

# **L'AL·LÈRGIA I EL SEU TRACTAMENT HISTÒRIA D'UN DESCOBRIMENT**

## **DISCURS**

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Julià Garcia Rafanell**

Celebrat el dia 15 de setembre de 2014

## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Domènech Berrozpe**

Barcelona

2014

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor:*

*A la memòria dels meus pares.*

*“L’èxit és aprendre a anar de fracàs en fracàs sense perdre  
l’entusiasme”*

*Winston Churchill*



# ÍNDEX

Pròleg.....	7
Introducció.....	9
L'al·lèrgia: definició, història, epidemiologia.....	10
La reacció al·lèrgica.....	14
El mastòcit.....	17
La histamina.....	18
El PAF (Factor Activador de les Plaquetes).....	19
La rinitis al·lèrgica.....	22
Tractament de l'al·lèrgia.....	23
La rupatadina: història d'un descobriment.....	30
Antagonistes del PAF: relat d'un fracàs.....	30
Descobriments de la Rupatadina.....	31
Mecanisme d'acció, eficàcia i presència internacional.....	34
Consideracions finals.....	38
Referències.....	41



**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics**  
**Senyores i Senyors**

És per a mi un gran honor i una profunda satisfacció presentar aquest discurs d'entrada com Acadèmic Numerari d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Es també un honor i un privilegi rebre la Medalla que va pertànyer a l'Excm. Dr Jacint Corbella Corbella, insigne catedràtic de Medicina Legal i de Toxicologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i de gran prestigi a la Sanitat Catalana i Espanyola. Desitjo, mentre sigui depositari d'aquesta medalla, ser un digne successor de la seva vàlua com a professional i de la seva qualitat humana.

Voldria en primer lloc manifestar el meu sincer agraïment als meus proponents els Drs Josep Domènech, Francesc Jané i Josep M. Suñé, i a l'Acadèmia per l'acceptació de la proposta, amb el desig i compromís de treballar amb dedicació i il·lusió en benefici d'aquesta Reial Institució.

No serà possible expressar el meu reconeixement a totes aquelles persones que al llarg de la meva vida, d'una manera o altra, han fet possible que estigui avui aquí en aquest acte d'ingrés com Acadèmic Numerari.

Als meus pares , als companys de professió i col.laboradors durant molts anys en el camp de la recerca biomèdica, als meus professors de la Facultat, al Dr Joan Uriach Marsal a qui gràcies al seu impuls, estímulo i esforç en la recerca de nous fàrmacs al nostre país ha estat decisiu en la meva

trajectòria professional. I finalment, a la meva esposa Rosa i els meus fills Anna, Laura i David que amb el seu suport, paciència i estimació han fet possible que em pogués entregar amb plenitud a la meva professió.

Al Dr Antonio Valero, especialista en Al·lèrgologia de l'Hospital Clínic i cap de Servei d'Al·lèrgia del Hospital Quirón de Barcelona, al Dr Joaquim Mullaol, Director de la Unitat de Rinologia i Clínica del Olfacte del Hospital Clínic i cap del equip de recerca Immunoal·lèrgica Respiratòria Clínica i Experimental de l'IDIBAPS i al Dr Iñaki Izquierdo farmacòleg clínic i cap del Departament de Desenvolupament Clínic i Assessoria Mèdica d'Uriach, els vull agrair els seus consells i suggeriments en la revisió d'aquest discurs.

A tots ells moltes gràcies



## INTRODUCCIÓ

En el meu discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent el 3 de Juny de 2009 vaig tractar el tema de la plaqueta i la seva relació amb la patologia trombòtica fent un repàs evolutiu des del passat, l'any 1950, fins a un futur proper, l'any 2050. En aquell discurs, en la part final, vaig parlar del triflusal, antiagregant plaquetari que vàrem descobrir i desenvolupar al Departament de Recerca del Laboratori Uriach i que avui, després de quasi 35 anys de la seva primera comercialització, està present en 30 països. El motiu del meu discurs era tractar un tema que ha ocupat bona part de la meua vida professional i ha donat el seu fruit en un nou fàrmac que s'ha demostrat eficaç en una patologia de tanta rellevància social i mèdica com és la malaltia tromboembòlica i les seves conseqüències, el infart de miocardi i el infart cerebral, entre d'altres.

Ara, en aquest acte de recepció com a Acadèmic Numerari he escollit el tema "L'al·lèrgia i el seu tractament. Història d'un descobriment". La raó d'aquesta elecció es molt semblant. En efecte, m'he dedicat també molts anys a la recerca de nous medicaments pel tractament de l'al·lèrgia, en concret la rinitis al·lèrgica estacional, perenne i persistent i la urticària. La investigació en aquest camp ens va permetre el descobriment de la rupatadina, un antihistamínic de segona generació amb un mecanisme dual d'actuació.

Així com en el meu discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent vaig comentar que el descobriment del triflusal es pot considerar com un cas de "*serendipitat*" ("*serendipity*" en anglès, es a dir una troballa afortunada i inesperada o no buscada inicialment), la rupatadina és, en bona part, conseqüència d'un "*fracàs*" previ i és per això que crec interessant explicar la seva història i comprovar que moltes vegades son necessaris els fracassos per arribar a l'èxit final.

Quan en la teva vida professional has tingut la sort i el privilegi de poder dedicar-te a la recerca de nous fàrmacs durant més de 40 anys, dins la Indústria Farmacèutica del nostre país, sempre en la mateixa empresa, i amb una aposta decidida i entusiasta de la Direcció per la investigació, i quan aquesta activitat s'ha pogut concretar en medicaments útils per als malalts, tant a nivell nacional com internacional, no puc menys que reflectir-ho en aquest discurs. I també com un petit homenatge a totes aquelles persones que ho han fet possible.

# L'AL·LÈRGIA: DEFINICIÓ, HISTÒRIA, EPIDEMIOLOGIA

## Definició

Podem definir l'Al·lèrgia com una reacció d'hipersensibilització del nostre organisme en front de la invasió de substàncies u organismes externs que anomenem antígens o al·lèrgens. El nostre sistema immunològic ens protegeix normalment del seu atac sense que això provoqui síndromes (immunitat natural o innata). Però quan es produeix una reacció exagerada com a conseqüència d'una hipersensibilització en una persona susceptible o atòpica, és a dir en una persona amb predisposició genètica i sensibilitzada per exposicions prèvies i repetides a l'al·lergen, té lloc la reacció al·lèrgica amb una simptomatologia diversa, a cops greu o invalidant per la vida quotidiana, i també pot produir lesions tissulars. En casos extrems, aquesta reacció pot ser greu amb causa de mort. És el que coneixem com a xoc anafilàctic.

L'antigen o al·lergen inicia una resposta immunològica amb la síntesi d'anticossos que en més d'un 90% s'han identificat com immunoglobulina E(IgE). Després de repetides exposicions al al·lergen es formen quantitats creixents de proteïna IgE i els malalts esdevenen així hipersensibilitzats. Llavors, en una subseqüent exposició al al·lergen, hi ha una reacció antigen-anticós que desencadenarà les reaccions adverses característiques de l'al·lèrgia. Aquesta definició immunològica de la malaltia és acceptada per la majoria però no per tots els al·lèrgics, doncs hi ha processos no immunes que poden influenciar la patogènesi de malalties al·lèrgiques de reconeguda etiologia immune .

Alguns dels agents invasors son coneguts per la majoria de la població: el pol·len de les plantes, els àcars de la pols de casa, els fongs, el pèl dels animals o determinats aliments. Però també es poden produir reaccions d'hipersensibilitat tipus I quan estem en contacte amb determinats metalls (dermatitis de contacte), en casos de dermatogrfisme (tatuatges), en contacte amb el fred, picades d'insectes o com a conseqüència del exercici físic, entre d'altres.

El concepte "malaltia al·lèrgica" inclou diverses patologies com la al·lèrgia respiratòria (rinitis al·lèrgica o rinoconjuntivitis i el asma), la al·lèrgia a aliments, a fàrmacs, a himenòpters i la al·lèrgia cutània (urticària, dermatitis atòpica). En el meu discurs em centraré bàsicament en la

rinitis al·lèrgica doncs és la més prevalent i la que ha estat, junt amb la urticària, l'objecte de les nostres investigacions per obtenir una millora en el seu tractament.

## Història

La paraula “al·lèrgia” es va introduir per primera vegada per un pediatre austríac anomenat Clemens Von Pirquet l'any 1906 (1). Deriva del grec “*allos*” que significa estat alterat i “*érgon*” que significa reacció o reactivitat i va ser utilitzada per aquest autor per expressar una reactivitat alterada a una substància estranya després d'una experiència prèvia amb el mateix material.

Malgrat que aquest terme es d'utilització relativament recent, les reaccions al·lèrgiques, i en particular les degudes a picades d'insectes, s'han descrit des de l'antiguitat.

Segons la llegenda es considera que la primera mort per reacció anafilàctica com a conseqüència de la picada d'una abella es la del primer rei d'Egipte el faraó Menes l'any 2600 abans de Crist (2,3), tot i que recents interpretacions posen en dubte aquest cas (4).

Segons la història antiga, Britannicus, el fill del emperador romà Claudi, era al·lèrgic als cavalls i “*hauria desenvolupat erupció i inflamació ocular en un grau tan important que no podria veure a on anava*”. Per això l'honor de cavalcar al capdavant dels patricis joves va recaure en Neró que va ser el fill adoptat per Claudi. Suposadament, Neró va llençar els cristians als lleons i va matar a Britannicus (5).

Una altre anècdota és la que ens explica Sir Thomas More. El rei Ricard III va fer servir la seva al·lèrgia a les maduixes com una estratagema per aconseguir que es condemnés per via judicial a Lord William Hastings. Va menjar d'amagat algunes maduixes just abans de rebre en audiència a Hastings i va desenvolupar ràpidament i davant seu una urticària aguda. El rei el va acusar d'aquesta erupció com si li hagués fet una conjura o maledicció i va propiciar la seva mort per via judicial (5).

L'any 1819, va ser Dr John Bostock (6) el primer que va descriure la “*febre del fenc*” (“*fiebre del heno*” en castellà o “*hay fever*” en anglès) com una malaltia de les vies respiratòries altes. La primera persona que

va aplicar en la seva pròpia pell un test cutani per observar els efectes d'aquesta reacció al·lèrgica va ser Charles Blakely el 1869 (7).

El 1901 Charles Richet i Paul Portier introdueixen per primera vegada la paraula “*anafilaxi*” i el primer d'ells va rebre el Premi Nobel el 1913 pels seus treballs en aquest camp (8).

Com ja em dit abans, el 1906 es va utilitzar per primer cop el terme “*al·lèrgia*” (1).

Els treballs de Leonard Noon i John Freeman durant els anys 1911-1914 varen permetre establir les bases de la “*immunoteràpia*” a l'injectar al pacient de manera gradual quantitats creixents de la substància que produeix l'al·lèrgia i observar un augment de la tolerància reduint o eliminant les reaccions al·lèrgiques que es produïen (9).

Els antihistamínics són, com veurem més endavant, els medicaments de referència i de primera elecció en el tractament dels símptomes de l'al·lèrgia en la majoria de les seves manifestacions. El primer antihistamínic, anomenat timoxidietilamina, va ser sintetitzat per Daniel Bovet l'any 1937, però la seva toxicitat va obligar al Dr Bovet a continuar investigant per finalment descobrir l'any 1944 el medicament pirilamina o mepiramina que encara avui s'utilitza en terapèutica (5).

El primer corticoide es va introduir l'any 1948 gràcies a les investigacions de Philip Hench y Edward Kendall pel tractament de l'asma i de reaccions al·lèrgiques, tant les de resposta immediata com retardada (5).

