

Els químics i el descobriment de fàrmacs: un repte i una necessitat

The chemical and the discovery of drugs: a challenge and a necessity

Àngel Messeguer / CSIC. Institut de Química Avançada de Catalunya. Departament de Nanotecnologia Química i Biomolecular



resum

En aquest article es fa un breu relat històric del paper del químic en el descobriment de fàrmacs, per endinsar-se després en les estratègies modernes que fan servir els científics d'avui per dissenyar i produir nous medicaments que ajudin a combatre les malalties que més preocupen la societat. Finalment, es dóna una panoràmica de la possible evolució del món del descobriment de fàrmacs, de la implicació del químic en aquest món i de la contribució de grups d'investigació del nostre Institut en aquest camp.

paraules clau

Descobriments de fàrmacs, química mèdica, IQAC, indústria farmacèutica.

abstract

In this contribution, after a brief historical account on the role of chemists on drug discovery, a deeper insight into the modern strategies that scientists employ for the design and production of new drugs that could help to fight against the diseases that concern our society is discussed. Thereafter, an overview on the potential evolution directions of drug discovery linked to the valuable implications of chemists to assist in this evolution is given. Finally, a brief summary of the work that research groups from our Institute carry out in the Biomedicine area is also outlined.

keywords

Drug discovery, medicinal chemistry, IQAC, pharmaceutical industry.

Introducció

Les investigacions sobre el descobriment de fàrmacs i la seva connexió a escala industrial per poder-los fabricar i distribuir no arriba als cent cinquanta anys d'història. Per arribar a aquest punt, calia que els fonaments teòrics i metodològics de la química assolissin un nivell prou consistent com per poder-se aplicar a altres àrees del coneixement i de la tecnologia, i que la

farmacologia (ciència que estudia les accions i propietats que els productes químics exerceixen sobre els organismes vius) adquirís també un grau de consolidació suficient. Des del vessant químic, no és fins a l'última part del segle XIX que coneixements com la taula periòdica, la hipòtesi d'Avogadro, la teoria d'àcids i bases i la teoria de la valència, entre d'altres, passen a constituir les bases per a l'aïllament i la

determinació de l'estructura dels productes naturals i per a la preparació de nous compostos.

La importància de la química en el món dels fàrmacs es va posar de manifest des d'aquesta època a través, principalment, de la química dels colorants. A Paul Ehrlich (figura 1) cal atribuir-li, quan encara era un estudiant a la Universitat d'Estrasburg (com han canviat els temps), l'observació que determinats colorants

són capaços de fixar-se a teixits biològics. En altres paraules, que els teixits tenen receptors per a productes químics. D'aquí es podia deduir que si aquesta interacció era selectiva, per exemple, davant de certs microbis, paràsits o cèl·lules afectades per alguna anormalitat, la interacció producte-teixit biològic podria tenir un valor curatiu, és a dir, terapèutic. Així va néixer la quimioteràpia. Ben aviat, productes naturals extrets de plantes, com ara la morfina o l'àcid salicílic, es van incorporar al ventall de composts amb aplicacions farmacèutiques.

Amb tot, ni la indústria dels colorants, ni les farmàcies, ni els laboratoris universitaris no podien ser capaços d'assumir el repte d'investigar i desenvolupar sistemàticament nous fàrmacs. Calia que naixés una nova indústria encarregada de fer-ho: la farmacèutica. I la química va desenvolupar, i encara ho està fent, un paper de primera línia en aquesta indústria. Ja a la primera meitat del segle passat es va observar un desenvolupament molt important d'aquesta indústria gràcies a la contínua i creixent aportació de coneixement des de moltes àrees. Posem com a exemple el cas dels antibiòtics. Després del descobriment de la penicil·lina per part d'Alexander Fleming el 1929, nou anys més tard es mostra com aquest compost és capaç d'eliminar els estafilococs i, per tant, combatre d'una manera eficaç i amb una baixa toxicitat infeccions bacterianes. Aquest pas endavant fonamenta la implantació de laboratoris de microbiologia i de bioquímica, entre altres especialitats, a les grans indústries farmacèutiques mundials. Paral·lelament, es van trobant altres aplicacions mèdiques de productes produïts per microorganismes, com ara agents per combatre el colesterol o per reduir el rebuig al transplament d'òrgans.



