

ARTÍCULO DIVULGATIVO: LOS QUÍMICOS Y EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Dr. Àngel Messeguer
Departamento de Nanotecnología Química y Biomolecular
Instituto de Química Avanzada de Cataluña (CSIC)
J. Girona, 18. 08034 Barcelona
angel.messeguer@iqac.csic.es

Resumen. En este artículo, se hace un breve relato histórico del papel del químico en el descubrimiento de fármacos, para entrar después en las estrategias modernas que utilizan los científicos para diseñar y producir nuevos medicamentos que ayuden a combatir las patologías que preocupan a la sociedad. Finalmente, se ofrece una panorámica de la evolución posible del mundo del descubrimiento de fármacos, de la implicación del químico en este mundo y de la contribución de grupos de investigación de nuestro Instituto en este campo.

Introducción. Las investigaciones sobre descubrimiento de fármacos y su conexión a escala industrial para poderlos fabricar y distribuir no alcanza los 150 años de historia. Para llegar a este punto, era necesario que los cimientos teóricos y metodológicos de la química alcanzasen un nivel de consistencia como para poder aplicarlos a otras áreas del conocimiento y de la tecnología, y que la farmacología adquiriese también un grado de suficiente consolidación. Desde la vertiente química, no es hasta la última parte del siglo XIX que conocimientos como la

tabla periódica, la hipótesis de Avogadro, la teoría de ácidos y bases, la teoría de la valencia, entre otras, pasan a constituir las bases para el aislamiento y la determinación de la estructura de los productos naturales, así como por la preparación de nuevos compuestos.

La importancia de la química en el mundo de los fármacos se puso de manifiesto desde esta época a través, principalmente, de la química de los colorantes. Debemos atribuir a Paul Ehrlich, cuando aún era estudiante en la Universidad de Estrasburgo, la observación de que determinados colorantes son capaces de fijarse a tejidos biológicos. En otras palabras, que los tejidos tienen receptores para los productos químicos. De aquí se podría deducir que si esta interacción era selectiva, por ejemplo, ante ciertos microbios, parásitos o células afectadas por alguna anomalía, la interacción producto-tejido biológico podría tener valor curativo. Así es como nació la quimioterapia. Pronto, productos naturales extraídos de plantas, como la morfina o el ácido salicílico, se incorporaron al abanico de compuestos con aplicaciones farmacéuticas.

No obstante, ni la industria de colorantes, ni las farmacias, ni los laboratorios universitarios podían ser capaces de asumir el reto de investigar y desarrollar sistemáticamente nuevos fármacos.

Era preciso que naciese una nueva industria que lo llevara a cabo: la farmacéutica. Y la química jugó y aún lo está haciendo, un papel de primera línea en esta industria.

Ya en la primera mitad del siglo pasado, se observó un desarrollo muy importante en esta industria gracias a la continua y creciente aportación de conocimiento desde diversas áreas. Pongamos como ejemplo el caso de los antibióticos. Después del descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming en 1929, nueve años más tarde se mostró cómo este compuesto es capaz de eliminar los estafilococos y, por tanto combatir, de manera eficaz y con una baja toxicidad, infecciones bacterianas. Este paso adelante estimuló la implantación de laboratorios de microbiología y de bioquímica, entre otras especialidades, en las grandes industrias farmacéuticas. Paralelamente, se fueron encontrando otras aplicaciones médicas de productos producidos por microorganismos, como agentes para combatir el colesterol o para reducir el rechazo al trasplante de órganos.

La investigación moderna sobre el descubrimiento de fármacos. Hasta aquí, y de manera general, se podría decir que la búsqueda de productos con utilidad para aliviar los síntomas o curar enfermedades tenía un comienzo muchas veces basado en los

descubrimientos accidentales, no previstos (serendipitismo). A partir de ese punto, desde la química médica se trabajó para mejorar las propiedades de estos productos sin una sistemática establecida, guiados sobre todo por el ingenio y la experiencia. Es fácil admitir que profesionales de otras especialidades (farmacólogos, biólogos, etc.) adoptasen metodologías similares, y que con el paso de los años y de los resultados más bien escasos, se planteasen unir esfuerzos y trabajar en común reconociendo las contribuciones de unos y de los otros.