L'any 1953 varen ser fonamentals les investigacions de James F. Riley i Geoffrey B. West al descobrir que els grànuls de les cèl·lules mastocitàries contenen la major font d'histamina en l'organisme i això va ser fonamental en la comprensió i estudi de les reaccions al·lèrgiques i inflamatòries. A l'èxit de les seves investigacions hi va contribuir de manera decisiva una gosa *cocker* de 10 anys anomenada Judy que s'ha guanyat un lloc en la història canina gràcies a tenir un tumor de les cèl·lules mastocitàries amb un gran contingut en histamina que mai més s'ha pogut igualar (5). Parlarem més endavant del mastòcit com una cèl·lula clau i una de les dianes principals en els processos al·lèrgics.

El descobriment de la funció dels anticossos dels tipus IgE com els principals mediadors en les reaccions al·lèrgiques es deu a les investigacions

de Kimishige y Teruko Ishizaka l'any 1967 (10).

Un altre descobriment important va ser els “*leucotriens*” a principis dels anys 80 per Bengt i Samuelson. Anys abans s'havien definit com a “*substància de reacció lenta de la anafilàxi*” (en anglès “*slowing reacting substance of anaphylaxis*” o SRS-A) i se sabia que estaven implicats en les reaccions al·lèrgiques i inflammatòries però no s'havien pogut identificar ni caracteritzar. Per aquestes investigacions es va concedir el Premi Nobel de Medicina a Samuelson. S'ha posat de manifest el seu paper important com a mediadors de l'asma, la al·lèrgia i la inflamació i s'han descobert medicaments que antagonitzen les seves accions i que són útils en aquestes patologies (5).

Hem resumit les principals fites històriques en el camp de la al·lèrgia. Durant els darrers anys s'ha aprofundit en la investigació de nous corticoides, antihistamínics, antileucotriens i en el camp de la immunoteràpia. Tot i els avenços que s'han produït, el gran repte d'aquesta malaltia de naturalesa immunològica és trobar la manera de aconseguir la seva curació i no solsament el tractament dels seus símptomes que és el que només podem fer en la actualitat.

## **Epidemiologia**

Al voltant d'un 20-30% de la població mundial pateix malalties al·lèrgiques i s'estima que més de 100 milions de persones a Europa i 500 milions a nivell global tenen rinitis al·lèrgica, una de les afeccions més prevalent, amb uns costos socials d'uns 3.000 milions d'euros a l'any només a Europa (1.300 milions en costos directes i 1.700 milions en costos indirectes) (11,12,13). A Espanya la prevalença de la rinitis al·lèrgica és d'un 21.5% i oscil·la entre un 28.5% a Bèlgica i un 16.9% a Itàlia (12).

En els nens també és molt alta i pot oscil·lar entre el 0,8 i el 14,9% en nens de 6 a 7 anys (als EUA fins al 42% en nens fins a 6 anys), i entre el 1,4% i el 39,7% en nens de 13-14 anys (14,15,16).

Es considera que cada 3 dècades i en els països desenvolupats el increment d'aquesta patologia serà del 100% (17).

Un estudi finès en adults joves de 18-19 anys ha demostrat que la prevalença del l'asma s'ha incrementat 12 vegades des de l'any 1966 (0.29%)

fins al 2003 (3,45%) i encara més important ha estat en la rinitis al·lèrgica que s'ha incrementat des de valors inferiors al 0,1% els anys 70 fins al 8,9% l'any 2000, és a dir més de 89 vegades (18).

Sabem que la rinitis al·lèrgica és una patologia amb molta comorbiditat doncs està associada a l'asma, l'otitis, la rinosinusitis, la poliposi nasal o les infeccions de les vies respiratòries altes (19). També se sap que un 20-40% de les persones amb rinitis al·lèrgica desenvoluparan al llarg de la seva vida asma i que fins a un 80% de les persones amb asma tindran associada rinitis al·lèrgica en algun moment o altre (20).

Segons la Acadèmia Americana d'Al·lèrgia, Asma i Immunologia (AAA-AI) es perden fins a 3,8 milions de dies l'any per absència a la feina o a l'escola per causa de la rinitis al·lèrgica.

No voldria avorrir en més dades. Crec que són suficients per adonar-nos de la rellevància social d'aquesta malaltia i les seves conseqüències en l'àmbit laboral i escolar.

## LA REACCIÓ AL·LÈRGICA

Ja em dit al començament que el nostre sistema immunitari és capaç de protegir-nos davant la invasió de substàncies o organismes estranys, que podem definir com antígens. Ara bé, en situacions particulars i en individus que han sofert un procés de sensibilització prèvia, el nostre sistema immunitari pot reaccionar de manera exagerada en front d'aquests estímuls (antígens) i produir-se una reacció de hipersensibilització o reacció al·lèrgica. Són persones atòpiques amb una capacitat anormal de síntesi d'anticossos de immunoglobulina E (IgE) de gran importància en el procés.

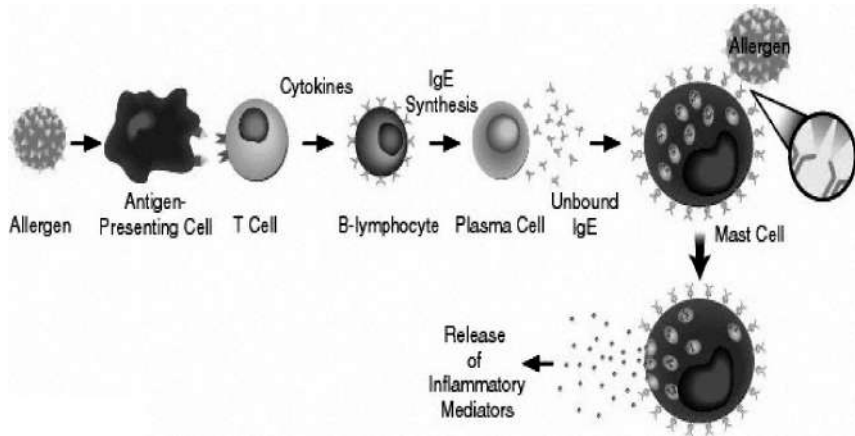
En la resposta exagerada al al·lergen o antigen podem diferenciar el que anomenem “*reacció al·lèrgica immediata*” i “*reacció al·lèrgica tardana*”.

La “*reacció al·lèrgica immediata*” normalment es dona durant els primers minuts de l'exposició al al·lergen i els símptomes que provoca són esternuts, picor i rinorrea. La fase *tardana* sol aparèixer entre les 2 i les 8 hores i s'observa edema local, lesió tissular, congestió i obstrucció nasal (21, 22).

En la manifestació d'aquests símptomes, quins són els processos biològics i els mecanismes bioquímics responsables?. Què està passant en el nostre organisme?. Quines cèl·lules intervenen?. Hem de reconèixer que són mecanismes complexos, encadenats uns e interconnectats d'altres i que en un esforç de simplificació podríem resumir en els següents punts:

- a) Quan un antigen (al·lergen) exterior entra al teixit limfoide associat al tracte respiratori, hi ha les “cèl·lules presentadores de l'antigen” que són les que primer entren en contacte amb aquesta substància estranya.
- b) A continuació uns limfòcits circulants a la sang, que anomenem limfòcits T, i que entren al teixit limfoide, contacten amb aquestes cèl·lules, reconeixen l'antigen i l'assimilen.
- c) Els limfòcits T activats per l'antigen alliberen substàncies tòxiques proinflamatòries que anomenem citocines i que activaran a uns altres limfòcits, els de tipus B, que es transformen en cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos. A continuació es sintetitzen unes proteïnes, les immunoglobulines E(IgE), que s'alliberen d'aquestes cèl·lules. Són els anticossos produïts com a reacció del nostre organisme a la presència dels al·lèrgens antigènics
- d) Un cop alliberades, les IgE s'uneixen a cèl·lules especialitzades, els mastòcits, i es queden fixades a uns receptors específics de membrana d'alta afinitat (FcεRI). D'aquesta manera els mastòcits han quedat sensibilitzats.
- e) Quan el mastòcit ha quedat sensibilitzat podríem dir que ha quedat programat de manera que quan entri en contacte de nou amb l'antigen estrany es produirà una interacció antígen-anticòs (IgE), una activació del mastòcit i l'alliberament de diversos mediadors inflamatoris, entre ells la histamina i el PAF (“*Factor Activador de les Plaquetes*”), que seran els que produiran els símptomes i les reaccions adverses de la al·lèrgia.

Aquests processos típics d'una reacció al·lèrgica immediata es resumeixen en la Figura 1.



**Figura 1:** *Procés de sensibilització i resposta immediata de la reacció al·lèrgica*

Es considera que la histamina és un dels mediadors més importants com a responsable de les manifestacions patològiques de l'al·lèrgia, en concret de la rinitis al·lèrgica, de la urticària i també de l'asma. La seva interacció amb els receptors  $H_1$  de la membrana cel·lular dona lloc a un increment de la permeabilitat capil·lar, vasodilatació i broncoconstricció, i a la vegada estimula d'altres mastòcits i basòfils que alliberaran més histamina i altres mediadors proinflamatoris en un procés d'auto-amplificació.

Ara bé, avui sabem que tot i la rellevància de la histamina, no es aquest l'únic mediador que s'allibera. N'hi ha d'altres que també tenen la seva importància en els símptomes que s'observen. Són mediadors de la inflamació i factors quimiotàctics com les prostaglandines, la bradiginina, les interleucines, els leucotriens, proteases diverses i el PAF que darrerament ha adquirit una rellevància especial en aquests processos.

Totes aquestes accions es traduiran en els símptomes típics de la rinitis al·lèrgica (picor nasal, rinorrea, esternuts, i obstrucció nasal), de la rinoconjuntivitis (picor ocular, llagimeig) de la urticària (enrogiment, edema, faves amb inflamació de la pell) i del asma (sibilants, tos, expectoració, ofec).

Aquests mediadors inflamatoris tenen la seva funció en lo que hem anomenat "*reacció al·lèrgica immediata*". Però són també importants a la "*reacció al·lèrgica tardana*". Un cop alliberats del mastòcit interactu-



en amb altres cèl·lules com els eosinòfils, basòfils, monòcits i limfòcits provocant un segon alliberament de substàncies proinflamatòries com el Factor de Necrosi Tumoral (TNFalfa), diverses interleucines (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5 i IL-6), leucotriens, factors de creixement cel·lular, més histamina i també PAF. Aquesta fase tardana també anomenada d'inflamació cel·lular es molt important en l'evolució del procés al·lèrgic. La Figura 2 esquematitza aquestes reaccions

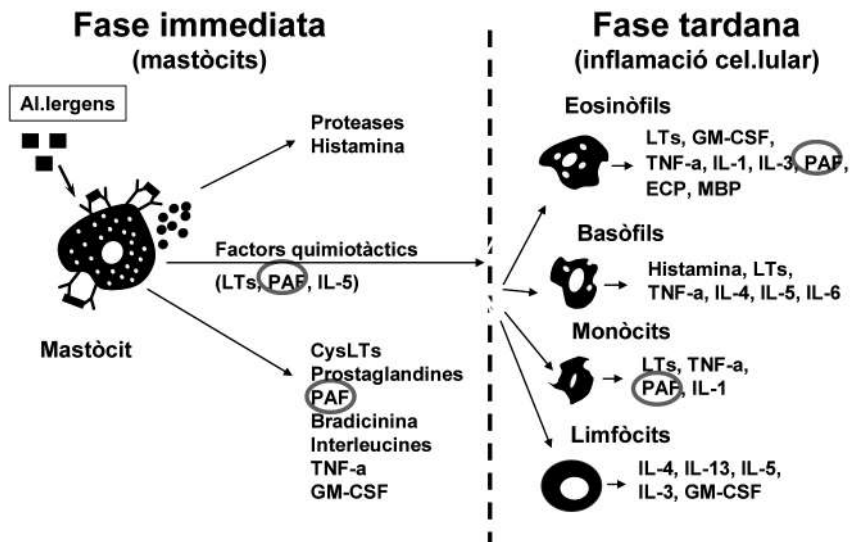


Figura 2: Mecanisme de la reacció al·lèrgica [adaptat de Mullol J, Allergy 2008; 63(Suppl.87):5-28]

L'alliberament de tots aquests mediadors posa de manifest que el tractament actual de l'al·lèrgia no s'hauria de considerar només des del punt de vista de la histamina, sens dubte molt rellevant, sinó també d'altres importants mediadors, amb l'objectiu d'obtenir medicaments capaços de bloquejar o inhibir l'acció de més d'un d'ells (23).

