



## ROBERT LANGER, UN INGENIERO DEDICADO A LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, AL QUE NO LE GUSTA RENDIRSE

La reciente pandemia del COVID-19 incorporó al lenguaje coloquial nuevos términos. Uno de los más empleados y que resulta misterioso para el público en general es “vacunas de ARN mensajero”. En esta tecnología, la vacuna entrega moléculas diseñadas de ARN mensajero a las células del sistema inmune, y estas lo emplean como un plano para construir proteínas que normalmente serían producidas por un patógeno (como un virus). Estas moléculas proteicas estimulan, a su vez, una respuesta inmune adaptativa, que enseña al cuerpo a identificar y destruir al correspondiente patógeno.

Sin embargo, la investigación sobre las posibilidades de aplicación terapéutica del ARN mensajero comenzó hace más de treinta años. Una persona clave en convertir estas ideas en una realidad para los pacientes ha sido el doctor Robert Samuel Langer, profesor del Instituto David H. Koch, perteneciente al famoso Instituto Tecnológico de Massachusetts (el MIT) de los Estados Unidos. En 2010, Langer tomó conocimiento de los trabajos de Katalin Karikó y Drew Weissmann, a través de un colega de Harvard, Derrick Rossi, y se convirtió en cofundador e impulsor de la compañía Moderna Therapeutics (actualmente Moderna, Inc.) desarrolladora de la vacuna Spikevax, que emplea ARN mensajero incorporado en nanopartículas lipídicas. La tecnología de ARN mensajero resulta potencialmente útil no solo en vacunas contra distintos agentes patógenos, sino para vacunas terapéuticas en oncología. Langer, de 74 años, nacido en Albany, Nueva York, ha sido coautor de más de 1400 artículos y de más de 1300 patentes (entre otorgadas y en trámite). Sus patentes fueron licenciadas a más de 250 empresas farmacéuticas, químicas, biotecnológicas y de dispositivos médicos. Ha recibido más de 220 premios importantes. Es el ingeniero más citado de la historia, con un índice h de más de 300. El caso de la empresa Moderna no es aislado. Desde su laboratorio, ha dado lugar a la creación de 40 compañías, algunas como entidades independientes y otras como parte de empresas que las adquirieron. *Se calcula que las empresas que emergieron del laboratorio de Langer tienen la posibilidad de mejorar aspectos de la vida de 4700 millones de seres humanos.*

El interés de Langer en mejorar la salud humana se remonta a 1974, al finalizar su doctorado en Ingeniería química. En vez de orientarse a la muy rentable industria petroquímica, como la mayoría de sus compañeros, rechazó múltiples ofertas e inició un poco remunerado postdoctorado en el Hospital Infantil de Boston. El jefe de ese grupo, el cirujano Judah Folkman, se encontraba buscando, en tejido cartilaginoso de conejos de laboratorio, sustancias que impidiesen el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis), con la idea de aplicarlos al tratamiento oncológico, ya que había postulado que el crecimiento tumoral dependía de la formación de estos vasos. Esta hipótesis originó un nuevo campo de investigación. La cantidad de cartilago disponible en el laboratorio resultaba insuficiente, por lo que Langer se contactó con un frigorífico y, a partir de grandes cantidades de huesos de vacas, logró aislar múltiples compuestos potenciales.

Luego de ese logro, surgió otro problema tanto o más desafiante: había que buscar el modo de administrar los compuestos que eran de alto peso molecular y, por lo tanto, tenían dificultad para difundir a través de materiales sólidos. Para ello, Langer desarrolló polímeros biocompatibles con estructuras porosas y tortuosas interconectadas que permitían ser cargados con ingredientes farmacéuticos activos antiangiogénicos de alto peso molecular y liberarlos lentamente. Surgió, así, la liberación controlada de macromoléculas. Actualmente, los antiangiogénicos son usados para tratar múltiples cánceres, y también enfermedades vasculares de la retina.

Ya en la década de 1980, en colaboración con el neurocirujano Henry Brem, Langer aprovechó su experiencia y la aplicó al desarrollo de una oblea polimérica implantable durante la cirugía de glioblastoma, un tumor cerebral muy agresivo, para administración local del ingrediente farmacéutico activo carmustina. A diferencia de otros polímeros degradables existentes, que se vuelven esponjosos y pueden desmoronarse de manera desigual con el tiempo, esta oblea se disuelve uniformemente como una barra de jabón. Esto asegura la liberación constante del ingrediente farmacéutico activo disminuyendo la posibilidad de que se libere súbitamente y pueda causar una sobredosis. El producto fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 1996.