Este camino de colaboración no ha sido fácil. Un ejemplo es el diálogo entre químicos y biólogos, indispensable para impulsar la búsqueda de nuevos fármacos, particularmente después de la entrada en escena y del espectacular desarrollo que han alcanzado la biología molecular y la biología estructural. Primero, con la posibilidad de producir proteínas a partir de la clonación y expresión de los genes que las codifiquen. Pensemos que hasta los años 90, la terapia basada en el medicamento tenía delante unas 500 dianas farmacéuticas (receptores, enzimas, bacterias, etc.). No obstante, la elucidación de los genomas de diferentes especies, entre ellas la del género humano, ha comportado una revolución a la hora de identificar nuevas dianas farmacéuticas. La Genómica (el conocimiento sobre el mundo de los genes), la Proteómica (el conocimiento sobre el mundo de la proteína desde el punto de vista estructural y funcional) y la Bioinformática (la metodología para ordenar y dar coherencia a la inmensa cantidad de datos

derivados de los estudios genómicos y proteómicos), se han conjuntado para ampliar, de manera poco imaginable años atrás, el repertorio de proteínas que juegan un papel importante en la etiología y desarrollo de estados patológicos y de enfermedades. En la capacidad de la biología molecular para introducirse en los procesos a nivel molecular y explicar así el origen y progresión de las enfermedades, se encuentra la gran contribución de esta disciplina en el descubrimiento de fármacos. En la actualidad, se acepta que el número de dianas farmacéuticas ha subido entre 5000 y 10000, en comparación con las 500 aceptadas hace tan solo 15 años.

El descubrimiento de fármacos y las grandes cifras. Este incremento del número de posibles dianas de interés terapéutico no ha sido el único capítulo en el proceso de descubrimiento de fármacos que se ha visto invadido y en cierta manera sobrepasado por las grandes cifras. La puesta a punto de ensayos biológicos *in vitro*, miniaturizados y robotizados, hace posible en muchos casos y en pocas horas, el ensayo de la actividad de centenares o millares de compuestos químicos. La industria farmacéutica aplica este procedimiento de trabajo, dejando de lado para estadios más avanzados, es decir, cuando ya han sido seleccionados los productos denominados “cabezas de serie” (*lead compounds*), la investigación con modelos animales. Razones económicas, básicamente reducción de costes y de tiempo, además de las

derivadas de consideraciones bioéticas, justifican esta tendencia.

El rol de los químicos no ha podido permanecer indiferente ante estos cambios. Si era posible ensayar una gran cantidad de compuestos, también lo había de ser prepararlos y caracterizarlos. Así pues, químicos médicos y químicos analíticos han hecho inmersión igualmente en las grandes cifras. Por ejemplo, desde la química analítica, a través de la capacidad para estudiar las moléculas sintetizadas, utilizando aparatos que puedan gestionar muchas muestras y de manera rápida y precisa para obtener la información de pureza de muestra o estructural deseada. Así, técnicas como la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas se han convertido en herramientas indispensables en las primeras etapas del descubrimiento de fármacos y también en etapas posteriores, como la preclínica, para estudiar con detalle las transformaciones que experimenta un posible fármaco en el organismo a causa de su metabolismo. Informaciones relacionadas con el tiempo que el compuesto está en el organismo, los productos que ofrece al metabolizarse, cómo se llega a eliminar, las consecuencias de posibles efectos tóxicos de este proceso, etc., se elaboran a partir de los datos que proporciona el análisis químico.