## EL MASTÒCIT

Com hem comentat abans, en els processos de les reaccions al·lèrgiques intervenen i interactuen diverses cèl·lules i hi participen múltiples mediadors lo que introdueix una gran complexitat i fa difícil una comprensió unitària i senzilla d'aquest patologia. Però, sens dubte, avui està clara la

funció central i rellevant del mastòcit, en especial a la rinitis al·lèrgica i a la urticària, que són l'objecte principal de la nostra atenció.

Les cèl·lules mastocitàries deriven de les cèl·lules progenitores hematopoiètiques CD34+ tot i que normalment no circulen per la sang. Tenen una llarga vida i la capacitat de proliferar en determinades condicions. Se les troba al voltant dels vasos sanguínis i dels nervis perifèrics i per sota de la superfície epitelial del tracte respiratori, del tracte digestiu i de la pell. El seu desenvolupament i supervivència està regulat per múltiples citocines (interleucines) i factors de creixement (24).

Els mastòcits contenen proteoglicans (sulfat de condroitina i heparina), interleucines, PAF, proteases i histamina. Són també capaços de secretar mediadors lipídics, és a dir productes del metabolisme de l'àcid araquidònic com els leucotriens ( $LTC_4$ ) i les prostaglandines ( $PGD_2$ ). Alguns mastòcits també contenen TNFalfa (24). És important doncs, destacar la riquesa de mediadors proinflamatoris i la presència important de la histamina que tindran un paper decisiu en els símptomes de la reacció al·lèrgica un cop s'han alliberat del mastòcit activat.

Hem dit al principi (Figura 1) que quan hi ha un estímul antigènic (al·lergen) es produeixen com a reacció els anticossos IgE (immunoglobulina E) que es fixen als receptors de membrana d'alta afinitat i específics (FcεRI) dels mastòcits. La unió del antigen amb l'anticòs induirà la degranulació d'aquestes cèl·lules, l'alliberament dels mediadors ja preformats i la síntesi "*de novo*" i la secreció dels mediadors lipídics i de les citocines.

A més a més de la histamina i d'altres mediadors voldríem destacar el PAF doncs recentment s'ha documentat la seva importància en l'al·lèrgia i tots dos han estat motiu del nostre interès en les investigacions per obtenir fàrmacs capaços de antagonitzar el seu efecte.

## **LA HISTAMINA**

La histamina es un missatger d'estructura química simple present en el nostre organisme i que s'obté per síntesi enzimàtica a partir del aminoàcid histidina i per l'acció del enzim L-histidina decarboxilasa que es troba a diferents tipus de cèl·lules. La síntesi química de la histamina per decarboxilació de la histidina es va descriure l'any 1907 (25).

Les accions fisiològiques i patològiques de la histamina es varen reportar per primera vegada els anys 1910-1911, i avui sabem que aquestes accions es produeixen com a conseqüència de la seva interacció amb 4 subtipus de receptors específics en l'home:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  i  $H_4$ , tots ells clonats durant la dècada dels 90 (26, 27). A través d'ells, la histamina juga un paper important en el complex sistema de immunoregulació i en la inflamació al·lèrgica aguda i crònica entre d'altres funcions fisiològiques i patològiques. El receptor  $H_1$  està acoblat a la proteïna G i quan s'activa per la histamina es desencadenen uns processos bioquímics en cascada que donen lloc a un increment del calci intracel·lular i a l'activació de vies enzimàtiques regulades per la fosfolipasa D i la fosfolipasa A. En les reaccions al·lèrgiques i inflamatòries la histamina alliberada dels basòfils i dels mastòcits interactua amb els receptors  $H_1$  presents en cèl·lules musculars llises, eosinòfils, monòcits, cèl·lules T i també sobre altres mastòcits i, a través dels mecanismes que hem parlat abans, indueix els símptomes típics d'aquestes patologies com són la bronconstricció, la vasodilatació i el increment de la permeabilitat vascular.

Tot i el reconeixement de la importància del receptor  $H_1$  en aquestes accions i la importància dels fàrmacs que interaccionen amb aquest receptor pel tractament d'aquestes patologies, les investigacions actuals també posen de relleu el paper potencial que hi poden tenir els receptors  $H_3$  i  $H_4$  i s'estan investigant compostos que actuïn mitjançant l'antagonisme (agonisme invers) d'aquests receptors (27).

També s'ha demostrat la presència dels receptors  $H_2$  a les cèl·lules parietals gàstriques i l'eficàcia de fàrmacs tan coneguts com la cimetidina i la ranitidina en la prevenció i curació de les úlceres gastrointestinals com a conseqüència de la seva acció antagonista dels receptors  $H_2$  (28,29).

El receptor  $H_1$  de la histamina es presenta en dos tipus de conformació, la inactiva i la activa, que estan en equilibri i aquesta característica tindrà la seva importància com veurem més endavant per explicar el mecanisme d'acció dels fàrmacs anomenats de manera impròpia antagonistes del receptor  $H_1$  o bloquejadors del receptor de la histamina (27).

## **EL PAF (FACTOR ACTIVADOR DE LES PLAQUETES)**

El PAF es un mediador proinflamatori de naturalesa fosfolipídica que darreament ha adquirit una importància considerable en els processos al·lèrgics

És l'acrònim de "*Platelet Activating Factor*" ("*Factor Activador de les Plaquetes*") i va ser descobert l'any 1972 per Jean Benveniste (30). S'obté dels fosfolípids de la membrana cel·lular mitjançant diversos passos enzimàtics, i és un potent mediador de la inflamació al·lèrgica (rinitis al·lèrgica i urticària), asma i anafilaxi (31-33). L'acrònim PAF es enganyós doncs ens podria fer pensar que és un mediador important en la l'homeòstasi sanguínia, l'activació plaquetària i la trombosi. No és el cas. S'ha mantingut aquest acrònim degut a que les investigacions inicials per Jean Benveniste (30) es varen realitzar en plaquetes de conill a on es va demostrar que era capaç de induir la seva agregació i l'alliberament d'histamina, però no s'ha pogut acreditar una funció especial del PAF en les patologies cardiovasculars.

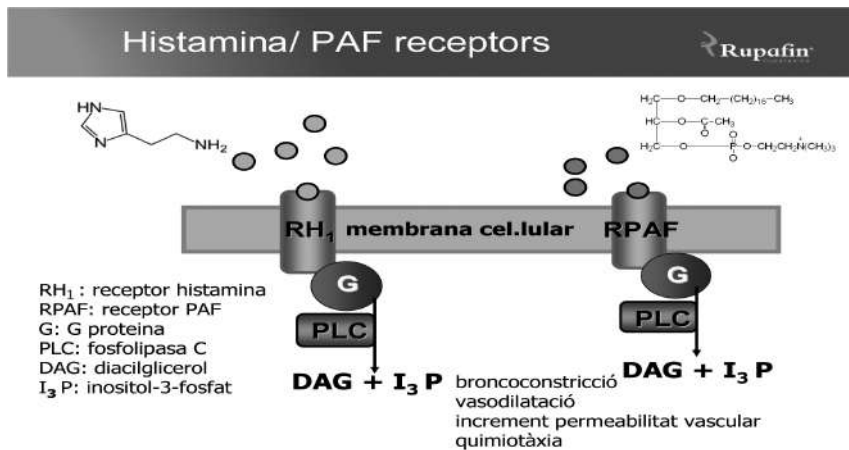
El receptor està acoblat a la proteïna G i la interacció del PAF és capaç d'incrementar la permeabilitat vascular i de induir la quimiotaxi, bronconstricció i vasodilatació. En el nas està present en les cèl·lules endotelials vasculars, en les glàndules submucoses, cèl·lules epitelials, mastòcits, neutròfils, eosinòfils, limfòcits i macròfags, i l'acció del PAF sobre aquests receptors contribueix a la secreció nasal i al procés inflamatori en la rinitis al·lèrgica (34).

Un fracàs en la metabolització del PAF produeix una exacerbació de la síndrome del "*Distrès Respiratori Agut*" (en anglès *Acute Respiratory Distress Syndrome* o *ARDS*). S'ha demostrat que els nivells de PAF-acetilhidrolasa (l'enzim que metabolitza el PAF) són més baixos en els malalts que han patit una anafilaxi fatal als cacauets en comparació als controls (31).

Compostos amb activitat antagonista pura dels receptors de PAF varen ser investigats en les passades dècades, particularment les dels anys 80 i 90, amb molta intensitat, per diversos grups tan públics com privats i en especial per importants multinacionals del sector farmacèutic, pel tractament de l'asma bronquial i d'altres patologies inflamatòries. Malgrat la potent activitat *in vitro* i *in vivo* en models animals cap dels compostos investigats va poder demostrar la seva utilitat en humans degut a la menor o nul·la activitat demostrada en els estudis clínics (35). Així doncs després d'uns anys d'una gran eufòria en la recerca d'aquests compostos, el desencís i un sentiment de fracàs col·lectiu es va apoderar de la majoria dels equips de recerca. L'abandó de la investigació d'antagonistes purs del PAF en aquest camp ha estat pràcticament total en els darrers 20 anys.

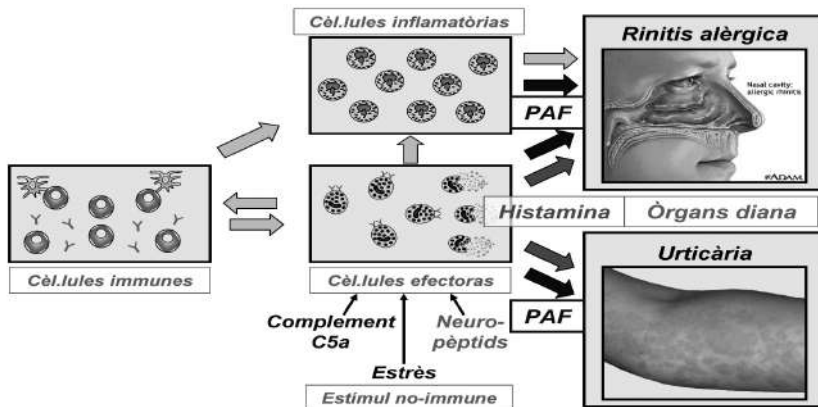
Malgrat tot, recentment s'ha tornat a revifar l'interès pel PAF al observar que junt amb la histamina i d'altres mediadors proinflamatoris pot tenir un paper més important del que es pensava en la inflamació de tipus al·lèrgic i en particular en la rinitis al·lèrgica i la urticària (23, 36,3 7). Per tant, poder actuar farmacològicament bloquejant l'acció de més d'un mediador podria ser més eficaç que actuar només en front d'un de sol (37).

Aquesta es la estratègia que varem seguir en les nostres investigacions i que ens dugueren al descobriment de la rupatadina, un fàrmac amb acció dual anti-H<sub>1</sub> i anti-PAF (38). Explicarem més endavant com d'una història de fracàs en la investigació d'antagonistes purs dels receptors de PAF pel tractament de l'asma, es va poder arribar a un final reeixit amb el descobriment d'aquest nou fàrmac pel tractament simptomàtic de la rinitis al·lèrgica i la urticària.