Figura 1. Paul Ehrlich (1854-1915). Bacteriòleg alemany, premi Nobel de Medicina el 1908. A més de proposar el concepte receptor, descobrí el salvarsan, un medicament que contenia arsènic i que es mostrà molt efectiu a l'època per combatre la sífilis. En l'actualitat, aquest compost no s'hauria autoritzat.

La investigació moderna en el descobriment de fàrmacs

Fins a aquí, i de manera general, es podria dir que la cerca de productes amb utilitat per alleugerir els símptomes o bé curar malalties tenia un començament moltes vegades basat en els descobriments accidentals, no previstos (serendipitisme). A partir d'aquí, des de la química mèdica es treballava per millorar les propietats d'aquests productes sense una sistemàtica establerta, guiats sobretot per l'enginy i l'experiència. És fàcil d'admetre que professionals d'altres especialitats (farmacòlegs, biòlegs, etc.) adoptessin metodologies semblants, i que amb el pas dels anys i dels resultats més aviat pobres d'aquestes estratègies, es plantejessin d'aplegar esforços i treballar més en comú, tot reconeixent les contribucions d'uns i d'altres.

Aquest camí de col·laboració no ha estat fàcil. Un exemple n'és el diàleg entre químics i biòlegs, indispensable per tirar endavant la recerca de nous fàrmacs, particularment després de l'entrada en escena i el desenvolupament

espectacular que han assolit la biologia molecular i la biologia estructural. Primer, amb la possibilitat de produir proteïnes a partir del clonatge i expressió dels gens que les codifiquen. Pensem que, fins als anys noranta, la teràpia basada en el medicament tenia al davant unes cinc-centes dianes farmacèutiques (receptors, enzims, bacteris, etc.). No obstant això, l'elucidació dels genomes de diferents espècies, entre elles, la dels humans, ha comportat una revolució a l'hora d'identificar noves dianes farmacèutiques. La genòmica (el coneixement sobre el món dels gens), la proteòmica (el coneixement sobre el món de la proteïna des del punt de vista estructural i funcional) i la bioinformàtica (la metodologia per ordenar i donar coherència a la immensa quantitat de dades derivades dels estudis genòmics i proteòmics) s'han conjuntat per ampliar d'una manera poc imaginable anys enrere el repertori de proteïnes que desenvolupen un paper important en l'emergència i el desenvolupament d'estats patològics i de malalties. En la

capacitat de la biologia molecular per endinsar-se en els processos d'àmbit molecular per explicar l'origen i la progressió de les malalties es troba la gran contribució d'aquesta disciplina en el descobriment de fàrmacs. En l'actualitat, s'accepta que el nombre de dianes farmacèutiques ha pujat entre cinc mil i deu mil, davant de les cinc-centes acceptades fa tan sols quinze anys.

El descobriment de fàrmacs i les grans xifres

Aquest increment del nombre de possibles dianes d'interès terapèutic no ha estat l'únic capítol en el qual el procés de descobriment de fàrmacs s'ha vist envaït i, en certa manera, aclaparat per les grans xifres. La posada a punt d'assaigs biològics *in vitro*, miniaturitzats i robotitzats, fa possible en molts casos d'assajar l'activitat de composts químics a centenars o a milers i en poques hores. La indústria farmacèutica aplica aquesta manera de treballar, tot deixant de banda per a estadis més avançats, és a dir, quan ja s'han seleccionat els productes

anomenats *caps de sèrie* (*lead compounds*), la investigació amb models animals. Raons econòmiques, bàsicament reduccions de costos i de temps, a més de les derivades de consideracions bioètiques, han justificat aquesta tendència.