Las grandes cifras de las cuales hemos hablado no sólo se limitan a los datos científicos y técnicos. La carrera de obstáculos que constituye el recorrido realizado por un grupo de investigación

de un laboratorio, desde que surge una idea para atacar una determinada enfermedad hasta que el fármaco pueda estar a disposición del enfermo, puede alargarse hasta 10 ó 15 años con unas inversiones del orden de los 600 a 800 millones de Euros (**figura 1**). El elevado grado de exigencia, en términos de eficacia terapéutica y de seguridad ejercido por las agencias gubernamentales a la hora de autorizar un nuevo fármaco, justifica en buena parte este período de tiempo y la cantidad de dinero necesaria para superar las fases preclínica y clínicas indispensables para obtener aquella autorización. Debemos recordar que la posibilidad de proteger por patente un fármaco puede alargarse, como máximo, a los 25 años, de manera que los propietarios de la exclusiva pueden pasar más de la mitad de este período sin poder producirlo. Estas cifras condicionan, al margen de consideraciones sociopolíticas e incluso éticas, que sean principalmente grandes multinacionales de la industria farmacéutica las capaces de afrontar el reto de poner un fármaco en el mercado.

Y aún más, desgraciadamente, este reto viene a menudo condicionado a que el fármaco pueda producir el retorno económico suficiente para poder afrontar nuevas aventuras de investigación y desarrollo; es decir, que el número máximo de años resulte rentable.

Este escenario tiene una serie de consecuencias importantes, como que el interés prioritario de buena parte de las multinacionales esté centrado en patologías que afecten principalmente al primer mundo, mientras que otras, que llegan a diezmar países pobres de recursos, no despierten la necesaria atención. El problema es real y complejo, y no caben discursos simplistas, sino que las soluciones, que es necesario que las haya, deberían venir de la participación de todas las partes implicadas a escala mundial.

Otra de las consecuencias de las cifras citadas es la necesidad de reducir costes y tiempo de desarrollo, no sólo pensando en la posible rentabilidad industrial sino en el enfermo.

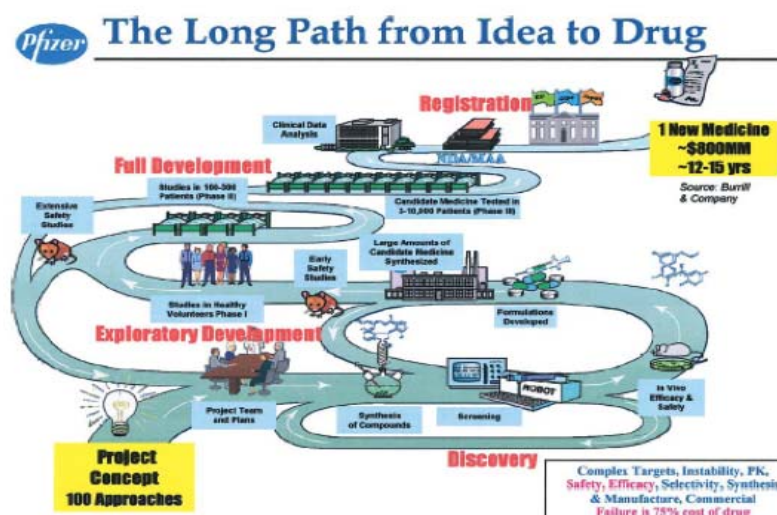


Figura 1. La carrera de obstáculos que representa lanzar un medicamento al mercado.

Debemos reconocer que a pesar de los avances producidos en medicina, encontramos aún una larga colección de enfermedades que no tienen cura, como el dolor, o la progresión de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o Parkinson o una variedad de las relacionadas con las investigaciones de este Consorcio Consolider.

Cabe añadir también el caso de otras patologías como determinadas infecciones, donde la resistencia que han ido desarrollando los organismos patógenos a los antibióticos más potentes hace cuestionar seriamente el dominio de muchas enfermedades de este tipo.

Finalmente, nuestra sociedad pide e incluso exige calidad de vida, y esta cualidad pasa por amortiguar o evitar el dolor, el sufrimiento o incluso las molestias derivadas de una enfermedad concreta.

Nuevos retos del descubrimiento de fármacos.