**Figura 3:** Interacció de la histamina i del PAF amb els seus respectius receptors i efectes induïts per aquesta interacció.

En les Figures 3 i 4 es representa la interacció de la histamina i el PAF amb els seus respectius receptors (Figura 3) i els efectes de l'alliberament d'aquests mediadors en els òrgans diana de la rinitis al·lèrgica i la urticària (Figura 4).



**Figura 4:** L'alliberament d'histamina i PAF indueixen els símptomes característics de la rinitis al·lèrgica i de la urticària.

## LA RINITIS AL·LÈRGICA

Fins fa poc es classificava la rinitis al·lèrgica en estacional i perenne i encara avui es segueix utilitzant de manera incorrecte aquesta classificació per molts professionals de la medicina. Però l'any 2001 el grup ARIA (“*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*”) en va establir una de nova: “*rinitis al·lèrgica intermitent i rinitis al·lèrgica persistent*”, que es basa en la duració dels símptomes i defineixen millor la clínica, des del punt de vista del pacient, dels dos tipus de rinitis al·lèrgica. De la mateixa manera el tractament s’ha adaptat i definit en base a aquesta nova classificació (39) i a una actualització més recent de l’any 2008 i 2010 (40, 13).

### Rinitis al·lèrgica intermitent

Es quan els símptomes abans indicats de picor, rinorrea, esternuts, llagrima i obstrucció nasal tenen una duració de 4 dies o menys per setmana, o durant 4 o menys setmanes consecutives.

### Rinitis al·lèrgica persistent

Es quan aquests símptomes tenen una duració de més de 4 dies per setmana i de més de 4 setmanes consecutives.

## Gravetat de la rinitis al·lèrgica

En ambdós casos la gravetat de la rinitis al·lèrgica pot ser (41,42):

- **lleu**: quan no s'afecta cap dels 4 ítems de gravetat segons ARIA (1: la son; 2: les activitats diàries, lleure o esport; 3: la productivitat laboral o el rendiment escolar; 4: símptomes molestos).
- **moderada**: quan s'afecten d'un a tres dels 4 ítems de gravetat.
- **greu**: quan s'afecten tots 4 ítems de gravetat.

Els símptomes de la rinitis al·lèrgica poden revertir de manera espontània o mitjançant el tractament.

La rinitis al·lèrgica s'acompanya, moltes vegades, de sinusitis i d'alteracions oculars com la conjuntivitis (60%) i també, com ja em dit al principi, d'asma (20-40% dels malalts amb rinitis tenen asma i 70-90% dels malalts amb asma tenen rinitis) (20, 43-45). Les guies recomanen comprovar si hi ha asma associat en tots aquells malalts diagnosticats de rinitis al·lèrgica moderada o greu o amb rinitis persistent independentment del seu grau de gravetat.

És per aixó que el tractament d'aquesta malaltia es complexa i requereix tenir en compte totes les malalties afins associades. Avui hi ha la tendència a considerar el concepte de "*la via única respiratòria*" ("*one airway one disease*") i és en aquest sentit que el tractament de la rinitis pot ser beneficiós en l'evolució de l'asma en malalts que presentin les dues patologies. Igualment, el tractament de l'asma en aquest malalts pot beneficiar i millorar la seva rinitis.

## TRACTAMENT DE L'AL·LÈRGIA

Al parlar del tractament de l'al·lèrgia ens centrarem en la rinitis al·lèrgica donada la seva importància i prevalença i per la seva relació i impacte en l'asma. És un problema de salut global que afecta a malalts de totes les edats i ètnies, amb greus conseqüències en la vida social, la son, el rendiment laboral i escolar i també, per tant, en la economia.

Basant-nos en la classificació de la rinitis al·lèrgica pel grup ARIA, podem considerar que les eines farmacològiques que avui es disposen per al tractament d'aquesta malaltia es poden resumir en els següents

grups terapèutics:

- antihistamínics H<sub>1</sub> per via oral o nasal
- descongestionants orals i nasals
- corticoides per via nasal (molt rarament per via oral)
- antagonistes dels leucotriens
- immunoteràpia
- cromonas i anticolinèrgics nasals

En tots els casos s'ha de procurar evitar el contacte amb irritants o els al·lèrgens inductors de la malaltia.

El grup ARIA ha establert un algoritme de tractament en el que es recomana la utilització d'aquests fàrmacs en funció del tipus de al·lèrgia i de la resposta obtinguda en cada cas (40,46)

## **Antihistamínics H<sub>1</sub>**

Els antihistamínics anomenats de "*segona generació*" es varen introduir als inicis dels anys 80 i és caracteritzen per tenir molt poc efecte sedant en contraposició als antihistamínics de "*primera generació*" introduïts al principi dels anys 40 (27). Això es degut a que travessen mínimament la barrera hematoencefàlica i per tant la seva penetració en el Sistema Nerviós Central es molt escassa. Són els medicaments recomanats actualment per al tractament de qualsevol malaltia afectada de rinitis al·lèrgica tant intermitent com persistent i en qualsevol del seu nivell de gravetat lleu, moderada o greu.

Dins d'aquest grup d'antihistamínics de segona generació s'han de destacar els més recents que es coneixen com a "*nous*" o "*moderns*" i que tenen l'avantatge de no produir efectes greus a nivell cardiovascular. Entre ells, podem destacar la levocetirizina, la desloratadina, la rupatadina o la bilastina. Per contra, altres fàrmacs no tan moderns, com l'astemizol i la terfenadina, es varen tenir de retirar del mercat ara fa uns 15 anys degut a la mort de malalts per alteracions del ritme cardíac, conegudes com a "*torsades de pointes*", conseqüència de la prolongació anormal del interval QT del electrocardiograma (47).

La denominació "*tercera generació*" s'haurà de reservar per al futur quan es descobreixin i s'acceptin per part dels Comitès d'Avaluació cor-



responents noves propietats addicionals d'aquest tipus de fàrmacs que suposin un avenç substancial en el tractament d'aquesta malaltia. De moment aixó encara no s'ha produït.

Malgrat les recomanacions molt clares i precises de les Guies de Tractament actuals a favor d'aquests medicaments com a fruit de la medicina basada en la evidència, encara persisteix, en molts casos, el costum i la praxi mèdica incorrecta d'utilitzar els antihistamínics de primera generació en malalts amb rinitis al·lèrgica. Exemples de antihistamínics de primera generació actualment en el mercat són la clorfeniramina, la clemastina, la difenhidramina, la prometazina (el conegut "Fenergan"), la hidroxicina i la ciproheptadina.

La major part dels antihistamínics  $H_1$  s'utilitzen per via oral, però també es possible la seva administració per via intranasal (azelastina) aconseguint una major rapidesa d'acció i una bona eficàcia quan es tracta d'un alleujament de la congestió nasal. En casos de conjuntivitis al·lèrgica hi ha l'opció dels antihistamínics per via tòpica ocular (olopatadina).

Molt recentment s'ha introduït per primera vegada la administració per via intranasal d'un medicament que combina un antihistamínic (la azelastina) amb un corticoide (la fluticasona) amb una milloria clara dels símptomes, inclosa la congestió nasal, en comparació a la administració de només cadascun per separat (48).

Un aspecte a considerar quan parlem d'antihistamínics  $H_1$  és que el seu mecanisme d'acció no reflexa de manera acurada com actuen realment. No és per antagonisme o bloqueig del receptor de la histamina  $H_1$ , com es podria pensar per la seva denominació. Són, de fet, agonistes inversos del receptor. Aquest està en equilibri entre dues formes conformacionals distintes: l'activa i la inactiva. Un antihistamínic  $H_1$  es combina i estabilitza la forma inactiva i desplaça l'equilibri cap a aquesta forma impeding la unió de la histamina amb la forma activa i per tant els efectes d'aquest mediador (27, 28).

En conclusió, els antihistamínics  $H_1$  es poden considerar medicaments d'elecció en el tractament de la rinitis al·lèrgica de qualsevol tipus i gravetat, però també en patologies associades o similars com la conjuntivitis al·lèrgica o en altres tipus de manifestacions al·lèrgiques com la urticària. En canvi, hi ha d'altres malalties en les que també s'utilitzen però no com a medicaments de primera elecció degut a que la evidència de la

seva eficàcia es dèbil o no està recolzada per estudis clínics aleatoritzats i controlats. Per exemple la dermatitis atòpica, l'asma, l'anafilaxi, l'angi-oedema no al·lèrgic, o en el tractament dels símptomes de malalties del tracte respiratori superior com la otitis, els pòlips nasals i la rinosinusitis, i en casos de picor no específica de naturalesa no al·lèrgica (27).

## **Descongestionants nasals**

N'hi ha que es donen per via oral com l'efedrina, la pseudo-efedrina o la fenilefrina i d'altres que es donen per via intranasal com la oximetazolina. La seva acció simpaticomimètica i vasoconstrictora permet alleujar els símptomes de la congestió nasal en casos de rinitis al·lèrgica intermitent o persistent de tipus lleu o moderat, i es poden emprar en combinació amb els antihistamínics  $H_1$  i els corticoides nasals, especialment quan la milloria obtinguda amb aquests medicaments no ha estat prou bona. S'han de utilitzar en precaució en malalts amb malaltia coronària associada.

## **Corticoides**

Els glucocorticoides per via intranasal son els medicaments més eficaços per al tractament de la rinitis al·lèrgica. Es consideren de primera elecció en el tractament de la rinitis al·lèrgica persistent moderada i greu, i també en la congestió nasal. Si no s'observa la milloria desitjada es pot complementar amb antihistamínics  $H_1$  per via oral o intranasal o per antagonistes dels leucotriens per via oral. En casos necessaris es pot incrementar la dosi del corticoide i afegir un anticolinèrgic quan hi ha molta rinorrea i fins i tot un descongestionant o un corticoide per via oral durant poc temps en casos de bloqueig nasal resistent.

En la rinitis al·lèrgica intermitent lleugera no s'utilitzen els corticoides intranasals, però sí es poden utilitzar en la moderada o greu al igual que els antihistamínics  $H_1$ , els antagonistes dels leucotriens i/o els descongestionants nasals.

La seva potent activitat antiinflamatòria explica la seva eficàcia en la reducció de la inflamació nasal i també son eficaços en la reducció de la hiperreactivitat nasal.

Es important tenir en compte que l'ús de corticoides per via intranasal pot millorar els símptomes d'asma en un 20% o més dels malalts de rinitis que tenen associada aquesta patologia (20).

Mentre que un antihistamínic intranasal pot demostrar ja la seva eficàcia als 20 minuts de la seva administració, un corticoide nasal necessita més temps (7-8 hores) i l'efecte màxim es pot observar després d'una setmana, tot i que al final la resposta clínica es normalment superior a l'obtinguda amb l'antihistamínic (49).

Alguns exemples de corticoides utilitzats per via intranasal són: la budesonida, ciclesonida, el propionat i el furoat de fluticasona, el furoat de mometasona i l'acetònid de triamcinolona. I per via oral podem considerar la mateixa triamcinolona, la dexametasona, la hidrocortisona, la prednisona, la prednisolona i la metilprednisolona.

### **Antagonistes dels receptors dels leucotriens**

Fàrmacs com el montelukast, pranlucast i zafirlucast també s'utilitzen per al tractament dels símptomes de la rinitis al·lèrgica, en particular en malalts amb asma associat, tot i que amb menys freqüència que els antihistamínics  $H_1$ . La seva eficàcia clínica és inferior a la dels corticoides intranasals, i en l'actualitat s'utilitzen molts cops associats als antihistamínics per obtenir una acció complementària al actuar bloquejant l'acció d'uns mediadors de la inflamació, els leucotriens, en front dels quals els antihistamínics no hi tenen efecte (49).

