

Descubrimiento de Fármacos

Mar Orzáez Calatayud

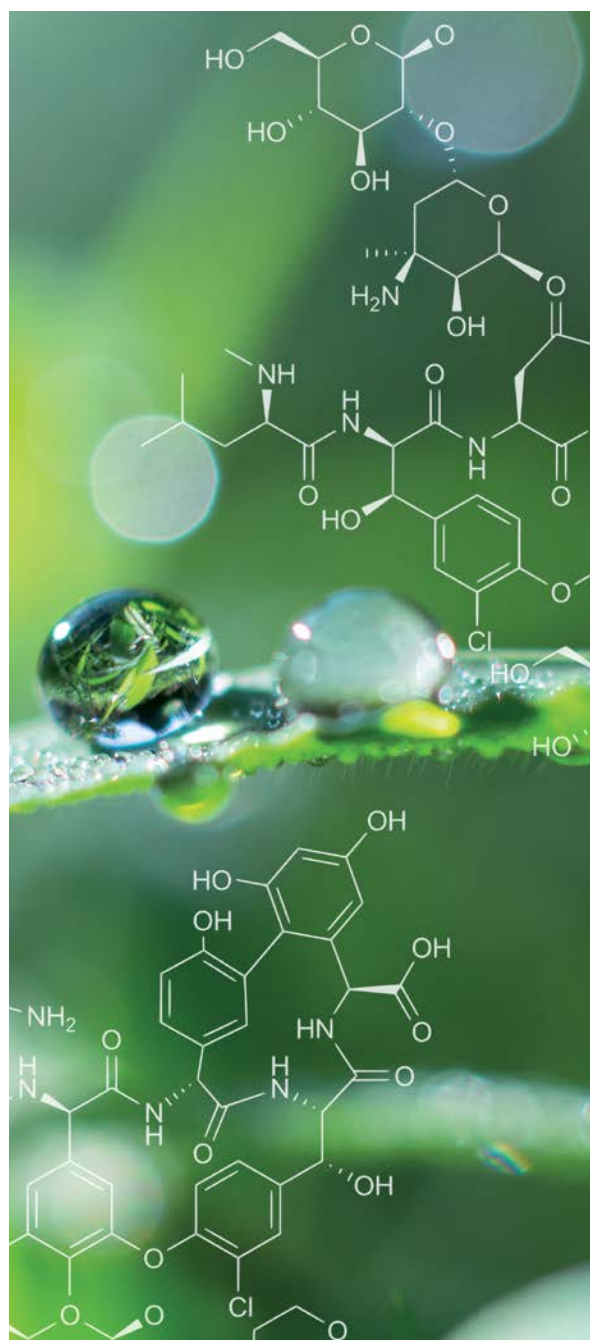
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

La historia del descubrimiento de fármacos se remonta siglos atrás, a épocas en las que la capacidad de curar se entremezclaba con la magia y las religiones y los tratamientos se seleccionaban por el método de “prueba /error”.

Las leyendas chinas sitúan ya al emperador Shen Nong (2.800 años a.C.), conocido como “Granjero Divino”, como el primero en reunir en un libro más de 100 remedios de origen vegetal. Según cuenta la leyenda, el emperador probaba los vegetales para atribuirles propiedades, bien tóxicas, bien curativas y guiaba así a su pueblo en el uso de los remedios vegetales para prevenir el envejecimiento y prolongar la vida. El papiro Ebers, del antiguo Egipto (1500 a.C.), descubierto entre los restos de una momia, contiene 700 fórmulas magistrales y remedios obtenidos de plantas e insectos para alejar a los demonios que causan enfermedades. Posteriormente, en la Grecia del siglo VI a.C., se incorpora el conocimiento basado en la experimentación y la razón, sin apartarse completamente del alcance de las deidades. El desarrollo de remedios para combatir enfermedades continúa ligado al uso de plantas medicinales y productos de origen animal, como las serpientes o los cuernos de ciervo. No quedan muy lejos del reflejo de la historia más antigua, las quimiotecas de compuestos naturales, con las que abordamos el descubrimiento de fármacos en los laboratorios contemporáneos.

Siglos después, y tras el necesario desarrollo de la química orgánica, la farmacología y la biotecnología, se ha evolucionado hasta el concepto actual de descubrimiento de fármacos basado en el conocimiento molecular de la enfermedad.

