
INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL Y CLÍNICA. AVANCES EN EL TRATAMIENTO

Para poder tratar una enfermedad es preciso entender que es lo que falla. Entender la avería es indispensable para una reparación eficaz. Es por eso, que la investigación científica y médica –que busca entender—precede a los avances en los tratamientos. Este es el principio que guía los avances en medicina y que se aplica a la PQRAD.

Hace 30 años, en 1985, ignorábamos casi todos los mecanismos de la PQRAD y en una generación se han hecho avances muy importantes. Pero todavía estamos muy lejos de comprender el conjunto de sus mecanismos, que son como un gigantesco puzzle, del que se han resuelto algunas partes.

Tras muchos años con numerosos trabajos dedicados a las poliquistinas 1 y 2, el rol de la proteína glucosidasa II alfa, codificada por el gen GANAB (descubierto en 2016), comienza a plantearse.

Este capítulo explica algunos de los progresos que se han logrado, particularmente aquellos que dan base a los tratamientos que se están investigando para la PQRAD. Los ensayos terapéuticos que tratan de frenar el crecimiento de los quistes han comenzado realmente durante 2007 y los primeros resultados tangibles aparecieron en 2012.

Hay una esperanza, aunque el camino por recorrer es todavía largo.

Recordemos algunos datos observados en la PQRAD:

- En los túbulos de un 10% de las nefronas se desarrollan uno o más quistes en una edad temprana.
- El crecimiento de los quistes es lento y a lo largo de toda la vida.
- Estos quistes se desarrollan en la pared no rectilínea del túbulo.
- A partir de cierto tamaño, el quiste pierde habitualmente su conexión con el túbulo donde se generó.

¿Cómo se forman los quistes?

COMPRENDER MEJOR, PARA TRATAR MEJOR

Los quistes son los responsables del aumento de tamaño de los riñones a lo largo de la vida, y de las complicaciones renales de la PQRAD, incluidas la hipertensión arterial y la insuficiencia renal.

Comprender el mecanismo de la formación y crecimiento de los quistes ha de servir para evitar o limitar su crecimiento y, en consecuencia, las complicaciones asociadas.

¿CÓMO EXPLICAR QUE LOS QUISTES SOLO SE DESARROLLAN A PARTIR DE UNAS POCAS NEFRONAS?

Como todas las otras células del cuerpo, las células que recubren los quistes tienen una mutación germinal del gen *PKD1*, *PKD2* o *GANAB*, heredado de uno de los padres.

Por sí sola, esta mutación germinal, incluso si es severa (provocando la ausencia de fabricación de policistina 1 o policistina 2), no es suficiente para explicar la formación de un quiste. De hecho, se ha demostrado que con un 50% de policistina intacta (la que se hereda del otro padre) es suficiente para asegurar el funcionamiento celular normal.

Y, sin embargo, del 1 al 10% de las nefronas serán el soporte de un quiste en los pacientes. ¿Cuál es el hecho necesario para desencadenar la cistogénesis? ¿Por qué la cistogénesis afecta solo a unas pocas nefronas, cuando todas las células tienen una mutación germinal? ¿Por qué aparecen de forma escalonada a lo largo de la vida?

Diversos equipos de investigadores han dado varias explicaciones, en particular la «teoría del segundo golpe» (o «*two-hit theory*»).

El primer golpe genético

Como se ha observado en algunos cánceres, en algunas células tubulares habría una segunda mutación (una mutación somática) que afecta al alelo normal de la PQRAD heredado del progenitor no afectado.

La relativa inestabilidad de estos genes (especialmente el gen *PKD1*) y la exposición particular del riñón y el hígado a «mutágenos» explicaría la concentración de quistes en estos dos órganos.

La desaparición completa de la policistina funcional, consecuencia de esta doble mutación, transformará profundamente la célula:

- se multiplica rápidamente, de ahí el nacimiento de un divertículo que generará el quiste,

- se desarrollará en un eje que no es el correcto (ver párrafo *La polaridad planar*. Pág. 112).