### **Immunoteràpia i anticossos monoclonals**

Es considera útil la immunoteràpia tan subcutània com sublingual específica en malalts amb rinitis al·lèrgica doncs s'ha demostrat que es segura quan la indicació és correcta (20).

D'altra banda els anticossos monoclonals anti-IgE com l'omalizumab han demostrat un benefici clínic en malalts amb rinitis al·lèrgica. La interacció antígen (IgE)-anticòs monoclonal disminueix la presència d'IgE lliure en el sèrum impedit la seva interacció amb els mastòcits i els basòfils, observant-se un efecte beneficiós dosi dependent en aquests malalts (50).

Recentment l'EMA ("*European Medicines Agency*") i la FDA ("*Food and Drug Administration*") han aprovat l'ús del omalizumab pel tractament de la urticària crònica però restringit als casos que no responen a les dosis aprovades d'antihistamínics.

També s'ha observat que la immunoteràpia específica i el tractament amb anticossos monoclonals tenen mecanismes d'acció complementaris. Així la administració de d'omalizumab en el període estacional corresponent i després de la immunoteràpia pre-estacional disminueix els símptomes oculars i nasals i la medicació de rescat en nens al·lèrgics al pol·len de les gramínies (51).

### **Cromones i anticolinèrgics nasals**

Finalment dins l'espectre dels medicaments que s'utilitzen en les al·lèrgies hem de considerar les cromones per via tòpica ocular o intranasal, per al tractament de la conjuntivitis o de la rinitis al·lèrgica, respectivament. Exemples característics són el cromoglicat i el nedocromil. No es coneix bé el mecanisme per el qual actuen.

Els anticolinèrgics com el bromur de ipratropi s'utilitzen per via intranasal especialment quan en els malalts amb rinitis al·lèrgica o inclús no al·lèrgica la malaltia s'acompanya d'abundant rinorrea.

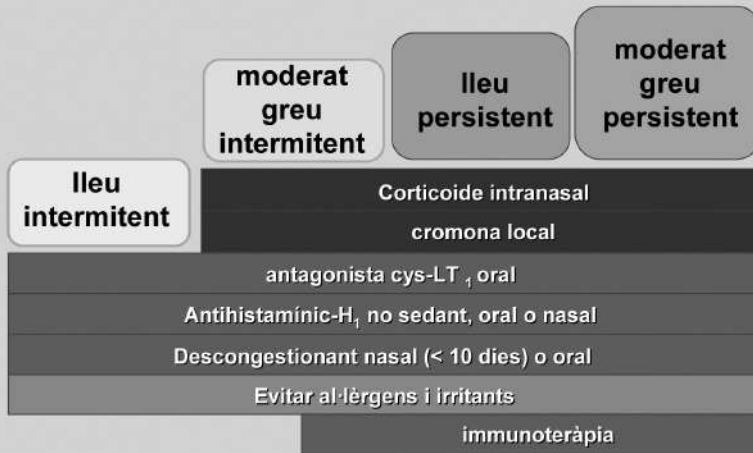
### **Resum del tractament**

En essència, tot el que hem comentat respecte al tractament es resumeix en la Figura 5 on s'indiquen les distintes opcions i la seqüència de tractament en funció del tipus i gravetat de l'al·lèrgia, d'acord amb les recomanacions actuals del grup ARIA.

Es important posar de manifest que els antihistamínics  $H_1$  estan sempre indicats per al tractament de la rinitis al·lèrgica independentment de la seva gravetat o característiques.



## ARIA – Tractament de la rinitis al·lèrgica



Adaptat de Bousquet J et al. *Allergy* 2008 (40)

**Figura 5:** Resum del tractament de la rinitis al·lèrgica segons ARIA

També és important destacar que els medicaments utilitzats actuen sobre un mediador de la inflamació i/o de la reacció al·lèrgica i que en determinats casos es poden combinar aquests medicaments a fi i efecte d'obtenir una millor eficàcia clínica a l'actuar de manera complementària sobre més d'un mediador. El grup ARIA estableix que l'acció antiinflamatòria addicional que s'ha observat en alguns antihistamínics H<sub>1</sub> pot ser beneficiosa en el tractament de la malaltia. Tot i la rellevància acreditada del receptor H<sub>1</sub> en el procés al·lèrgic hi ha d'altres receptors que també hi són involucrats, entre ells el receptor del PAF i els receptors dels leucotriens, que abans hem mencionat. Les investigacions de futur també s'orienten cap als antihistamínics que actuin sobre els receptors H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub> de la histamina (27).

Però no s'havia donat, fins ara, que s'investiguessin amb èxit fàrmacs que actuessin sobre més d'un receptor, es a dir fàrmacs amb acció dual, en base a la hipòtesi de que si una mateixa molècula pot demostrar activitat sobre més de un receptor es podria esperar una millor eficàcia clínica (27, 38, 52). És amb aquest raonament que es va descobrir la rupatadina de la que en parlarem a continuació.

## LA RUPATADINA: HISTÒRIA D'UN DESCOBRIMENT

Com ja he dit al principi, l'al·lèrgia, l'asma i d'altres malalties inflamatòries han ocupat bona part de la meua vida com a investigador, juntament amb el equip de companys i col.laboradors del Departament de Recerca del Laboratori Uriach. Dins d'aquest camp d'investigació i abans de la rupatadina vàrem obtenir la brovanexina, un mucolític (comercialitzat l'any 1975), i el fosfosal un analgèsic de la família dels salicilats (comercialitzat l'any 1984). Però la rupatadina, tant per el seu impacte terapèutic i la seva difusió arreu del món ha estat la descoberta més rellevant. Es va sintetitzar l'any 1992 i la seva comercialització es va iniciar l'any 2003. Així doncs la investigació en aquest camp va donar el seu fruit i la història del seu descobriment que comentarem és un bon exemple, al menys curiós, dels camins impredecibles de la recerca.

### Antagonistes del PAF: relat d'un fracàs

Ja hem comentat el paper del PAF com a mediador de la inflamació en la rinitis al·lèrgica, l'asma o l'anafilaxi i per tant la importància d'investigar compostos que antagonitzin el receptor de PAF com a possibles medicaments en el tractament d'aquestes malalties (31-33).

També hem indicat que en les dècades dels anys 80 i 90 hi va haver un "boom" o explosió en la investigació en aquest camp amb grans esperances però, com sol passar molts cops, les expectatives creades no es varen poder confirmar en els estudis clínics pivot de Fase III. Al final de quasi 20 anys d'investigació cap dels compostos investigats pels diferents grups de recerca privada i pública es va comercialitzar per al tractament d'aquestes o qualsevol altra patologies(53). Així doncs, després de la "rauxa", va venir el desencís i l'abandó d'aquest camp de recerca i es només en els últims 10 anys que sembla que hi ha una nova revifalla.

El nostre grup de recerca també va iniciar l'any 1987 una línia nova d'investigació amb el objectiu d'obtenir antagonistes purs del PAF que poguessin tenir aplicació en alguna de les malalties que abans hem esmentat (xoc sèptic, asma...). Els anys 1992 i 1993 vàrem publicar en el J Med Chem els resultats d'una àmplia sèrie estructura-activitat de compostos derivats de la piperazina, molts d'ells amb una potent activitat anti-PAF demostrada en diversos models "*in vitro*" i "*in vivo*" (54,55). Malgrat els bon resultats experimentals obtinguts aquesta línia de recerca

es va haver d'abandonar al comprovar que les investigacions en aquest camp per altres grups de recerca arreu del món no varen poder obtenir cap molècula amb una eficàcia suficient per a la seva utilització en terapèutica mèdica.

En conclusió, podríem considerar aquest projecte un fracàs com molt sovint passa en la investigació farmacològica de nous fàrmacs. Volem mencionar però el compost n<sup>o</sup> 49<sup>a</sup> (UR-12245) per la importància que després tindria en el descobriment de la rupatadina. Curiosament, aquest no era cap dels compostos identificats com més interessants en la publicació. Tenia una potent activitat anti-PAF, però no se li va donar una importància especial i menys quan al final la línia de recerca es va abandonar pels motius ja esmentats.

## **Descobriments de la Rupatadina**

La recerca en l'àrea de les malalties inflamatòries i del tracte respiratori ha estat una constant en el nostre Departament d'investigació des dels meus inicis en el Departament l'any 1973.

Com a conseqüència del fracàs en la recerca de nous compostos anti-PAF pel tractament del asma i malalties afins que vàrem dur a terme durant els últims anys de la dècada dels 80, ens vàrem plantejar nous reptes dins d'aquest camp i es va decidir iniciar l'any 1991 un projecte per obtenir compostos amb activitat antihistamínica per al tractament de l'al·lèrgia, una malaltia amb un component inflamatori evident i molt propera a l'asma.

El nostre grup, però, va considerar que es tenien que dissenyar molècules amb valor afegit a la simple activitat antihistamínica  $H_1$ , una diana ja validada i coneguda en el camp de l'al·lèrgia, i més tenint en compte que ja existien compostos amb aquesta activitat i una eficàcia acreditada en aquest camp. Es va partir del concepte que si una malaltia com la al·lèrgia és la resultant de l'acció de diversos mediadors que actuen sobre receptors també distints, l'obtenció de molècules amb una activitat ben balancejada sobre més d'un d'aquests receptors podria oferir un avantatge i, eventualment, una millor eficàcia clínica i un benefici terapèutic superior.

És en aquest context que es va considerar que la nostra experiència prèvia en antagonistes purs del PAF ens podria ser d'ajuda en el disseny de

noves molècules amb activitat dual anti- $H_1$  i anti-PAF. A més a més, en aquells anys grups de recerca de multinacionals de prestigi com la Schering i d'altres estaven iniciant la investigació de compostos duals anti- $H_1$  i anti-PAF però encara sense candidats òptims per al seu desenvolupament posterior, probablement al no haver pogut obtenir una activitat dual prou ben balancejada (56,57).

Així doncs es varen sintetitzar, aplicant criteris de disseny racional de fàrmacs (“*rational drug design*”) un total de 900 noves molècules amb una estructura química que a la vegada compartís les exigències estructurals d'un antagonista pur dels receptors de la histamina  $H_1$  i d'altra banda les exigències estructurals d'un antagonista pur dels receptors de PAF. Respecte d'aquests últims teníem la pròpia experiència que ja hem comentat. Respecte a estructures antihistamíniques pures ens vàrem centrar en les de fàrmacs amb potent i acreditada activitat com eren els compostos tricíclics benzo-ciclohepta-piridinics com la loratadina i també perquè la Schering ja havia començat a investigar antagonistes duals basant-se en aquestes estructures tricícliques (56,57).

