



Artesanos de fármacos

El diseño de fármacos es un proceso sumamente sofisticado en el que la tecnología juega un papel determinante. Hay fases, no obstante, en las que la pericia casi artesanal del investigador es imprescindible. Por ejemplo, en el diseño de análogos de la somatostatina, una hormona natural preciada en la clínica como fármaco pero para la que apenas existen dos formas comerciales. María Macías y Antoni Riera, ambos del IRB Barcelona, lo están logrando con métodos “casi como los de antes”. Su trabajo se ha publicado en *Angewandte Chemie*.

XAVIER PUJOL GEBELLÍ | madri+d

Todo empieza por el principio, incluido el diseño de fármacos. A menudo, ese principio consiste en algo tan obvio como fijarse en la naturaleza, en compuestos ya existentes en nuestro entorno y que se han venido tomando desde tiempos inmemoriales. La química, ayudada fuertemente por la tecnología, ha logrado purificarlos y mejorarlos hasta transformarlos en ese principio activo que tomamos en forma de comprimido.

En otras ocasiones, se logra poco más o menos lo mismo tras observar que un producto esencial para nuestro organismo no está cumpliendo con su función porque falta o no se produce en cantidades suficientes. El objetivo de la química, y también de la farmacia, es procurarnos esa sustancia. Y si no es esa, que sea lo más parecida posible o, siendo distinta, cumpla o mejore sus funciones.

Si hasta aquí parece fácil, nada de lo que sigue lo es. Como muestra, un botón. La somatostatina, una hormona natural producida por los islotes de Langerhans del páncreas, es especialmente apreciada por la clínica médica por la multitud de procesos biológicos en los que participa. De su presencia en las concentraciones precisas dependen funciones tan básicas como el metabolismo de los carbohidratos o la conducción de impulsos nerviosos, puesto que se la ha identificado como neurotransmisor. Su prescripción como fármaco está siendo positiva, por otra parte, en el tratamiento de la acromegalia y otros trastornos del crecimiento, algunos tumores endocrinos o hemorragias digestivas. El problema es que existen tan solo dos formas comerciales suficientemente eficaces.

Imaginar el principio

Siendo una molécula tan importante y tan ubicua, ¿por qué hay solo dos formas comerciales? “Hasta ahora no ha sido posible ver la estructura tridimensional de la somatostatina”, responden al unísono María Macías y Antoni Riera, investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, ella experta en estructura de proteínas y él en síntesis química. “Es una hormona con múltiples conformaciones”, aclara Riera. “Como una llave maestra de abrir distintas puertas a la vez”, insiste Macías.

La imagen que ofrece la investigadora se ajusta perfectamente a la realidad. Se trata de una molécula que parece cambiar de forma cada vez que se encuentra con un receptor adecuado, lo cual parece estar ligado a funciones distintas. Esa variabilidad es lo que impide disponer de una imagen fija que pueda trasportarse directamente al laboratorio para su síntesis pese a la enorme disponibilidad tecnológica disponible en la actualidad. De ahí que tradicionalmente se haya optado por métodos indirectos.

Los primeros éxitos, recuerda Riera, se consiguieron “cortando” la hormona original. “Es una molécula muy grande”, explica. Veinte años atrás, se identificó una parte activa de la somatostatina y se procedió a su síntesis. El producto resultante, convenientemente mejorado, resultó ser un éxito. Y desde entonces se han buscado productos análogos con el objetivo de mejorar su eficacia. “Hay cientos de análogos descritos”, continúa Riera, “pero solo dos han llegado al mercado”.

“Lo que funciona en un tubo de ensayo no siempre funciona en la vida real”, apunta Macías. En el tubo, explica, se pueden reproducir las “condiciones ideales”, pero resulta imposible emular interacciones con otras moléculas o con las estructuras de unos receptores que, como los que se encuentran en las membranas celulares, apenas son conocidos por los científicos.

Cambio de método

La falta de resultados positivos y el interés de la industria, motivó que Riera y Macías intentaran un nuevo método. Tras recibir el encargo de BCN Peptides, empresa especializada en la producción de péptidos, optaron por intentar dar con análogos de la hormona entera en lugar de buscar formas activas “cortándola” como venía haciéndose de forma tradicional.

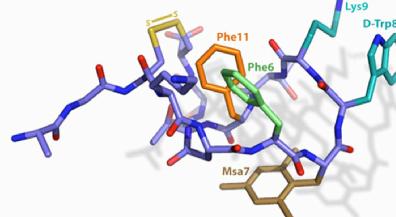
Y el resultado llegó en forma de un análogo diez veces más estable y mucho más selectivo que la hormona natural. “La somatostatina se degrada rápidamente cuando se emplea como fármaco”, señala Riera. Además, se corre el riesgo de que active vías que no interesan para un tratamiento específico (debido a su gran variabilidad y multiplicidad de funciones), por lo que puede ser contraproducente.

El análogo conseguido por el equipo del IRB tarda 10 veces más en degradarse y muestra gran especificidad para uno de los cinco receptores conocidos de la hormona. El producto se ha obtenido sustituyendo dos de los 14 aminoácidos de los que se compone la somatostatina. La metodología se ha convertido en patente y es la primera vez que se consigue, de ahí su publicación en una revista de tan alto impacto.

El largo camino hasta el fármaco

El análogo obtenido por María Macías y Antoni Riera dista mucho de ser un fármaco. En todo caso, se trata de una molécula “altamente esperanzadora”, de acuerdo con los trabajos previos de laboratorio, que incluyen su validación en ensayos con líneas celulares. Lo que queda por hacer es el desarrollo de toda la investigación pre-clínica, seguida de la clínica.

Pero también tratar de dar con otros análogos. Y esa es la parte casi artesanal: sustituir aminoácido por aminoácido y probar sus efectos hasta dar con la fórmula más adecuada. En las primeras etapas, esa sustitución recuerda al trabajo de los laboratorios clásicos: se quita una pieza y se añade otra; se sintetiza, se ve su estructura y se prueba. Con el método ya más maduro y realmente eficaz, serán los sistemas robotizados los que efectúen esa tarea y se perderá la parte artesanal.



Estructura del análogo de somatostatina sintetizado en el laboratorio de Antoni Riera.

El nuevo análogo es diez veces más estable y más selectivo que la hormona natural

Categorías [SALUD Y BIOMEDICINA](#) | [BIOMEDICINA](#) | [TENDENCIAS](#) | [BIOMEDICINA](#)
[DESTACADO PORTADA](#)

Escribir un comentario

 Nombre (requerido)
 E-mail (requerido)