Después, el quiste se llenará gradualmente de líquido.

A estas anomalías les seguirán lesiones inflamatorias y cicatrices alrededor del quiste.

Sin embargo, no se ha encontrado una mutación somática adicional en todos los quistes de los pacientes.

¿Puede el segundo golpe ser de origen no genético?

Los estudios en modelos animales (ratones) han demostrado que, con una producción de policistina por debajo del 40% de la normal, se inician cambios que llevarán progresivamente a la formación y posterior crecimiento de un quiste.

Otros acontecimientos, no necesariamente una mutación somática, podrían disminuir el nivel de policistina funcional por debajo del nivel crítico.

Este segundo golpe «no genético» podría deberse a una agresión celular:

- causada por una inflamación o una isquemia;
- o resultante de la propagación gradual, a partir de un quiste ya existente, de factores de proliferación y secreción que confieran a las células tubulares vecinas el carácter de célula quística.

La diversidad de mecanismos en un mismo individuo explicaría la heterogeneidad de los quistes de un riñón a otro y de una zona del riñón a otra, y el fenómeno de la propagación por zonas y su agrupación ocasional en racimos.

Excepción a la teoría del segundo golpe

Sin duda, la teoría del segundo golpe no interviene en las formas infantiles severas en las que se ha observado:

- una mutación, que proviene del progenitor con la PQRAD,
- y otra variante, procedente del progenitor no afectado, a quien no le ha generado ni un quiste, menos severa.

Pero juntas, reducen la “dosis” de policistina a una tasa inferior al 40%.

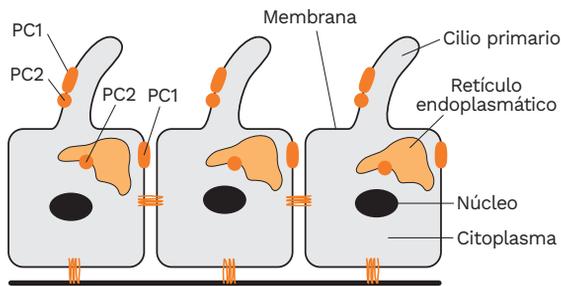
¿Cómo se forma un quiste?

UNA ESTRUCTURA SINGULAR, EL CILIO PRIMARIO

Los genes *PKD1* y *PKD2* codifican para dos proteínas, la policistina 1 y la policistina 2 respectivamente.

Acabada su fabricación, ambas proteínas tratan de situarse en la membrana de la célula. Su inserción en la membrana no es al azar, se sitúa en lugares muy precisos aunque variados.

Las policistinas 1 y 2 se localizan de forma preferente en un lugar muy particular de las células tubulares, en el cilio primario¹. Se trata de un tipo de excrecencia, una antena que surge de la membrana de la célula y que se parece a un pelo. Estos cilios, presentes en la superficie de cada célula del túbulo, están en contacto directo con la orina.



Localización de las policistinas en las células tubulares. La policistina 1 (PC1) y la policistina 2 (PC2) están presentes en la superficie del cilio primario. La policistina 1 también está en los lugares de unión entre las células tubulares. La policistina 2 también se encuentra en la membrana de una estructura denominada retículo endoplasmático que sirve de depósito para el calcio.

Los primeros datos sobre la proteína Glucosidasa II alfa, codificada por el gen *GANAB*, indican que juega un papel en la maduración y localización ciliar de las policistinas.

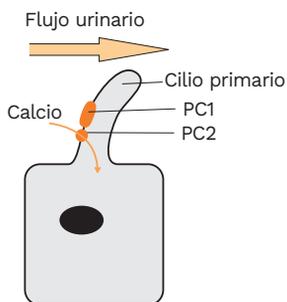
¹ La primera década del siglo XXI ha estado marcada por la entrada de este nuevo actor en la comprensión de los mecanismos de formación de los quistes renales. Los cilios primarios son estructuras celulares conocidas hace más de 100 años del que se creía que era un vestigio sin función.