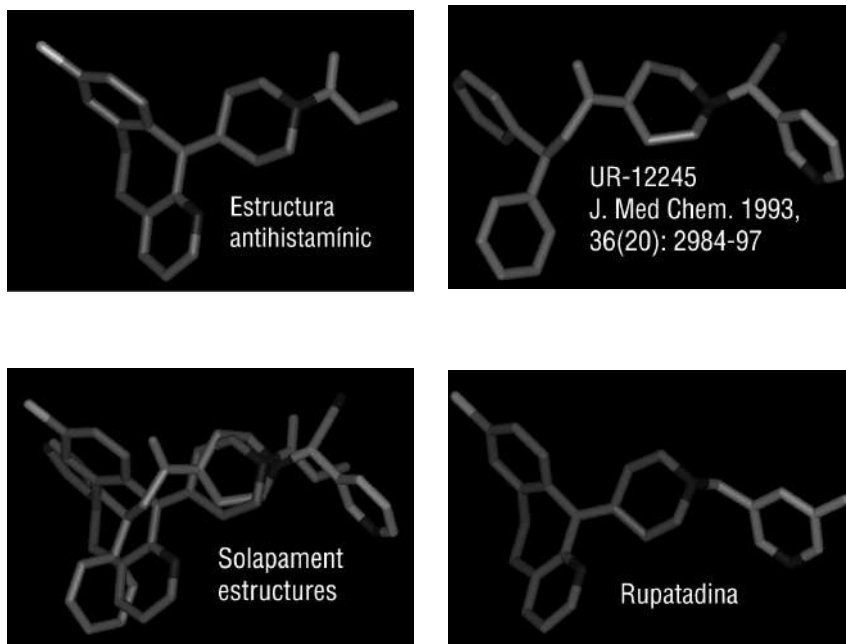
Fruit de les nostres investigacions va ser una descoberta interessant i imprevisible. Vàrem comparar l'estructura química d'un antihistamínic pur com la loratadina amb la dels nostres antagonistes purs del PAF i les vàrem solapar per intentar trobar equivalències estèriques i conformacionals entre elles, aplicant els models informàtics propis de la química mèdica. El resultat va ser que una part important de l'estructura química d'un dels nostres compostos, l'UR-12245, antagonista pur del PAF i molt potent, coincidia des del punt de vista estèric i conformacional amb la part de l'estructura química de l'antihistamínic que se sap es fonamental per la seva activitat. Això és el que es representa a la Figura 6.

Aquesta inesperada troballa va suggerir la síntesi d'un nou compost, un híbrid entre l'estructura del antihistamínic loratadina i el nostre anti-PAF UR-12245. D'una banda es va substituir la part de la estructura del UR-12245 que es solapava (“coincidia”) amb la estructura de l'antihistamínic i que sabíem era clau per a la seva activitat. D'altra banda es va mantenir (en essència) la part de l'estructura de l'UR-12245 que no coincidia amb la del antihistamínic, amb la finalitat d'assegurar l'acció anti-PAF. El resultat va ser l'obtenció de la rupertadina (Figura 6).

La rupertadina es va descobrir l'any 1992 com el candidat òptim entre més de 900 noves molècules amb activitat dual anti- $H_1$  i anti-

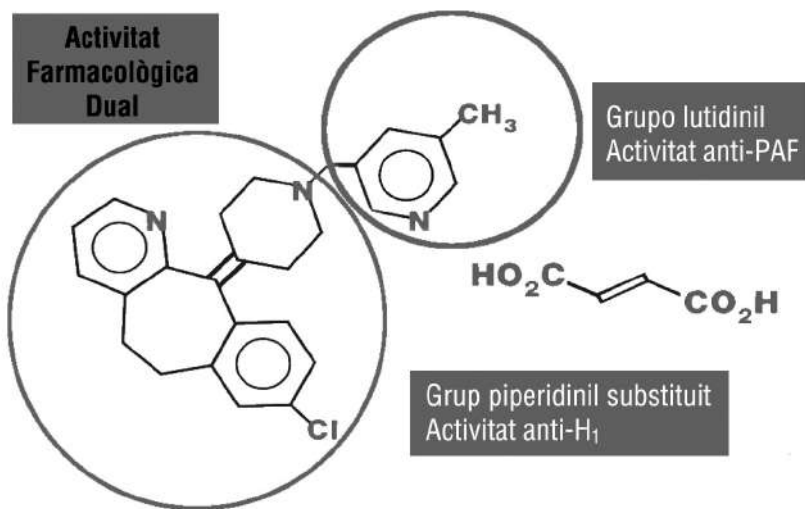


PAF. Els resultats d'aquesta investigació es varen publicar l'any 1994 al J Med Chem (58).



**Figura 6:** Disseny i estructura de la rupatadina. Solapament d'una estructura típica antihistamínica (loratadina) amb una d'un antagonista pur del PAF(UR-12245)

En la Figura 7 es pot observar d'una manera més entenedora les dues parts de l'estructura de la rupatadina, resultat de la combinació de les estructures abans esmentades. Tot i que no es pot fer la simplificació de dir que una part de la molècula es la responsable exclusiva de la seva activitat antihistamínica i l'altre la responsable de la seva activitat anti-PAF, sí que en la figura s'il·lustra bastant bé les dues parts com a resultat de la fusió de ambdues molècules per obtenir un nou fàrmac que ha demostrat una activitat dual bastant ben balancejada. Tot i que no s'ha pogut demostrar, es raonable establir la hipòtesi segons la qual la part de la molècula amb una estructura característica d'un antihistamínic i la part amb una estructura químicament equivalent a la del nostre UR-12245, tindran un paper rellevant en la interacció amb els receptors  $H_1$  de la histamina i del PAF, respectivament, i per tant en l'activitat antihistamínica i anti-PAF de la rupatadina.



**Figura 7:** Estructura química de la rupatadina (salt fumarat).

Per a nosaltres lo essencial del descobriment de la rupatadina ha estat comprovar com d'un fracàs previ s'ha pogut arribar al èxit i que en el món de la recerca els fracassos poden ser tant importants o més que els resultats positius quan es tracta d'arribar al èxit final. En el nostre cas particular, al decidir investigar fàrmacs amb activitat dual antihistamínica i anti-PAF sabem que la nostra experiència prèvia, sense èxit, amb antagonistes purs del PAF ens podria ser d'alguna utilitat, però no podríem imaginar que l'estructura d'un d'aquests compostos, l'UR-12245, arribaria a ser tan determinant en l'obtenció final de la rupatadina.

### **Mecanisme d'acció, eficàcia i presència internacional**

No es tracta ara de fer una exposició detallada de les característiques principals d'aquest nou fàrmac i dels estudis duts a terme des del seu descobriment l'any 1992 fins a la seva comercialització l'any 2003, i durant els anys posteriors fins a l'actualitat. Però sí que voldria destacar els aspectes claus i diferenciadors que permeten concloure que la activitat dual anti-H<sub>1</sub> i anti-PAF que s'ha demostrat en aquest compost és quelcom més que un reclam comercial o un aspecte diferenciador menor en comparació a la resta de antihistamínics que coneixem.

## Mecanisme d'acció

S'ha demostrat que la rupatadina exerceix la seva acció antihistamínica i anti-PAF com a conseqüència de la interacció amb els receptors  $H_1$  de la histamina i els receptors de PAF. De fet, i com la resta de antihistamínics, és un agonista invers dels receptors de la histamina (de manera inapropiada però comunament acceptada es diu que els antihistamínics són antagonistes dels receptors  $H_1$ ) i al mateix temps és un antagonista dels receptors del PAF. Per poder afirmar això es necessari demostrar aquesta interacció en estudis de unió al receptor (“*binding*”) i és el que s’ha fet amb la rupatadina a més a més de demostrar la seva activitat anti-PAF en diversos models “*in vitro*” i “*in vivo*” que posen de manifest un “antagonisme funcional” però no necessàriament un “*antagonisme del receptor*” (38, 59). Si no es fan estudis de “*binding*” no es pot afirmar amb propietat que una activitat antihistamínica i anti-PAF sigui per interacció amb els receptors. Només es podria parlar d’un “*antagonisme funcional*” que pot ser més inespecífic i menys rellevant terapèuticament si no s’aconsegueix demostrar per quin mecanisme es produeix.

És important aquest aclariment doncs no tenim coneixement que en cap altre antihistamínic s’hagi demostrat una interacció amb el receptor de PAF excepte amb la rupatadina i a més a més a unes concentracions que tenen significació terapèutica (38). Només s’han descrit accions “*antagonistes funcionals*” del PAF per a alguns antihistamínics com la cetirizina, la loratadina i la olopatadina, però sense una clara rellevància terapèutica (60-64).

## Eficàcia

L’eficàcia clínica de la rupatadina s’ha estudiat en més de 3000 malalts amb rinitis al·lèrgica i amb urticària i ha quedat abastament demostrada en estudis clínics pivot internacionals quan s’ha comparat el fàrmac amb grups de malalts tractats amb placebo o amb d’altres antihistamínics de referència (20, 23, 59). L’ús terapèutic durant més de 13 anys després de la seva primera comercialització així ho confirma, com també la seva seguretat.

En aquest apartat no és el nostre objectiu fer una descripció d’aquests estudis i dels seus resultats que seria molt tediós per la gran quantitat de dades obtingudes en la demostració de l’eficàcia i seguretat

d'aquest medicament.

És més interessant analitzar si les investigacions “*in vitro*” i “*in vivo*” sobre l'acció anti-PAF de la rupatadina en el laboratori, tenen alguna conseqüència pràctica a nivell d'eficàcia terapèutica que permetin la seva diferenciació en comparació a la resta de antihistamínics que no han demostrat aquesta acció anti-PAF.

Aquest és un repte difícil doncs en la malaltia al·lèrgica la histamina, tot i que molt important, no és l'únic mediador responsable dels símptomes i de la patologia. N'hi ha molts d'altres involucrats, entre ells el PAF, i és per tant molt difícil poder esbrinar la importància relativa de cada un d'ells o destriar i descobrir subtipus de malalts o determinades malalties dins l'univers de l'al·lèrgia on un determinat mediador, com per exemple el PAF, tingui un paper clau o més rellevant que un altre.

Aquest ha estat i continua sent un objectiu en les investigacions actuals amb la rupatadina. Es a dir, poder demostrar de manera fefaent si aquest element diferenciador té realment alguna traducció pràctica en la eficàcia clínica. Estudis experimentals molt recents son favorables a aquesta hipòtesi a l'observar que aquest fàrmac inhibeix l'alliberament de mediadors proinflamatoris de cèl·lules mastocitàries humanes estimulades per PAF, mentre que antihistamínics  $H_1$  purs com la difenhidramina no l'inhibeixen. Aquest fet dotaria la rupatadina de propietats addicionals en el tractament de la inflamació al·lèrgica (65)

Resumirem a continuació alguns dels resultats recents obtinguts en la investigació de l'eficàcia clínica de la rupatadina que podrien suggerir aquest aspecte diferenciador:

- a) En un estudi recent de prova de concepte, aleatoritzat, creuat i doble cec, comparatiu amb placebo i levocetirizina, en malalts amb rinitis al·lèrgica, s'ha demostrat que la rupatadina, a diferència del placebo i del fàrmac comparador, és capaç de produir una reducció estadísticament significativa dels símptomes nasals totals induïts per la provocació nasal amb PAF. És la primera vegada que és demostra un efecte com aquest per a un antihistamínic i aquesta troballa ha estat també objecte d'una Tesi Doctoral a la Facultat de Medecina de la Universitat de Barcelona (66).
- b) Per primera vegada s'ha demostrat en un estudi clínic controlat que

un antihistamínic de segona generació com és la rupatadina ha estat capaç de controlar significativament els símptomes i millorar la qualitat de vida de malalts amb mastocitosi després d'un tractament de 4 setmanes a la dosi de 20 mg/dia (67). Aquesta és una malaltia rara, heterogènia, que afecta tant a nens com a adults amb manifestacions cutànies o sistèmiques degut a un increment patològic de mastòcits amb greus conseqüències en la qualitat de vida i fins i tot pot produir un xoc anafilàctic greu. No té un tractament establert i els antihistamínics de segona generació es donen de manera empírica sense estudis controlats que hagin demostrat la seva eficàcia i seguretat. Es important destacar que en aquesta malaltia s'ha observat que, a més a més de la histamina, el PAF també s'allibera en el procés d'activació mastocitària i s'ha suggerit que pot jugar un paper important en la hipotensió episòdica i l'enrogiment cutani d'aquests malalts (68).

