Beneficial effects of PCSK9 inhibition in familial hypercholesterolemia involve modulation of new immune players. *Biomed. Pharmacother.* (En prensa, 2021).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR. D. DIEGO CORTES MARTÍNEZ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana,

Ilmas. e Ilmos. Sres. Académicos,

Autoridades,

Sras. y Sres.

La incorporación de una nueva académica a esta docta institución es, sin duda, un acto de particular relevancia y, en consecuencia, debo agradecer la distinción que me otorga la junta directiva de la Academia haciéndome su portavoz para presentar y glosar los notables méritos de la nueva Académica de Número, la Ilma. Sra. D^a María Jesús Sanz Ferrando.

La Dra. Sanz se licenció en Farmacia en 1985 en la Universitat de Valencia obteniendo el Premio Extraordinario de Licenciatura y el 3er Premio Nacional de Terminación de Estudios. En 1989 defendió su Tesis doctoral titulada "Estudio del efecto hipotensor de *Pistacia lentiscus L.*"y

consiguió el Premio Extraordinario de Doctorado. Desde 2009 es Catedrática de Farmacología en la Universitat de València y co-directora del Grupo de Investigación en Inflamación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA

Su principal línea de investigación se ha centrado en dilucidar los mecanismos implicados en la actividad proinflamatoria de angiotensina-II (Ang-II) y su modulación. Más concretamente, en los mecanismos que intervienen en las interacciones de las células mononucleares con el endotelio arterial resultantes de la disfunción endotelial provocada por el péptido. Asimismo, el estudio del impacto de la inflamación sistémica en el desarrollo de patologías cardiovasculares también constituye otra de sus áreas de interés, habiéndose adentrado en la caracterización de la inflamación vascular ocasionada por la menopausia y otros factores de riesgo de la aterosclerosis como: diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipercolesterolemia primaria y familiar, síndrome metabólico, etc. Estos trabajos se han publicado en revistas como *Circulation*, *Circulation Research*, *Blood*, *PNAS*, *Nature Communications*., *Journal of Experimental Medicine*, *Journal of Immunology*, *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, *Thorax*, *Cardiovascular Research*, *British Journal of Pharmacology*, entre otras.

Globalmente, ha publicado alrededor de 130 artículos originales y revisiones en revistas indexadas y 10 capítulos de libro. De las revistas indexadas, el 70% de los artículos se han publicado en revistas del primer cuartil de la categoría y de éstas un 40% se encuentran en el primer decil del área. Presenta un índice *h* de 39. Ha impartido un total de 25 ponencias invitadas y seminarios en foros nacionales e internacionales y presentado alrededor de 200 comunicaciones a congresos tanto nacionales como internacionales.

Ha realizado numerosas estancias en distintos Centros de Investigación Extranjeros concretamente en el *Laboratorium voor Plantenbiochemie* de la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica; en el Departamento de Farmacología Aplicada del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón de Londres, Reino Unido donde estuvo más de 3 años y en el Instituto Snyder de Enfermedades Crónicas perteneciente a la Universidad de Calgary en Canadá donde estuvo 2 años entre estancias cortas y largas.

Ha dirigido 14 Tesis Doctorales y todas ellas recibieron la calificación de Sobresaliente *Cum Laude*, la mayoría con Doctorado Internacional y con Mención de Calidad. Asimismo, algunas de ellas obtuvieron el Premio Extraordinario de Doctorado. Paralelamente ha dirigido un total de 35 Tesinas, Diplomas de estudios avanzados, Trabajos Fin de Master o Trabajos Fin de Grado.

Ha conseguido financiación continua desde 1999 como Investigadora Principal en 14 proyectos de investigación obtenidos en convocatorias competitivas nacionales y autonómicas. En el ámbito de la transferencia, ha obtenido financiación a través de contratos con la Industria Farmacéutica y ha conseguido patentes.

Es revisora de revistas internacionales (*Circulation Research, Blood, PNAS, Journal of Immunology, Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, British Journal of Pharmacology...*) y pertenece al Comité Editorial de otras.

Asimismo formó parte de una acción COST de la Unión Europea y pertenece al consorcio WHRI-ACADEMY, programa COFUND. Ha sido adjunto de la ANEP en Biomedicina (2009-2013) y evaluado proyectos para distintas agencias nacionales (ANEP, FIS, ACSUCYL AGAUR o Junta de Andalucía) e internacionales (Comisión Europea, Proyectos H2020; Canada Foundation for Innovation; Queen Mary University de Londres, Reino Unido, Wellcome Trust, etc). En la actualidad es colaboradora del área de Biomedicina (BME) de la Agencia Estatal de Investigación desde Julio 2018.