Dos observaciones

- En este cilio primario también se localizan otras proteínas implicadas en enfermedades renales quísticas diferentes de la PQRAD.
- Los cilios primarios también están presentes en la superficie de los colangiocitos, las células hepáticas que recubren los canales biliares en contacto con la bilis.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LAS POLIQUISTINAS EN EL CILIO PRIMARIO?

Algunos estudios experimentales sugieren que su función sería la de transformar una señal mecánica, es decir, transforma el movimiento de la orina por el conducto, detectado por la ondulación del cilio, en una señal bioquímica, un flujo de calcio que se transmite al núcleo de la célula.



La policistina 2 es un poro que puede dejar pasar el calcio. La policistina 1 es sensible al flujo de orina que pasa por el túbulo y trasmite una señal a la policistina 2 que deja entrar el calcio en la célula.

UNA PRIMERA HIPÓTESIS: LA INTERRUPCIÓN DE SEÑAL

La primera hipótesis que propuso una explicación de los quistes fue la de la teoría de la «interrupción de señal»:

- En una situación normal la orina circula; el cilio primario trasmite, vía las policistinas, una «corriente de calcio» al núcleo de la célula; la célula «tranquilizada» por esta señal cálcica permanece inactiva.
- En el caso de la PQRAD, ya que la tasa de policistina baja por debajo del 40%, la célula tubular se transforma: tiende a reproducirse más, perdiendo su relación habitual con las células vecinas.

UNA HIPÓTESIS MÁS RECIENTE: LA POLARIDAD PLANAR

Recientemente se ha planteado la hipótesis de la polaridad planar.

- Durante el desarrollo normal del riñón, la orientación del cilio primario que está curvado en el sentido de la circulación de la orina, podría indicar a las células el eje² por el cual deberían dividirse, es decir, la dirección del tubo renal.
- En el caso de la poliquistosis, un defecto en la inclinación del cilio primario (debido a una anomalía en las policistinas) podría «confundir» a las células, haciendo que se dividan de una forma desordenada, siguiendo ejes diferentes, conduciendo a la formación del quiste.

Con independencia de cuál sea la señal inicial que provenga del cilio, el desciframiento de las vías que van de la mutación del gen al nacimiento y origen de los quistes está permitiendo concebir nuevos tratamientos que «corten» estas vías.

Un objetivo directo de tratamiento: la «terapia ciliar»

Las dos teorías antes expuestas destacan la importancia del cilio primario. Es tentador pensar que, en un futuro lejano, la terapia génica permitirá restablecer en la superficie de los cilios primarios una «actividad de las poliquistinas» suficiente. Esta vía de investigación, simple y «directa», es por ahora futurista, ya que la mayoría de los equipos de investigación se dedican a los objetivos indirectos.

Los objetivos de tratamiento «indirecto»

Si bien la causa de la PQRAD, la mutación de los genes *PKD1* y *PKD2*, no es tratable, sus consecuencias sí pueden serlo. Se sabe, por ejemplo, que en respuesta a las anomalías en la función de las poliquistinas, las células del túbulo tienen tendencia a multiplicarse. Proliferan mucho más que las células no afectadas. Esta proliferación necesita una maquinaria compleja dentro de la célula. Una cascada de interacciones entre proteínas al que se le da el nombre de «vías de señalización». Estas vías de señalización han sido descritas en células aisladas (in vitro), posteriormente, se han probado medicamentos en animales que se oponen al proceso, y, finalmente, algunos de esos medicamentos están actualmente en fase de estudio clínico en humanos.

2 La división celular permite obtener dos células a partir de una. Es un proceso capital. Es muy importante que la división celular se realice de una forma ordenada, tanto a nivel celular como al nivel del órgano. Para que el túbulo renal conserve su arquitectura, es indispensable que las células se dividan todas siguiendo el mismo eje, de adelante hacia atrás, por ejemplo. Si una célula comienza a dividirse siguiendo otro eje, de derecha hacia izquierda, por ejemplo, esto entrañará una «debilidad» en el túbulo, responsable de la aparición de un quiste.