- c) En un estudi aleatoritzat, controlat i doble cec en malalts amb rinitis al·lèrgica persistent es va demostrar que la rupatadina a la dosi de 10 mg/día és capaç de reduir de manera significativa respecte al grup placebo la variable principal del estudi (TSS: símptomes nasals totals) durant les 12 setmanes de tractament. Tant la rupatadina com la cetirizina varen demostrar una reducció significativa de la variable principal TSS respecte al placebo durant les primeres 8 setmanes de tractament, però només la rupatadina va demostrar un efecte significatiu durant les setmanes següents i fins a la setmana 12 de tractament (69). Cal recordar que el PAF és un mediador especialment involucrat en la reacció inflamatòria tardana de la rinitis al·lèrgica i per tant és raonable pensar que l'activitat anti-PAF de la rupatadina podria explicar, al menys en part, aquest diferent comportament respecte a la cetirizina quan ambdós fàrmacs s'han comparat en un tractament prolongat de 12 setmanes.

La investigació clínica continua en la actualitat amb l'objectiu de determinar si la activitat anti-PAF de la rupatadina permet concloure un avantatge terapèutic concret respecte als antihistamínics de segona generació emprats en la actualitat. Els tres exemples que hem esmentat abans suggereixen que efectivament l'acció anti-PAF d'aquest fàrmac pot ser una propietat addicional de la molècula amb conseqüències terapèutiques. Si els resultats obtinguts en malalts amb mastocitosi es confirmessin en una mostra més àmplia de subjectes, creiem que, al menys en aquesta patologia, l'ús de la rupatadina podria significar una avenç o avantatge clar respecte a les possibilitats terapèutiques actuals.

## **Presència Internacional**

Com ja hem dit, la investigació amb antagonistes duals de la histamina i el PAF es va iniciar l'any 1991 i l'any 1992 es va descobrir la rupatadina. La primera administració en humans d'aquest fàrmac va ser l'any 1995 i l'any 2003 es va comercialitzar per primera vegada a Espanya, Brasil i Grècia. Des de llavors fins ara s'ha comercialitzat en més de 50 països arreu del món. La seva expansió internacional continua i es preveu el seu registre i comercialització en un pròxim futur al Japó. Està registrat en tots els països de la Comunitat Europea i comercialitzat en la majoria d'ells així com en molts d'altres dels 5 continents. La rupatadina està inclosa i es recomana en les principals Guies Internacionals de Terapèutica Clínica.

Voldria en aquest punt fer un comentari sobre la investigació farmacològica en el nostre país en el camp de l'al·lèrgia. Tot i les dificultats del moment actual, la insuficiència de recursos per la R+D i les dificultats en la Indústria Farmacèutica Nacional amb recerca pròpia, és reconfortant i digne d'admiració la seva contribució al armamentari farmacològic internacional pel tractament d'aquesta malaltia amb la introducció de tres nous principis actius. Sobretot si ens comparem amb altres fàrmacs de poderoses multinacionals farmacèutiques.

Crec que val penar destacar que molts cops els nostres investigadors amb pocs mitjans i recursos i en un entorn gens favorable són capaços de conquerir fites importants de les que crec ens en podem sentir orgullosos i ens han d'esperonar a continuar sense defallir en aquest combat llarg i complexa de la recerca de nous fàrmacs en l'alleujament i cura de les malalties.

## **Consideracions finals**

En aquest discurs d'ingrés com a Acadèmic Numerari he triat el tema de l'Al·lèrgia i el seu tractament per dos motius .

En primer lloc, per la rellevància d'aquesta malaltia que l'hem concentrada bàsicament en la rinitis al·lèrgica doncs és la més prevalent i també pel seu impacte creixent tant a nivell social com econòmic i sobre la qualitat de vida dels malalts afectats.

En segon lloc, perquè bona part de la meua vida professional en la recerca farmacològica de nous medicaments l'he dedicada a aquest camp terapèutic,

i en el de la inflamació en general, amb l'objectiu de descobrir nous fàrmacs que puguin ser d'utilitat per als malalts. Aquest objectiu s'ha pogut assolir sortosament amb la rupatadina després de molts anys de recerca i gràcies a un equip excel·lent de professionals i amb la característica, per a mi molt allisonadora, que el seu descobriment va estar precedit i va ser en part la resultant d'una història prèvia de fracàs en la recerca d'antagonistes purs del PAF.

Igualment recordar que les Guies Terapèutiques de tractament actuals recomanen en general la utilització dels antihistamínics de **“segona generació”** com els medicaments d'elecció en comparació als de **“primera generació”**, degut als menors efectes secundaris tant a nivell del Sistema Nerviós Central com a nivell cardiovascular.

És interessant tenir en compte que els antihistamínics son en realitat agonistes inversos del receptor  $H_1$  de la histamina i no és per tant correcte des de un punt de vista estrictament farmacològic considerar-los com a antagonistes del receptor  $H_1$ .

És important també comentar que la investigació farmacològica en aquest camp no ha donat lloc durant els últims anys a uns avenços considerables i que l'arsenal terapèutic actual que hem revisat en aquest discurs només permet tractar els símptomes però no curar la malaltia. Les Guies d'Utilització Terapèutica actuals defineixen les propietats que hauria de tenir un antihistamínic ideal (42,46). Malauradament no disposem d'aquest fàrmac ideal i tampoc en aquests moment podem dir que disposem d'antihistamínics de **“tercera generació”** doncs seria necessari el descobriment de propietats noves que suposessin un avenç important en el tractament de la malaltia (70).

Recordo, en aquest sentit, que en converses amb dos dels principals líders d'opinió mundials en el camp de l'al·lèrgia, els professors Jean Bousquet (França) i Estelle Simons (Canadà), em comentaven que si es pogués arribar a demostrar d'una manera fefaent i sense controvèrsia que l'activitat anti-PAF es una propietat nova amb una incidència terapèutica definida i demostrada clínicament es podria arribar a introduir la classificació de **“tercera generació”** en aquells antihistamínics amb aquesta nova activitat. Aquest és un dels reptes actuals en les investigacions amb la rupatadina i seria el meu desig que això pogués arribar-se a demostrar en alguna de les patologies que abans ja he esmentat i en les que s'està investigant actualment.

Moltes gràcies a tothom





## REFERÈNCIES

- 1.- von Pirquet C. Allergie. Munch Med Woch 1906, 53:1457
- 2.- Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Clin Rev Allerg Immunol 1999, 17:387-399
- 3.- Wassermann SI. The allergist in the new millenium. J Allergy Clin Immunol 2000, 105:3-8
- 4.- Krombach JW, Kampe S, Keller CA et al Pharaoh Menes' death after an anphylactic reaction- the end of a mith. Allergy 2004, 59:1234-1240
- 5.- From Auckland Allergy Clínic-The History of Allergy 2007. [www.allergyclinic.co.nz/guides/39.html](http://www.allergyclinic.co.nz/guides/39.html)
- 6.- Bostock J . Case of a periodical affection of the eyes and the chest. Med Surg Trans London 1819; xiv: 437-446
- 7.- Blackley C.Experimental researches on the causes and nature of *Catharrus aestivus*. Lancet 1873; ii: 231-232
- 8.- Rojido GM. Cién años de anafiláxia. Alergol Immunol Clin 2001; 16:304-308
- 9.- Noon L. Prophylactic inoculation agains hay fever. Lancet 1911; i: 1572-1573
- 10.- Ishizaka KI, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1967; 99:1187-1198
- 11.- Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI position paper. Allergy 2000, 55:116-134
- 12.- Bauchau V , Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004, 24:758-764
- 13.- Brozek LJ, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J

Allergy Clin Immunol. 2010, 126(3): 466-476

- 14.- Wright AL, Holberg CJ, Martínez FD et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994, 94:895-901
- 15.- ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-1232
- 16.- Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997, 8:161-176
- 17.- Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH et al. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2000, 55:767-772
- 18.- Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H et al. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *Br Med J* 2005; 330:1186-1187
- 19.- Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S605-S609
- 20.- Mullol J. Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *Clinical et Experimental Allergy Reviews* 2012; 12:17-26
- 21.- Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000; 55(Suppl 64):7-16
- 22.- Quraishi SA, Davis MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc* 2004; 104 (Suppl 5):S7-15
- 23.- Mullol J, Bousquet J, Bachert C et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 87):5-28

- 24.- Ryan JJ, Huff TF. Biology of mast cells. In Middleton E, Adkinson NF Jr, Yunginger JW et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 6<sup>th</sup> ed. St. Louis C.V. Mosby, 2003
- 25.- Windaws A, Vogt W. Synthese des imidazolylethylamines. Ber Dtsch Chem Ges 1907; 3:3691-3695
- 26.- Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004;351:2203-17
- 27.- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1139-1150.
- 28.- Leurs R, Vischer HF, Wijtmans M et al. En route to new blockbuster antihistamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family. Trends Pharmacol Sci 2011; 32:250-257.
- 29.- Simons FER, Akdis CA. Histamine and H1-antihistamines. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW et al editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby (an affiliate of Elsevier Science); 2009. p.1517-1548.
- 30.- Benveniste J, Henson PM, Cochrane CHG. Leukocyte-dependent of histamine release from rabbit platelets. J. Exp Med 1972; 136:1357-1377
- 31.- Vadas P, Gold M, Perelman B et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med 2008; 358:28-35
- 32.- Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. Biochim Biophys Acta 2006; 1761:1359-1372
- 33.- Miwa M, Miyaka T, Yamanaka T et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. J. Clin. Invest. 1988; 82(6):1983-1991
- 34.- Shirasaki H, Seki N, Kikuchi M et al. Expression and localization of platelet-activating factor receptor in human nasal mucosa. Ann.

Allergy Asthma Immunol. 2005, 95:190-196

- 35.- Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet activating factor(PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy. *Recent Pat Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2008, 2(1):72-76
- 36.- Krause N, Giménez-Arnau A, Martínez-Escala E et al. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013; 68(2):256-268.
- 37.- Alfaro V. Role of histamine and platelet activating factor in allergic rhinitis. *J.Physiol. Biochem.* 2004, 60(2):101-112.
- 38.- Merlos M, Giral M, Balsa D et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 280:114-121.
- 39.- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-334
- 40.- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Suppl 86): 8-160
- 41.- Valero A, Ferrer M, Sastre J et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:359-365
- 42.- Valero A, Ferrer M, Baró E et al. Discrimination between moderate and severe disease may be used in patients with either treated or untreated allergic rhinitis. *Allergy* 2010; 65:1609-1613
- 43.- Navarro A, Valero A, Juliá B et al. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:233-8

- 44.- Castillo JA, Mullol J. Comorbidity of rhinitis and asthma in Spain. The RINAR study. Arch Bronconeumol 2008 ; 44:593-599
- 45.- Castillo JA, Molina J, Valero A et al. Prevalence and characteristics of rhinitis in asthmatic patients attending primary care in Spain (RINOSMAIR Study). Rhinology 2010; 48:35-40
- 46.- Bousquet J, Reid J, Van Weel C et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy 2008 ; 63 :990-996
- 47.- Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1 antihistamines : inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp All 2002; 32:489-498
- 48.- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel L et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105:168-173
- 49.- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaled NA et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006; 61:1086-1096
- 50.- Casale TB, Condemi J, Laforce C et al. Effect of omilazumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis : a randomized controlled trial. Jama 2001; 286: 2956-2967
- 51.- Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication in grass pollen allergic children. Allergy 2004; 59:973-979
- 52.- Alfaro V. Role of histamine and platelet activating factor in allergic rhinitis. J Physiol Biochem 2004, 60(2):101-112
- 53.- Kasperska-Zajac, A; Brzoza,Z; Rogala,B. Platelet activating factor(PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy. Recent Pat Inflamm. Allergy Drug Discov. 2008, 2(1):72-76
- 54.- Carceller E, Almansa C, Merlos M et al. (Pyridylcyanomethyl)