Ante esta situación, la percepción establecida años atrás en el sentido de que la industria farmacéutica era capaz por ella misma de realizar todas las investigaciones iniciales, así como el desarrollo posterior de fármacos, ha acusado cambios importantes. Todas aquellas inversiones no han comportado un aumento paralelo del número de especialidades farmacéuticas nuevas en el mercado, sino al contrario, se ha producido una disminución. Una de las razones principales de esta evolución es el tema de la seguridad de los medicamentos.

Es imperativo demostrar con múltiples datos y ensayos que el nuevo fármaco no tiene riesgos para la salud. En este sentido y como ejemplo, con los controles que se requieren en la actualidad, la aspirina no se hubiera autorizado a causa de los problemas gástricos que puede ocasionar.

El problema es grave y demasiado complejo, por lo que es necesaria la contribución de mucha gente para tratar de cambiar el descenso de fármacos nuevos autorizados (**figura 2**).

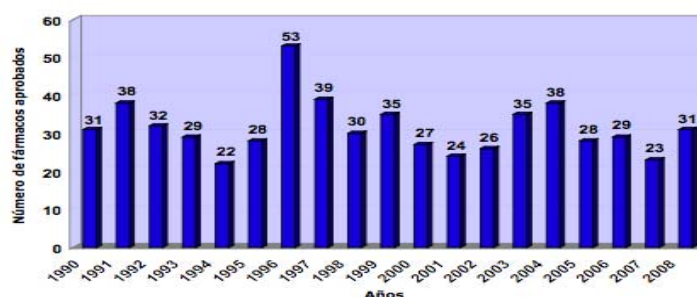


Figura 2. Número de nuevos fármacos aprobados por las autoridades reguladoras de los Estados Unidos (*Federal Drug Administration*) durante el período 1990-2008. Se hace notar que las inversiones para desarrollar estos fármacos se han cuadruplicado en este mismo período de tiempo.

El comienzo del nuevo siglo ha coincidido con la tendencia creciente de implicar instituciones públicas y privadas en el descubrimiento de fármacos, aceptando, sin embargo, que es necesario reunir las capacidades de científicos de diversas ramas (médicos, biólogos, farmacéuticos, químicos, farmacólogos, microbiólogos, bioinformáticos, físicos, etc.), aceptando cualquier procedencia. El término inglés “outsourcing” (como tantos otros), ha iniciado su invasión en el mundo del fármaco. Así, las compañías se interesan por las investigaciones y por resultados obtenidos del sector académico o de pequeñas empresas, o bien se encargan aspectos concretos de las diferentes etapas del descubrimiento de fármacos.

En todo este entramado, el químico tiene un papel fundamental. Si nos centramos en el llamado químico médico, por ejemplo, es a través

de él, trabajando en el sector académico o industrial, desde donde, no tan sólo surgirán las moléculas (empezando por el diseño de miles o millones en el ordenador para seguir con números más asequibles en el laboratorio), sino que se modularán desde muchos puntos de vista (actividad frente a la diana, selectividad, solubilidad, biodisponibilidad, penetrabilidad celular, resistencia al metabolismo, etc.), para llegar a seleccionar las cabezas de serie que entrarán, con las máximas garantías posibles, a las fases preclínicas avanzadas. Tal como muestra la **figura 3**, a partir de los datos estructurales y funcionales conocidos en una diana farmacéutica (enzima, receptor, proteína, etc.), el químico puede elaborar una colección de moléculas en el ordenador (quimioteca virtual) que tengan posibilidad de interactuar con la diana.