Fase in vitro

Varios equipos de investigación han averiguado que ciertas vías de señalización funcionan de forma excesiva dentro de las células que forman la pared del quiste.

En animales

Tras más de 30 años tratando de entender los mecanismos de la PQRAD, se han desarrollado modelos animales de poliquistosis renal. Estos modelos han sido seleccionados cuidadosamente por su parecido con la enfermedad humana. Desde el comienzo de la década del 2000 se ha observado que en los animales (ratas y ratones) afectados por la poliquistosis renal, las sustancias que bloquean las vías de señalización impiden la formación y el crecimiento de los quistes.

En humanos

Pasar de la rata o del ratón al hombre no es siempre un avance. El éxito limitado en humanos, o el fracaso, de tratamientos completamente efectivos en animales de laboratorio, se debe a varias razones:

- el tipo de enfermedad quística: existe una amplia variedad de modelos animales de enfermedad poliquística, ninguno de los cuales es la copia perfecta de la PQRAD;
- el momento de inicio del tratamiento, a menudo mucho más tardío en los humanos;
- la dosis utilizada por kilogramo de peso, a menudo más baja en humanos.

Expuestas estas reservas, los resultados alentadores obtenidos en laboratorio permitieron en 2007 comenzar los ensayos clínicos para probar en humanos la eficacia y tolerancia de tres tipos de productos activos en animales.

Después de los ensayos de fase I y II, se realizaron ensayos de fase III³ que fueron publicados a partir de 2010. Los ensayos en fase III en el desarrollo de un medicamento nuevo tienen por objetivo demostrar que el fármaco es más eficaz que el placebo. La comparación se hace «a doble ciego», ni el paciente ni el médico saben si el producto suministrado es el medicamento o el placebo (se determina por sorteo al inicio del estudio) (Ver anexos).

¿Qué se compara en la PQRAD?

Se evalúa básicamente el volumen renal y la evolución de la función renal a lo largo de todo el ensayo terapéutico.

3 No se puede iniciar un ensayo terapéutico sin la aprobación de la autoridad competente del país o países donde se lleve a cabo.

¿Cómo se evalúan los resultados?

Se declarará el ensayo positivo si los medicamentos reducen o bloquean el crecimiento de los quistes y, por tanto, el crecimiento del volumen renal y/o hepático, y estabilizan la función renal. Disponemos ahora de resultados obtenidos con tres tipos diferentes de medicamentos.

LOS INHIBIDORES DE MTOR⁴

La mTOR es una proteína presente en el interior de la célula que tiene una gran importancia, ya que si está activa favorece el crecimiento y la división celular.

Normalmente

La actividad de mTOR está perfectamente regulada por el organismo. Parte de este control lo efectúan las policistinas. Si estas (y/o la actividad del cilio primario) funcionan correctamente, no se detecta actividad mTOR en las células de los túbulos renales.

EN LA PQRAD

Por el contrario, mTOR está anormalmente activo en estas mismas células. Esta constatación ha sugerido la idea de buscar sustancias que inhiban su acción, como el sirolimus o el everolimus⁵. En los modelos animales afectados por la poliquistosis, se demostró que las moléculas que disminuyen (inhiben) la acción del mTOR eran capaces de frenar el crecimiento de los quistes y de prevenir la aparición de la insuficiencia renal.

Resultado de los ensayos sirolimus y everolimus

Estos son los resultados de los dos ensayos principales, publicados en 2010:

- 100 pacientes con la función renal preservada que recibieron o bien una pequeña dosis de sirolimus⁶ (2 miligramos por día), o un placebo: el crecimiento del volumen renal no se ralentizó en los pacientes que recibieron tratamiento durante 18 meses.
- 433 pacientes con una función renal por debajo de lo normal o moderadamente deficitaria, que recibieron la dosis de everolimus⁷ habitual en los trasplantes, o bien un placebo: el crecimiento del volumen renal se ralentizó ligeramente al cabo de un año entre los pacientes que recibieron el tratamiento: pero no difirió del grupo de control al cabo de dos años, sin ralentizarse el declive de la función renal. Se observó también que un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos secundarios (aftas, edemas, infecciones).