Desde principios de los años noventa, Langer había empezado a interesarse además en la microelectrónica. Tras mucho trabajo, en 2012, junto con John Santini y Michael Cima, presentaron microchips implantables que contienen cavidades cargadas con hormona paratiroidea que podía ser liberada en pulsos diarios a control remoto. Esta misma tecnología sería aplicable, por ejemplo, a cánceres cerebrales donde se podría volver a administrar ingredientes farmacéuticos activos desde un implante colocado en una cirugía inicial, en caso de una recidiva, sin necesidad de una nueva intervención. Esta tecnología dio lugar a la empresa microCHIPS (luego Microchips Biotech, actualmente Keratin Biosciences, Inc.).

Son tantas las innovaciones surgidas del laboratorio de Langer que exceden los límites de este artículo, pero podemos mencionar el desarrollo de nanopartículas poliméricas transportadoras de altas cargas de ingredientes farmacéuticos activos, recubiertas de cadenas de polietilenglicol. Esta novedosa cubierta impide que las partículas sean reconocidas y fagocitadas por células del sistema inmune, lo que aumenta su tiempo de circulación en sangre y reduce la acumulación hepática. Otro concepto interesante es un nuevo material que puede recubrir la piel y emula el aspecto y las propiedades mecánicas de la piel sana, actuando así como una “segunda piel”. Este material tiene interesantes potenciales aplicaciones cosméticas y terapéuticas ya que podría ser usado para administrar ingredientes farmacéuticos activos que ayuden a tratar problemas dérmicos como eczemas y otros tipos de dermatitis, proveer protección a la luz ultravioleta, etc. El material está basado en siliconas y se aplica en la piel como una crema, luego requiere el agregado de un catalizador para entrecruzar el material y formar la capa protectora.

En años recientes, el grupo de Langer en el MIT ha creado un método que permite que una sola inyección de una vacuna lleve suficientes dosis para el primero o el segundo año de vida de un niño, con las dosis iniciales y las de refuerzo liberadas en tiempos específicos, mediante micropartículas huecas de un polímero biocompatible. Como si esto fuera poco, también se encuentran desarrollando parches basados en microagujas para vacunación, que evitan problemas de estabilidad y facilitan la aplicación.

*Si bien el enfoque de Langer busca resolver problemas específicos, lo hace desde una perspectiva más amplia a fin de hallar plataformas tecnológicas que puedan tener múltiples aplicaciones.* En el proceso, suele empujar los límites de la ciencia básica. Por ejemplo, la liberación de moléculas grandes desde polímeros porosos ayudó a expandir un área de la física y de la matemática conocida como teoría de la percolación. *Al elegir un proyecto, Langer considera el potencial impacto que puede tener en la sociedad más que las ganancias. La idea es que, si se crea algo que haga una diferencia importante, los clientes y el dinero vendrán. Se trata de un enfoque diametralmente opuesto a muchas compañías farmacéuticas. Si el concepto de un producto es tan radicalmente nuevo que no pueden calcularse los flujos de gastos de caja, usualmente las compañías no lo encaran, o renuncian cuando la investigación se encuentra con algún obstáculo.*

De acuerdo con el propio Langer, dos cosas lo han ayudado en su carrera. La primera fue la ignorancia: si hubiera leído la bibliografía existente sobre un tema, hubiese aprendido que lo que intentaba hacer era imposible. En segundo lugar, empleó una aproximación similar a la de Thomas Edison, con la que encontró cientos de maneras en las que el proceso de entregar moléculas terapéuticas a las células fallaba. Como todo científico exitoso, perseveró hasta que llegó el éxito. A lo largo de su carrera, las ideas innovadoras de Robert Langer —en la interfase entre la biotecnología y la ciencia de los materiales, que abarca la ingeniería de tejidos, la administración controlada, los dispositivos médicos, el desarrollo de ingredientes farmacéuticos activos y la ingeniería celular— enfrentaron resistencias y críticas de algunos integrantes de la academia, de compañías farmacéuticas e, incluso, de las oficinas de patentes. Muchas veces le pidieron que se rinda, pero no lo hizo, porque no le gusta rendirse.

### Publicaciones seleccionadas

Langer, R. and J.P. Vacanti. Tissue engineering. *Science*, 260, no. 5110 (1993): 920-6.

Peer, Dan; Karp; Jeffrey M.; Hong, Seungpyo; Farokhzad, Omid C.; Margalit, Rimona; Langer, Robert. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*, 2, no. 12 (2007): 751-60.

Gref, R.; Minamitake, Y.; Peracchia, M. T.; Trubetskoy, V.; Torchilin, V.; Langer, R.. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science*, 263, no. 5153 (1994): 1600-3.

Langer, Robert, and David A. Tirrell. Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 428, no. 6982 (2004): 487-92.

Langer, R. Drug delivery and targeting. *Nature*, 392, no. 6679 Suppl (1998): 5-10.



Héctor Juan Prado es farmacéutico y bioquímico, doctor de la Universidad de Buenos Aires (UBA); profesor adjunto de Tecnología Farmacéutica II, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA; e investigador adjunto del CONICET.