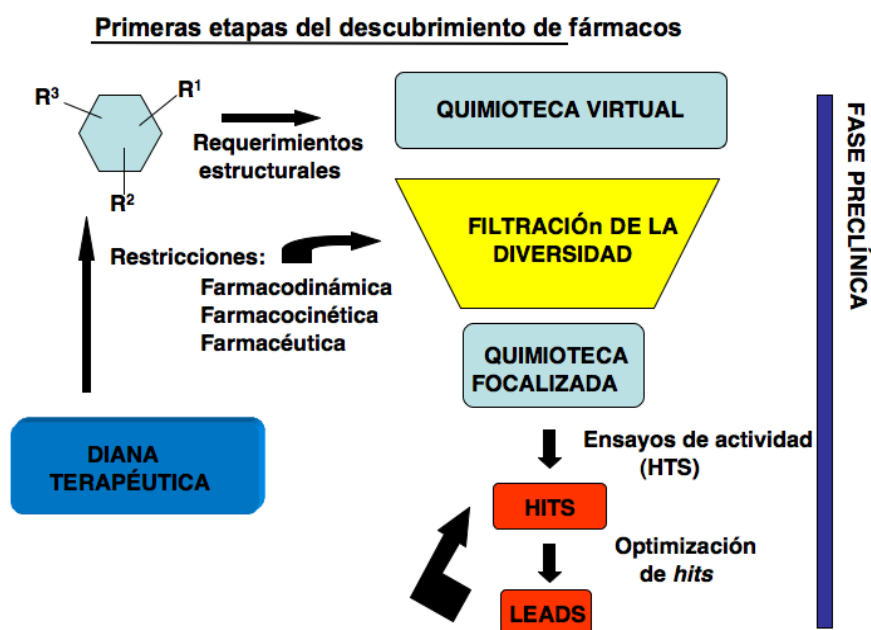


Figura 3. La implicación del químico en las primeras etapas del descubrimiento de fármacos.

Teniendo en cuenta que el número de moléculas puede llegar a los millares o millones, se requiere una filtración antes de prepararlas en el laboratorio (quimioteca focalizada).

Para hacerlo, se utilizan criterios de conformidad farmacodinámica (interacción de la molécula con la diana), farmacocinética (disponibilidad de la molécula para llegar a la diana, metabolismo, toxicidad) y farmacéutica (coste, patentabilidad, etc.).

El ensayo de la quimioteca focalizada permitirá identificar moléculas activas (*hits*), que deberán someterse a un proceso de optimización estructural para acabar identificando los posibles candidatos a cabezas de serie (1-3 compuestos) que pasarían a fases preclínicas más avanzadas.

El químico jugará también un papel determinante a la hora de planificar la fabricación de los compuestos escogidos en la escala de planta piloto y de producción industrial.

En este contexto, el hecho de que los fundamentos teóricos de la química, sobretodo de la orgánica, estén consolidados, podría conducir a la conclusión de que queda poco campo por explorar y que pronto los químicos dedicados a imaginar y hacer moléculas no tendrán mucho trabajo. Esta impresión es fácilmente rebatible con un ejemplo bien sencillo, ilustrado en la **figura 4**, donde queda manifiesto el amplísimo campo que queda aún por investigar y trabajar en nuevas moléculas.