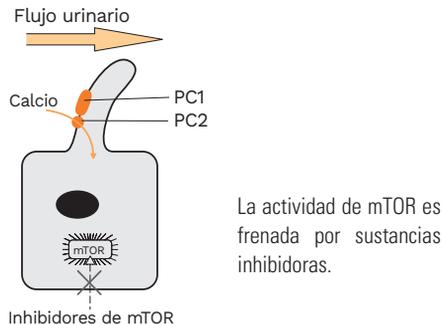
4 mTOR: abreviatura de mamalian target of rapamicine, es decir diana de la rapamicina en los mamíferos.

5 Son utilizados en trasplantes de órganos por su efecto inmunosupresor y en algunos cánceres para combatir la proliferación celular.

6 Rapamune®

7 Certican®

- Estos resultados decepcionantes pudieron deberse a:
- Que para el primer ensayo la dosis de *sirolimus* fue muy débil; pero en el segundo una dosis más elevada generó efectos secundarios.
- Que para el segundo ensayo, el estadio de la afectación renal estaba muy avanzado. Esta vía de investigación no se ha abandonado: se ha orientado hacia medicamentos análogos, los «rapalogos», más activos para el riñón y menos en otros órganos.



2. LOS INHIBIDORES DEL AMP CÍCLICO

Varios investigadores han señalado que a lo largo de la poliquistosis las células del túbulo renal acumulan el AMP cíclico. Se trata de un mensajero (un intermediario entre la entrada de calcio y la activación de la multiplicación de las células que limitan el quiste) que estimula la vía de señalización en cuestión.

¿Se podría tratar la poliquistosis reduciendo la concentración del AMP cíclico en las células tubulares del riñón?

Para disminuir el contenido en AMP cíclico se puede actuar de diferentes formas, ya sea estimulando los receptores de la somatostatina (estos son los «agonistas»), o bloqueando los receptores de la vasopresina (estos son los «antagonistas»).

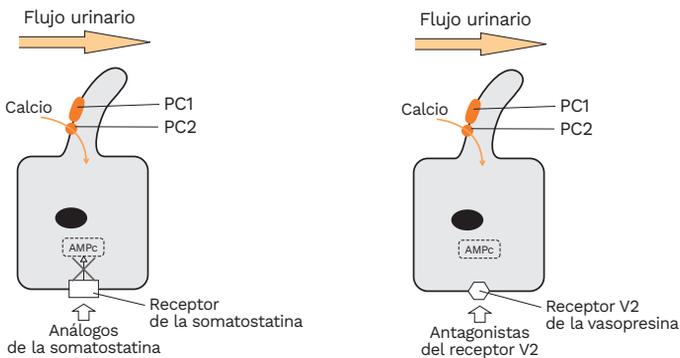
La somatostatina y la vasopresina son dos hormonas que circulan por la sangre y se fijan sobre receptores. Un receptor es como un cerrojo localizado en la membrana de la célula, que reconoce específicamente una hormona. Fijándose como una llave en una cerradura, la hormona modifica el comportamiento de la célula actuando sobre una vía de señalización intracelular.

- Sabiendo que la somatostatina frena la producción del AMP cíclico, se deduce que estimulándola se frenará esta producción.
- Por contra, si la vasopresina estimula la producción del AMP cíclico, se deduce que deteniéndola también se frenará esta producción.

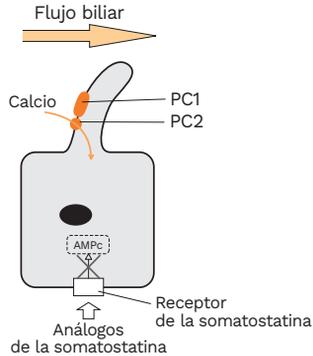
En ambas situaciones, la información transmitida por la acción sobre el receptor supone una reducción de la cantidad de AMP cíclico dentro de la célula. Los análogos de la somatostatina y los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina han sido probados con éxito en los modelos experimentales de poliquistosis renal.