La feina dels químics no ha pogut romandre indiferent davant d'aquests canvis. Si era possible d'assajar una gran quantitat de composts, també ho havia de ser preparar-los i caracteritzar-los. Així, doncs, químics mèdics i químics analítics s'han trobat igualment amb les grans xifres. Des de la química analítica, amb la capacitat d'estudiar la puresa i l'estructura de les molècules sintetitzades fent servir aparells que poden gestionar moltes mostres i fer-ho d'una manera ràpida i precisa per obtenir la informació de puresa de mostra o estructural desitjada. Per exemple, tècniques com ara la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses han esdevingut eines indispensables en les primeres etapes del descobriment de fàrmacs i també en

etapes posteriors, com ara la preclínica, per estudiar en detall les transformacions que experimenta un candidat a fàrmac en l'organisme a causa del seu metabolisme. Informacions relacionades amb el temps que el compost es troba en l'organisme, els productes que dona en metabolitzar-se, com s'arriba a eliminar, les conseqüències de possibles efectes tòxics de tot aquest procés, etc., són bastides a partir de les dades que l'anàlisi química pot proporcionar.

Les grans xifres de les quals hem parlat no només es limiten a les dades científiques i tècniques. La carrera d'obstacles que constitueix avui el recorregut des que sorgeix una idea per atacar una determinada malaltia en un grup d'investigació d'un laboratori fins que el fàrmac pot estar a disposició del malalt per allargar-se fins als deu o quinze anys amb inversions de l'ordre de 600 a 800 milions d'euros (figura 2). L'elevat grau d'exigència en termes d'eficàcia terapèutica i de seguretat exercit per les agències governamentals a l'hora d'autoritzar un

Tècniques com ara la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses han esdevingut eines indispensables en les primeres etapes del descobriment de fàrmacs i també en etapes posteriors, com ara la preclínica, per estudiar en detall les transformacions que experimenta un candidat a fàrmac en l'organisme a causa del seu metabolisme

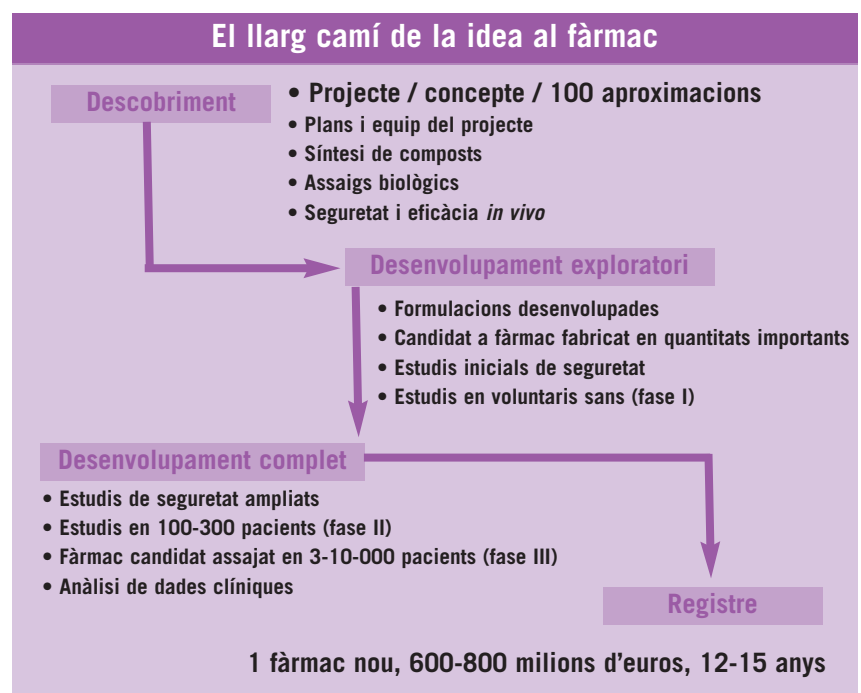


Figura 2. La carrera d'obstacles que representa el fet de posar un medicament al mercat.