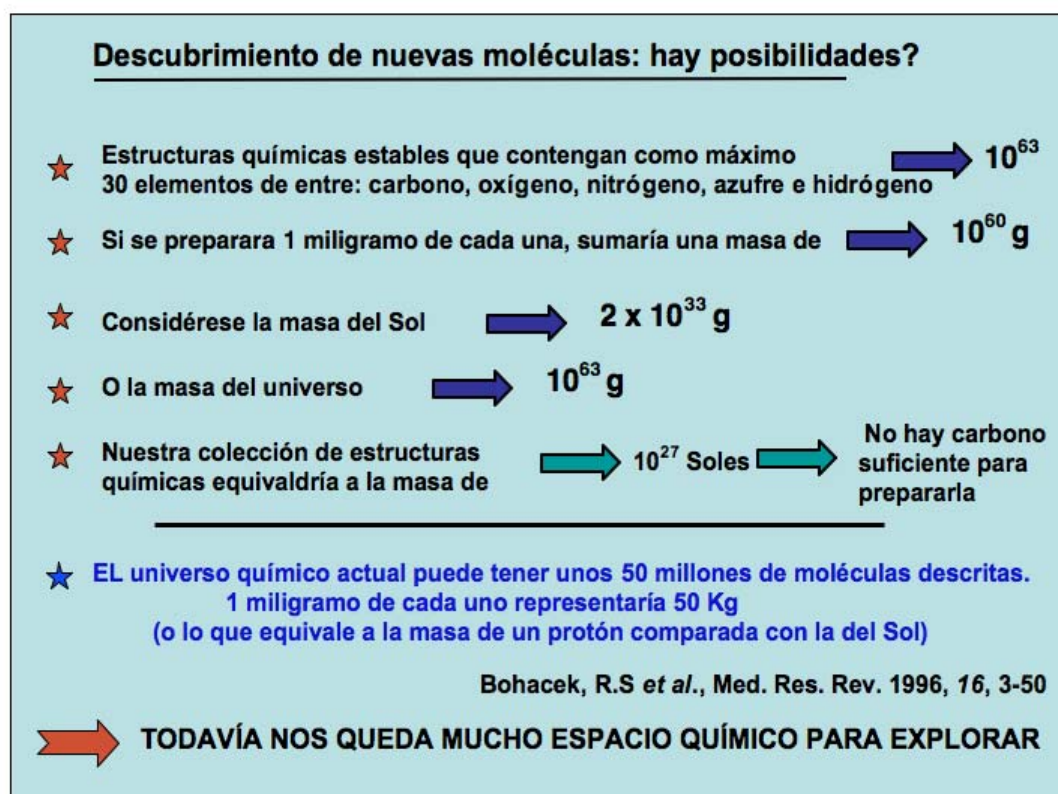


Figura 4. El químico dispone de un amplísimo margen de maniobra para diseñar y preparar nuevas moléculas. La figura muestra un ejemplo sencillo de cálculo del número de moléculas de hasta 30 átomos que son posibles manipulando sólo la cifra de cinco átomos diferentes.

Además, el químico preparativo no se detiene en la síntesis de moléculas que puedan llegar a ser fármacos. Una molécula puede ser muy activa ante una diana concreta, pero si no es biodisponible, es decir, si no puede llegar al punto del organismo donde es necesario que actúe, su eficacia será cuestionable. La administración de fármacos ha debido experimentar un desarrollo importante para intentar solucionar este problema. En este desarrollo, donde está implicado el uso de sustancias poliméricas de origen natural o sintético, así como otros productos (por ejemplo, los liposomas), hay mucho terreno por explorar, y la química juega un papel fundamental. Este es un campo que se ha expandido de manera espectacular con la entrada de las nanotecnologías. El desarrollo de nanomedicinas y la aplicación de nanocompuestos en el diagnóstico o en la administración de fármacos son campos donde las inversiones se han multiplicado en los últimos años y de los cuales se esperan resultados en un futuro a medio plazo. La combinación de estas tecnologías con las moléculas orgánicas o incluso con lo que se conoce como fármacos biológicos (por ejemplo, los anticuerpos), potenciará sin duda el arsenal con el cual combatir las enfermedades que muestren más resistencia en la actualidad.

De manera complementaria, el químico más dedicado al desarrollo será también una pieza básica para poder pasar, con buenos rendimientos y con costes económicos y

ambientales minimizados, de los miligramos o pocos gramos elaborados en el laboratorio, a los kilogramos de la etapa de desarrollo industrial (llamada química fina). En este campo, áreas de investigación como la de nuevos catalizadores para hacer posible reacciones que transcurran con conversiones más elevadas, sin la presencia de disolventes nocivos para el medio ambiente y que tiendan a la economía de átomos (es decir, que no se pierdan entre los reactivos de partida y el producto final para minimizar el tratamiento de residuos), son y serán objeto de interés y de esfuerzos continuados en el sector de la química fina. Además, el hecho de que cada vez sea más frecuente trabajar con candidatos a fármaco de peso molecular elevado (por ejemplo, péptidos y proteínas, conjugados de azúcares, moléculas que contengan metales,...), requiere la puesta a punto de metodologías productoras de nueva concepción. En este conjunto, la globalización, con la consiguiente irrupción de los países asiáticos, ha comportado un serio trastorno para la industria química europea, que sólo podrá ser superado a partir de la innovación y obtención de un valor añadido que lo hagan competitivo en productos y en desarrollo tecnológico.