Algunas precisiones

- Los receptores V2 de la vasopresina solo están activos en las células renales provistas de receptor V2. Por tanto, un inhibidor de estos receptores (el tolvaptán) tan solo es eficaz en los quistes renales.
- El receptor de la somatostatina está presente y activo en las células renales y hepáticas. El producto que las estimula, un análogo de la somatostatina, lanreotide u octreotide[®], es tanto o más eficaz en los quistes hepáticos que en los renales.



En las células de los túbulos del riñón, la acumulación de AMP cíclico (AMPc) se puede frenar, ya sea mediante los análogos de la somatostatina (dibujo de la izquierda) o por los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina (dibujo de la derecha).



En los colangiocitos, la acumulación de AMP cíclico se frena mediante los análogos de la somatostatina.

Resultados del ensayo Tolvaptan (TEMPO)

Este fue un ensayo clínico a gran escala en relación a un antagonista del receptor de vasopresina V₂, el Tolvaptan.

Más de 1400 pacientes, de 18 a 50 años de edad, con la función renal preservada y un volumen renal total superior a 750 mililitros, participaron en este ensayo durante 3 años.

El resultado principal es el siguiente: en comparación con el placebo, el Tolvaptan:

- retrasa el crecimiento del volumen renal en un 48% (+ 2,8% en un año, contra + 5,5% si se usa el placebo);
- reduce ligeramente el declive de la función renal en un 26%.

Sin ser tan espectacular como en modelos animales, este resultado es alentador. Si la eficacia del fármaco se mantiene a lo largo del tiempo, se ha calculado que, si se toma diariamente durante 20 años, permitiría retrasar la edad de entrada en terapia renal sustitutiva en más de 6 años.

Otros beneficios de Tolvaptan

Junto con la ralentización del crecimiento de los riñones, los pacientes tienen menos episodios de hematuria y dolor renal agudo.

Pero su mayor desventaja

Este medicamento, por su naturaleza, evita que la vasopresina ejerza su función fisiológica de concentrar la orina. Provoca un gran aumento en el flujo de la

orina, que puede alcanzar de 3 a 6 litros por día, con una sensación de sed y un aumento en la frecuencia de micción.

Este inconveniente hace abandonar el tratamiento a un 20% de los pacientes.

Toxicidad

El Tolvaptan causa, en algunos pacientes, una hepatitis farmacológica que ha justificado la interrupción definitiva del tratamiento en un 1 a 2% de las personas tratadas. Es necesario el control exhaustivo de pruebas hepáticas una vez al mes durante 18 meses.

Actualmente

El Tolvaptan ya ha sido aprobado en Japón, Canadá, Corea del Sur, Gran Bretaña, Suiza y otros países. Su uso está restringido a pacientes adultos con una tasa de filtración glomerular superior a 30 ml/min/1,73m², riñones aumentados de tamaño, signos de disminución rápida de la función renal y/o manifestaciones clínicas (dolor, infecciones intraquísticas, hematuria macroscópica).

La dosis se divide en dos tomas al día, una por la mañana y la segunda 8 horas después. Inicialmente se prescriben dosis bajas y su aumento es progresivo según la tolerancia. El paciente debe ser consciente de la importancia de beber regularmente y de manera suficiente, lo que requiere un acceso fácil al agua (que nunca debe descuidarse, por ejemplo, en los viajes). El tratamiento se detendrá o disminuirá en caso de deshidratación. Los diuréticos, habitualmente prescritos previamente para tratar la hipertensión, deben suspenderse y reemplazarse por otra clase de fármacos antihipertensivos.

Se han de tomar algunas precauciones dietéticas: poca sal y poca proteína.

El medicamento debe interrumpirse en caso de deseo de embarazo, por lo que es necesaria la utilización de métodos contraceptivos.

Resultados de los ensayos con análogos de la somatostatina

Los ensayos iniciales se realizaron, con un cierto éxito, en poliquistosis hepáticas severas, pero el resultado de un ensayo a mayor escala publicado a finales del 2018 ha resultado negativo.