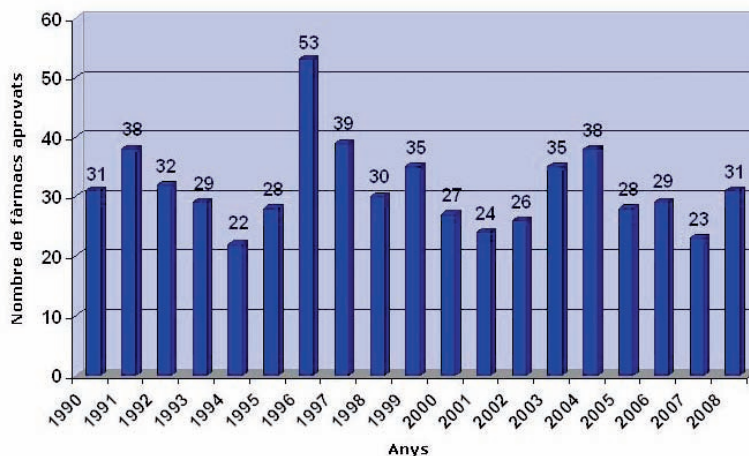


Figura 3. Nombre de nous fàrmacs aprovats per les autoritats reguladores dels Estats Units (Federal Drug Administration) durant el període 1990-2008. Cal fer notar que les inversions per desenvolupar aquests fàrmacs s'han quadruplicat en aquest mateix període de temps.

nou fàrmac justifica en bona part aquest període de temps i els diners que fan falta per superar les fases preclíniques i clíniques indispensables per obtenir aquella autorització.

Cal recordar que la possibilitat de protegir per patent un fàrmac pot allargar-se, com a màxim, als vint-i-cinc anys, de manera que els propietaris de l'exclusiva es poden passar més de la meitat d'aquest període sense poder-lo produir. Aquestes xifres condicionen, al marge de consideracions sociopolítiques i inclús ètiques, el fet que principalment grans multinacionals de la indústria farmacèutica siguin capaces d'afrontar el repte de posar un fàrmac al mercat. I encara més, dissortadament: aquest repte ve sovint condicionat pel fet que aquest fàrmac els pugui aportar el retorn econòmic suficient per embranchar-se en noves aventures d'investigació i desenvolupament, és a dir, que sigui ben rendible el màxim nombre d'anys.

Aquest escenari té una sèrie de conseqüències importants, com ara que l'interès prioritari d'una bona part de les multinacionals estigui centrat en patologies que afecten principalment el món desenvolupat, mentre que d'al-

tres que arriben a delmar països pobres de recursos no desperten l'atenció que caldria. El problema és ben real i complex, i no hi caben discursos simplistes, sinó que les solucions, que és necessari que n'hi hagi, hauran de venir de la participació de totes les parts implicades en l'àmbit mundial.

Una altra de les conseqüències de les xifres esmentades és la necessitat de reduir costos i temps de desenvolupament no només pensant en la possible rendibilitat industrial, sinó també en el malalt. Cal reconèixer que, a desgrat dels avenços produïts en medicina, encara trobem una llarga col·lecció de malalties que no tenen cura o bé que la disponible mira de controlar o reduir-ne els símptomes, com ara el dolor, o la progressió, com ara en les malalties d'Alzheimer o Parkinson, per citar-ne dues de neurodegeneratives. A tot això cal afegir el cas d'altres patologies, com ara determinades infeccions, en les quals la resistència que han anat desenvolupant els organismes patògens als antibiòtics més potents fa trontollar seriosament el domini de moltes malalties d'aquest tipus. Finalment, la nostra societat demana i fins i tot

exigeix qualitat de vida, i aquesta qualitat passa per amortir o evitar el dolor, el sofriment o inclús les molèsties derivades d'una malaltia concreta.

Nous reptes del descobriment de fàrmacs

Davant d'aquesta situació, la percepció que va dominar anys enrere en el sentit que la indústria farmacèutica era capaç per ella mateixa de portar a terme totes les investigacions inicials i el desenvolupament posterior de fàrmacs ha experimentat canvis importants. Totes aquelles inversions no han comportat un augment paral·lel del nombre d'especialitats farmacèutiques noves al mercat, sinó més aviat al contrari: han disminuït. Una de les raons principals d'aquesta evolució és el tema de la seguretat dels medicaments, en el qual cal demostrar amb molts assaigs i dades que el nou fàrmac no té riscos per a la salut. En aquest sentit, i amb els controls que es fan en l'actualitat, l'aspirina no hagués estat autoritzada a causa dels problemes gàstrics que pot ocasionar.