El IQAC y el descubrimiento de fármacos. En nuestro país, donde el sector farmacéutico tiene aún una presencia relevante, también hay grupos del sector académico que llevan a cabo un intenso trabajo investigador en torno al descubrimiento de fármacos. El Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), un

instituto que depende del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ubicado en Barcelona, tiene entre sus objetivos prioritarios las investigaciones en la frontera de la química y la biología. Es en esta frontera donde las investigaciones dirigidas a la biomedicina cuentan con diversos grupos que trabajan en el descubrimiento de fármacos. Desde científicos que investigan sobre las metodologías de química teórica y computacional necesarias para conocer más a fondo el funcionamiento de enzimas y proteínas implicadas en patologías diversas, hasta grupos que trabajan en la puesta a punto de parámetros de diagnóstico más rigurosos y fiables para la detección precoz de enfermedades graves (hepatitis, Sida, infecciones, cáncer), pasando por científicos interesados en metodologías de producción masiva de moléculas (química combinatoria, síntesis orgánica en paralelo), y en su modulación posterior para optimizar las propiedades farmacológicas, o grupos que tengan una gran experiencia en métodos de administración de fármacos o en la producción de compuestos bioactivos de manera ambientalmente sostenible. El IQAC ha conseguido que su investigación tenga un renombre importante en la industria farmacéutica europea. Patentes transferidas y que se están explotando comercialmente, moléculas en fases clínicas, contratos de co-desarrollo de nuevos fármacos, así como numerosas contribuciones desde los aspectos más iniciales y básicos del descubrimiento de fármacos, por ejemplo en los campos del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas,

conforman una realidad y determinan un futuro prometedor en el contexto de la llamada Bioregión de Cataluña, un clúster dedicado a la biomedicina que está alcanzando un merecido prestigio internacional.

En resumen, el descubrimiento de fármacos sigue siendo un reto científico y de desarrollo y una necesidad de primer orden, con una labor intensa y extensa al frente para mirar de combatir y vencer la enfermedad y todas sus consecuencias en nuestra sociedad. Para alcanzar este objetivo, es necesaria la aportación de muchos individuos con una formación sólida en campos interdisciplinarios, entre los cuales el químico, como ha hecho durante los últimos 150 años, debe seguir teniendo un protagonismo indiscutible.

Bibliografía recomendada.

- DREWS, J. (2000) "Drug Discovery: A Historical Perspective". *Science* 287, p. 1960-1964. Una revisión sobre la evolución histórica del descubrimiento de fármacos.

- GRAY, N. (2006) "Changing Landscapes: A Special report on the World's Top 50 Pharma Companies". *Pharmaceutical Executive Web Site* [Online].

<http://www.pharmexec.com/pharmexec/data/articlestandard//pharmexec/272006/354138/article.pdf>

f. Uno de los informes habituales anuales sobre la industria farmacéutica mundial.

- HOPKINS, A. L.; POLINSKY, A. (2006) "Knowledge and intelligence in drug design". *Annu. Rep. Med. Chem.* 41, p. 425-437. Una revisión interesante sobre cómo los químicos médicos dedican sus conocimientos para diseñar estrategias en sus proyectos de descubrimiento de fármacos.

- WESS, G.; URMANN, M.; SICKENBERGER, B. (2001) "Medicinal Chemistry Chemistry: Challenges and Opportunities". *Angewandte Chemie International Edition English* 40, p. 3341-3348. Una aproximación a la metodología moderna aplicada para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

- Biografía de Paul Ehrlich y discurso de recepción del Premio Nobel del año 1908. Fascículo de "Investigación y Ciencia" de Noviembre de 1997. Incluye diversos artículos de divulgación sobre la química médica.