Este es un resumen de los resultados publicados hasta 2015

PARA LA POLIQUISTOSIS HEPÁTICA GRAVE

En 30 pacientes con una poliquistosis hepática importante que recibieron lanreotide y en otros 30 pacientes que recibieron octreotide: el volumen del hígado

disminuyó, en promedio, de un 4 a un 5% después de un año (mientras continuaba creciendo en el grupo de control) y luego se estabilizó, con un seguimiento actual de 4 a 5 años.

Este tratamiento, que se administra mediante inyección intramuscular mensual profunda, a veces dolorosa, también causa flatulencia y diarrea. Debería reservarse a centros que tengan experiencia en el tratamiento quirúrgico de grandes hígados quísticos (ver capítulo *La afectación de otros órganos a parte de los riñones*. Pág. 58).

Un pequeño ensayo que comparaba el uso del lanreotide solo con el uso conjunto del lanreotide y el everolimus no mostró ninguna ventaja de esta combinación para el control del volumen hepático.

EN LA POLIQUISTOSIS RENAL

En 37 pacientes que recibieron octreotide durante 3 años, el crecimiento del volumen renal se ralentizó, en promedio, en un 50%, comparable con el Tolvaptan. El efecto es más claro (como para el Tolvaptan) durante el primer año de tratamiento. El efecto sobre la función renal aparece más allá del primer año, con una disminución del declive de la función renal del entorno del 50%.

El ensayo *Dipak* mostró resultados negativos por lo que de momento no se considera un fármaco efectivo en la PQRAD.

Perspectivas

Los ensayos clínicos aportan esperanzas. Hay que recordar que es obligatoria la notificación de todo ensayo en humanos susceptible de implicación clínica posterior. El número de pacientes y de centros de investigación que intervienen está definido y regulado previamente. Los detalles de los ensayos declarados en la PQRAD y su estado de avance están disponibles en la página web <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADPKD>.

¿CON QUÉ QUEDARSE DE ESTAS PRIMERAS PRUEBAS?

Está claro que los primeros tratamientos médicos, surgidos de los ensayos clínicos que hemos resumido, dan resultados alentadores, pero sin embargo son escasos, debido, por un lado, a su limitada eficacia y, por otro, a la frecuencia y molestias que ocasionan sus efectos secundarios.

Este último punto es importante cuando se trata de individuos jóvenes, sanos por lo demás, con la perspectiva de un tratamiento en principio de por vida.

Su costo es también bastante alto.

El aspecto más positivo de todo ello es que, indudablemente, se ha dado un paso decisivo en la dirección correcta, ya que, por primera vez, es posible influir en el curso de la enfermedad quística.

NUEVAS PISTAS

Diversos laboratorios farmacéuticos mantienen una intensa investigación sobre modelos animales. Se han desarrollado por lo menos seis otras moléculas que se están probando en estos modelos.

La investigación fundamental, centrada en los mecanismos celulares, persigue la elaboración de nuevas pistas sobre tratamientos. La comprensión de las vías de señalización ha permitido probar el efecto de muchas otras moléculas sobre el comportamiento celular (proliferación celular inflamatoria en el contorno del quiste, fibrosis), y sobre el crecimiento de los quistes, tanto in vitro como en vivo, con animales afectados de poliquistosis renal.

Es probable que, en los próximos años, si disponemos de varios tratamientos parcialmente eficaces, se pruebe su combinación, a la espera de obtener una mayor eficacia y menos inconvenientes.

¿CUÁNTO TIEMPO TARDARÁ EN HABER UN NUEVO MEDICAMENTO EN EL MERCADO?

De diez a quince años.

Suele ser el tiempo que transcurre entre el descubrimiento de una molécula diana (que se supone está implicada en la aparición de una enfermedad) y la identificación de sustancias que pueden influir en esta acción hasta la puesta a punto de un medicamento, después de sus ensayos en varias etapas y antes de su comercialización.