- piperazines as Orally Active Paf Antagonists. *J Med Chem* 1992; 35:4118-4134.
- 55.- Carceller E, Merlos M, Giral M et al. Synthesis and structure-activity relationships of 1-acyl-4-((2-methyl-3-pyridyl)cyanomethyl) piperazines as PAF antagonists. *J Med Chem* 1993; 36: 2984-2997.
- 56.- Piwinski JJ, Jesse KW, Green MJ et al. Dual Antagonists of Platelet Activating Factor and Histamine. Identification of Structural Requirements for Dual Activity of N-Acyl-4-(5,6-dihydro-11-H-benzo[5.6]cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-ylidene) piperidines. *J Med Chem* 1991; 34:457-461.
- 57.- Wong JK, Piwinski JJ, Green MJ et al. Dual Antagonists of Platelet Activating Factor and Histamine. 2. Pyridine Ring Substitution of N-Acetyl-4(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-ylidene)piperidines. *Bioorg Med Chem Lett*. 1993; 3:1073-1078
- 58.- Carceller E, Merlos M, Giral M et al. [(3-Pyridylalkyl) Piperidylidene]benzocycloheptapyridine Derivatives as Dual Antagonists of PAF and Histamine. *J Med Chem* 1994; 37:2697-2703
- 59.- Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine. A review of its use in the Management of allergic disorders. *Drugs* 2007; 67 (3):457-474
- 60.- Juhlin L, Rihoux JP. Effect of cetirizine on cutaneous reactions to PAF, kallikrein and serum in patients with chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70:151-153
- 61.- Rihoux JP, Fadel R, Juhlin L. Platelet-Activating Factor- induced immediate and late cutaneous reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94:299-300
- 62.- Townley RG, Okada Ch. Use of cetirizine to investigate non-H1 effects of second generation antihistamines. *Ann of Allergy* 1992; 68:190-196
- 63.- Juhlin L, Pihl-Lundin I. Effects of antihistamines on cutaneous reactions and influx of eosinophils after local injection of PAF,

- kallikrein, compound 48/80 and histamine in patients with chronic urticaria and healthy subjects. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992; 72:197-200
- 64.- Ohmori K, Hayashi K, Kaise T et al. Pharmacological, Pharmacokinetics and Clinical Properties of Olopatadine Hydrochloride, a New Antiallergic Drug. *Jpn J Phatmacol* 2002; 88: 379-397
- 65.- Alevizos M, Karagkouni A, Vasiadi M et al. Rupatadine inhibits inflammatory mediator release from human laboratory of allergic diseases 2 cultured mast cells stimulated by platelet-activating-factor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013 Dec; 111(6):542-547
- 66.- Muñoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I et al. Evaluation of nasal symptoms induced by Platelet Activating Factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects, pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2013; 9:43
- 67.- Siebenhaar F, Förstsch A, Krause K et al. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013; 68:949-952
- 68.- Macpherson JL, Kemp A, Rogers M et al. Ocurrence of platelet-activating factor and an endogenous inhibitor of platelet aggtregation in diffuse cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Immunol* 1989; 77:391-396
- 69.- Fantin S, Maspero J, Bisbal C et al. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63:924-931
- 70.- Holgate S, Canonica G, Simons F et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1305-1324





DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Domènech Berrozpe**



**Excel·lentíssim Sr. President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics**  
**Distingides autoritats acadèmiques i professionals**  
**Senyores i Senyors**

És per a mi un honor de contestar el discurs d'entrada del Dr. García Rafanell com a Acadèmic Numerari.

És un honor per la deferència que ha tingut la prestigiosa Institució com és la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya d'haver-me encarregat la resposta al discurs del Dr. García Rafanell, amb qui m'uneix una amistat que s'ha consolidat en compartir els mateixos interessos científics. La Secció sisena, Ciències Farmacològiques, inclou diferents temàtiques de la ciència, però majoritàriament, temes de farmacocinètica i farmacologia. Si s'admet que la Farmacocinètica és la ciència que estudia què li ocorre al fàrmac quan ingressa a l'organisme i la Farmacologia que tracta de la resposta de l'organisme quan se li administra un fàrmac, la simbiosi entre aquestes dues ciències tenen el mateix objectiu: obtenir medicaments segurs i eficaços. A més d'altres consideracions, aquest comentari és el llaç d'unió de la meva amistat amb el nou Acadèmic Numerari Dr. García Rafanell.

El Dr. García Rafanell és químic, però la seva trajectòria professional li ha permès ser un gran expert en el camp de la farmacologia aplicada al medicaments, com ja es va posar de manifest en el seu discurs d'entrada com a Acadèmic Corresponent, el qual va versar sobre "Les plaquetes i la seva patologia trombòtica" l'any 2009. El Dr. García Rafanell es va llicenciar en Ciències Químiques a la Facultat de Ciències de la Universitat de Barcelona amb la qualificació d'"Excel·lent" l'any 1970.

L'any 1974, va obtenir el grau de Doctor per la Universitat de Barcelona en l'especialitat de Bioquímica amb la qualificació d'Excel·lent "cum laude".

Va exercir de professor a la Càtedra de Bioquímica de la Facultat de Ciències Químiques de la Universitat de Barcelona entre 1970 i 1973.

A partir d'aquesta data, el Dr. García Rafanell va abordar el repte de portar a la pràctica els seus coneixements farmacològics. Aquest repte va ser de gran dificultat com vaig tenir ocasió de comprovar després de fer el curs de Farmacòleg Professional amb el Dr. García Valdecasas. Però per al Dr. García Rafanell, la dificultat en la vida és prendre's molt de debò durant molt temps seguit la mateixa idea. Per aquest motiu va portar a la pràctica els seus coneixements en farmacologia en els prestigiosos Laboratoris Uriach.

En els Laboratoris Uriach, cronològicament, des de 1973 a 1976, va ser tècnic farmacòleg en el Departament de Farmacologia. L'any 1976 va treballar com a Cap del Departament de Farmacologia fins l'any 1996. A partir d'aquesta data fins a l'any 2001, va exercir com a sotsdirector de R+D i, posteriorment, Director Científic de R+D fins a l'any 2006. Des de l'any 2006 fins a desembre de 2013, data de la seva jubilació, va ser Director de l'Àrea Mèdica d'Uriach-Pharma. El Dr. García Rafanell té 29 patents registrades de molècules amb activitat farmacològica potencial. Ha publicat uns 100 treballs científics en revistes nacionals i internacionals, a més de presentar un gran nombre de Comunicacions en Congressos de caràcter nacional i internacional, i pronunciar nombroses conferències sobre temes relacionats amb el medicament.

És soci fundador i soci de l'Associació Espanyola de Farmacologia fins al 2012. Soci fundador de la C.I.P.C.A.L. (Comitè Interassociatiu de les Ciències de l'Animal de Laboratori). Soci de l'Associació de Químics d'Espanya. Vocal de la Secció Química del Col·legi de Químics de Barcelona, de 1984 a 1988. Membre de la Junta Directiva de la Societat Espanyola de Trombosi i Hemostàsia, de 1983 a 1988. Membre associat de "Quality Group" el 1990. Soci de la Societat Espanyola de Garantia de Qualitat de Recerca Biològica el 1991. Membre de la Junta Directiva de la Societat Espanyola de Química Terapèutica de 1995 a 1999. Vicepresident del Comitè Organitzador del 27è Congrés de la Societat Espanyola de Farmacologia el 2005. Col·laborador de les revistes "Drug of the Future" i "Annual Data Report". Aquest extens currículum és un reflex fidel de la gran vàlua com a científic del Dr. García Rafanell.

Crec que en el temps reglamentari limitat que disposa el nou acadèmic per exposar el seu discurs d'entrada com a Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, ha sabut condensar pràcticament tota una vida dedicada a la recerca de fàrmacs que podrien ser emprats en terapèutica. Aquesta és una labor àrdua que requereix conei-

xements amplis en el camp de la farmàcia i que el Dr. García Rafanell ha pogut dur a terme gràcies a la gran preparació científica que posseeix en totes les facetes del medicament.

A continuació, passo a comentar breument el discurs pronunciat pel Dr. García Rafanell. Del seu discurs destaca l'enfocament general que ha sabut donar a les seves recerques, la seva evolució històrica, les característiques metodològiques seguides en el descobriment de noves molècules amb activitat farmacològica i els procediments emprats per a la seva correcta avaluació.

És molt important destacar en el seu discurs, el fet que el Dr. García Rafanell ha participat en el descobriment, desenvolupament i posterior comercialització com a farmacòleg o com a Sotsdirector o Director de R+D o com a Director Mèdic dels Laboratoris Uriach, de les molècules següents:

**Glisentida** (Antidiabètic oral), l'any 1974, comercialitzada actualment a Espanya.

**Brovanexina** (Mucolític), l'any 1975, comercialitzada actualment a Espanya.

**Fosfosal** (Analgèsic), l'any 1984, actualment no està comercialitzat.

**Flutrimazol** (Antifúngic tòpic), l'any 1995 comercialitzat actualment en 11 països.

Dins del marc investigador del Dr. García Rafanell, cal ressaltar, en el seu discurs, el descobriment i desenvolupament del **triflusal**, l'any 1981, antiagregant plaquetari per al tractament de la patologia trombòtica que va comportar 35 anys de recerca i que és present en 30 països.

És notori els anys que el Dr. García Rafanell ha dedicat al tractament de l'al·lèrgia. En el seu discurs ha comentat amb profunditat el paper de la histamina i d'altres substàncies com a mediadors de les patologies al·lèrgiques, i també la importància que tenen els mastòcits en aquest tipus de malalties.

En el transcurs dels anys d'investigació com ha comentat el Dr. García Rafanell, també sorgeixen fracassos en els treballs de recerca donant lloc a molècules que no poden utilitzar-se en clínica.

No obstant això, independentment dels fracassos que puguin aparèixer, la veritable història d'un investigador com el Dr. García Rafanell no consisteix en allò que ha fet sinó el que ha volgut fer i, per aquest motiu, juntament amb el seu equip, sempre ha continuat investigant.

Cal comentar que l'experiència és una observació provocada amb la finalitat de fer néixer una idea. Aquest concepte és aplicable al Dr. García Rafanell, el qual inspirat en la idea que si un fàrmac pot actuar sobre més d'un receptor, s'aconsegueix una major eficàcia clínica.

Les recerques en aquesta línia van portar al descobriment d'un fàrmac, potser el més rellevant dins del treball investigador del Dr. García Rafanell i el seu equip: la rupatadina. La **rupatadina** és un fàrmac **d'activitat dual**: anti  $H_1$  i anti PAF, és una molècula híbrida entre l'estructura de la loratadina i una molècula antagonista del PAF, i el seu descobriment omple la idea inicial d'una recerca iniciada pel Dr. García Rafanell.

Amb aquesta troballa es demostra, una vegada més, la gran capacitat investigadora del Dr. García Rafanell, confirmada pel fet que la rupatadina s'ha comercialitzat en més de 50 països. També cal remarcar que la rupatadina es troba inclosa i es recomana en les principals Guies Internacionals de Terapèutica Clínica.

El nomenament del Dr. García Rafanell com a Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, redundarà en un impuls molt positiu per l'aportació dels seus coneixements a la Secció sisena i per extensió, a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Com actuar és una acció contínua, atès el caràcter científic i la humanitat del Dr. García Rafanell, estic convençut que serà un successor digne de l'Excel·lentíssim Dr. Jacint Corbella Corbella i, per això, enriquirà encara més el prestigi de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Després de complir amb el requisit estatutari de la lectura del seu discurs d'entrada com a Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, sol·licito que l'Excel·lentíssim Sr. President atorgui al Dr. García Rafanell el Diploma acreditatiu i li imposi la medalla d'Acadèmic numerari, com a atributs a la seva nova condició.

Moltes gràcies per la seva atenció.