En 2002 recibió el primer Premio en Farmacología, otorgado por la Sociedad Española de Farmacología conjuntamente con la empresa Almirall-Prodesfarma. Fue Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología desde 2014 a 2019 y actualmente es miembro electo del Comité Ejecutivo de la Federación Europea de Sociedades de Farmacología (EPHAR) desde octubre de 2016. También es miembro de otras Sociedades Científicas como la Sociedad Británica de Inmunología, la Asociación Americana de Inmunólogos o la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Finalmente, indicar que también obtuvo el título de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

En su discurso de recepción titulado “Aportación de la inmunofarmacología a la terapéutica actual”, la Dra. Sanz ha realizado una revisión actualizada de los principales anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de diferentes patologías. La introducción de estos fármacos en el arsenal terapéutico ha dado lugar, bien a una terapia eficaz en el control de patologías para las que no existía tratamiento alguno, o bien a complementar la terapia existente en aquellos pacientes para los cuales el tratamiento convencional no era totalmente eficaz, en otras palabras, a una medicina más personalizada. En cualquier caso, en los últimos veinte años, estos fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento no solo de las patologías inmunológicas sino también el de aquellas en que recientemente se ha comprobado que el sistema inmune ejerce un papel crucial.

En este sentido, cada vez es más evidente la necesidad de investigación en el campo de la inmunofarmacología ya que, a medida que se profundiza en el conocimiento de la patología humana, se descubren nuevas dianas terapéuticas susceptibles de desarrollo farmacológico. Hoy en día se sabe que el sistema inmune juega un importante papel en muchas enfermedades no previamente asociadas a él, tal es el caso de la aterosclerosis, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Alzheimer o el cáncer, de hecho, el descubrimiento de defectos en la inmunidad celular en estas patologías, ha propiciado el desarrollo de nuevos agentes inmunoterapéuticos.

En su discurso, la Dra. Sanz ha repasado diferentes patologías para las que la introducción en su tratamiento de la administración de anticuerpos monoclonales ha supuesto un gran avance en su terapéutica. Así, el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) fue el que lideró el uso de anticuerpos monoclonales y numerosos anticuerpos dirigidos hacia la neutralización del factor de necrosis tumoral α (TNF α), están siendo ampliamente utilizados con éxito, pero también aquellos cuya diana terapéutica es la interleucina 6 o la interleucina 1. En la psoriasis la introducción de anticuerpos frente a interleucina 17 o 23 ha revolucionado su tratamiento. Al igual que en la artritis, los anticuerpos monoclonales frente a TNF α supusieron un gran avance en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. En el ámbito de las patologías neurológicas, la esclerosis múltiple es, quizás, la más representativa de aquellas que cursan con alteración del sistema inmune. En este caso,

las dianas de los anticuerpos monoclonales desarrollados han sido más bien celulares que de factores solubles, tal es el caso del **natalizumab** cuya diana es la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ presentes en leucocitos mononucleares u otros anticuerpos desarrollados frente a epítomos presentes en distintos subtipos de linfocitarios. Destacar, asimismo, la introducción muy reciente de anticuerpos monoclonales para el tratamiento profiláctico de la migraña (2018-2020), en este caso, todos presentan como diana terapéutica el “péptido relacionado con el gen de la calcitonina” (CGRP). En este campo de las patologías neurológicas, en junio de este mismo año, la FDA aprobó la comercialización de **aducanumab** en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, expertos independientes han indicado que los datos presentados por la compañía fabricante no aportan suficiente evidencia de su eficacia. Otra de las enfermedades autoinmunes clásicas, es el asma. Si bien normalmente su terapéutica se basa en el uso de glucocorticoides inhalados junto con broncodilatadores, en ocasiones es necesaria la introducción de un fármaco adicional cuando la patología es incontrolable. Es en estas circunstancias es cuando los anticuerpos monoclonales frente a inmunoglobulinas E o la neutralización de las citocinas IL-4, IL-5 o IL-13, tiene sentido. Por último, la introducción de anticuerpos anti-plaquetarios ha mejorado el control de los fenómenos trombóticos y, en el caso de la hipercolesterolemia familiar, la terapia con anticuerpos frente a PCSK9 no solo ha permitido controlar los niveles de LDL-colesterol, sino también la inflamación sistémica de bajo grado y la disfunción endotelial asociada a este desorden metabólico que parece prevenir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

En general, lo sorprendente de estas terapias es que la depleción de unas células o la inactivación de una sola molécula, permita controlar patologías tan complejas. Es más, si uno de estos agentes biológicos no es efectivo, otros alternativos, incluso frente a la misma diana terapéutica, pueden ser efectivos, lo que amplía el arsenal terapéutico actual.

Finalizar indicando que, el campo de la inmunofarmacología y del desarrollo bio-tecnológico de fármacos biológicos es inmenso y ofrecerá nuevas opciones terapéuticas para las necesidades médicas aun insatisfechas.

Como decíamos al inicio, la recepción de nuevos académicos son eventos muy satisfactorios para la Academia, pero va a ser el valor científico y humano, del que cada Académico es portador, lo que verdaderamente resulta enriquecedor para esta Corporación.

En este caso, la llegada de la Dra. María Jesús Sanz Ferrando, estoy convencido de que así será, y no defraudará lo que de ella se espera.

Bienvenida a la Academia.

He dicho



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA



**Ilustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**