Sin embargo, existen miles de enfermedades para las que no disponemos actualmente de ningún tratamiento efectivo. Ante la urgencia de los pacientes que esperan soluciones inmediatas se interpone un largo camino de investigación, búsqueda de nuevas dianas y desarrollo preclínico y clínico de nuevos fármacos. La duración de este desarrollo deja indefensos tanto a los médicos, que





disponen de un arsenal farmacológico limitado, como a los pacientes que carecen de terapias adecuadas. Para ilustrar las carencias en cifras, en 2018 la EMA (Agencia Europea del Medicamento), aprobó tan solo 59 nuevas entidades moleculares, con números parecidos en 2019, en el que se aprobaron únicamente 48.

En las últimas décadas se trabaja en distintos focos para mejorar el rendimiento efectivo del proceso de investigación que lleva a una droga con éxito desde al laboratorio al tratamiento del paciente.

El conocimiento de los cambios moleculares que provocan la enfermedad ha avanzado de forma exponencial gracias a los métodos de secuenciación masiva. Las técnicas de silenciamiento génico junto con la incorporación de la tecnología CRISPR/Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) a los laboratorios, han facilitado la identificación y verificación de nuevas dianas terapéuticas. El aumento de la diversidad química, gracias al desarrollo de la química orgánica, sumado a la miniaturización de los ensayos y su automatización, permite el cribado masivo de miles de moléculas en tiempos récord. La bioinformática, ha contribuido en numerosos aspectos al desarrollo de fármacos, entre ellos al diseño racional de drogas basado en la estructura, a los procesos iterativos de mejora de fármacos, a la predicción de resistencias y de toxicidades, etcétera. La gran esperanza actual para acortar los tiempos y el gasto económico que supone llevar un fármaco activo y seguro al mercado, es la incorporación de la inteligencia artificial y sus herramientas de aprendizaje automatizado y profundo, en las diferentes etapas del esquema de descubrimiento. Sólo empezamos a atisbar las posibilidades de lo que, muy probablemente, suponga un cambio de paradigma en la industria farmacéutica del futuro.

Conocer en profundidad las diferentes etapas del desarrollo de un fármaco contribuye, en primer lugar, a dar explicación a los tiempos de espera que se prolongan muchas veces en aras de la seguridad, pero también proporciona el conocimiento necesario para abordar el

proceso de manera inteligente, evitando pasos en falso que retrasen la llegada a la meta.

En este dossier, expertos científicos cuya vida laboral se desarrolla ligada al ámbito del desarrollo de nuevos fármacos, nos desvelan las etapas de este proceso, las nuevas tecnologías de cribado y análisis que aceleran las fases iniciales de descubrimiento y nos introducen en las etapas de desarrollo preclínico y clínico.

Así, en el primer artículo de esta colección, José Brea, José Manuel Santamaría y María Isabel Loza, del Centro de Investigación CIMUS en la Universidad de Santiago de Compostela, nos ilustran sobre la primera etapa de descubrimiento de fármacos, centrándose en los sistemas de cribado de alto rendimiento y poniendo de manifiesto las infraestructuras y equipos de trabajo que se han creado tanto a nivel nacional como europeo para optimizar el desarrollo.

En el segundo artículo, Zoraida Andreu, Esther Masía, David Charbonnier y María J Vicent, del Centro de Investigación Príncipe Felipe en Valencia, nos presentan ejemplos de los ensayos complejos que se han adaptado al sistema de cribado masivo para mimetizar mejor la complejidad de los sistemas biológicos, evitando así fracasos en etapas posteriores del desarrollo preclínico y clínico.

En un tercer artículo, Carmen Gil y Ana Martínez, del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC), nos ofrecen una visión químico-médica del proceso de descubrimiento fármacos y nos introducen en el desarrollo preclínico, mostrándonos los ensayos y normativas aplicables para afrontar las siguientes etapas de estudio.

Finalmente Sonsoles Musoles, consultora Independiente I+D+i Health y profesora en la Universidad CEU Cardenal Herrera, hace un recorrido didáctico por las diferentes etapas del desarrollo clínico, sus requerimientos y las normativas que los rigen. ■