El problema és greu i massa complex com perquè sigui necessària la contribució de molta més

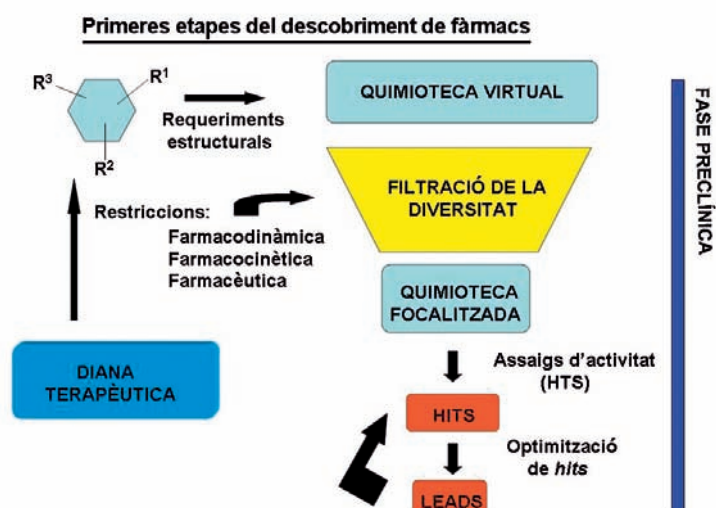


Figura 4. La implicació del químic en les primeres etapes del descobriment de fàrmacs.

gent per mirar de canviar el descens de fàrmacs nous autoritzats (figura 3). El començament del nou segle ha coincidit amb la tendència creixent d'implicar institucions públiques i privades en el descobriment de fàrmacs, tot acceptant que cal reunir les capacitats de científics de diverses branques (metges, biòlegs, farmacèutics, químics, farmacòlegs, microbiòlegs, bioinformàtics, físics, etc.), siguin on siguin. El terme anglès *outsourcing* (com tants d'altres) ha iniciat la seva invasió en el món del fàrmac. D'aquesta manera, les companyies s'interessen per les investigacions i pels resultats obtinguts per grups del sector acadèmic o de petites empreses, o bé els encarreguen aspectes concrets de les diferents etapes del descobriment de fàrmacs.

En tot aquest entramat, el químic hi té un paper fonamental. Si ens centrem en l'anomenat *químic mèdic*, per exemple, és a través d'ell, treballant al sector acadèmic o a l'industrial, d'on no tan sols sorgiran les molècules (començant pel disseny de milers o milions a l'ordinador per seguir amb nombres més assequibles al laboratori), sinó que es modularan des de molts punts de vista (acti-

vat davant la diana, solubilitat, biodisponibilitat, penetrabilitat cel·lular, resistència al metabolisme, etc.) per arribar a seleccionar els caps de sèrie que entraran amb les màximes garanties possibles a les fases preclíniques avançades. Tal com mostra la figura 4, a partir de les dades estructurals i funcionals que es coneixen d'una diana farmacèutica (enzim, receptor, proteïna, etc.), el químic pot elaborar una col·lecció de molècules a l'ordinador (quimioteca virtual) que tinguin la possibilitat d'interactuar amb la diana. Atès que el nombre de molècules pot arribar als milers o als milions, cal fer una filtració abans de preparar-les al laboratori (quimioteca focalitzada). Per fer-ho, s'empren criteris de conformitat farmacodinàmica (interacció de la molècula amb la diana), farmacocinètica (disponibilitat de la molècula per arribar a la diana, metabolisme, toxicitat) i farmacèutica (cost, patentabilitat, etc.). L'assaig de la quimioteca focalitzada permetrà d'identificar molècules actives (*hits*), les quals hauran de sotmetre's a un procés d'optimització estructural per acabar identificant els candidats a caps de sèrie (d'un a tres composts), que passarien a fases preclíniques més avançades.

És a través del químic mèdic, treballant al sector acadèmic o a l'industrial, d'on no tan sols sorgiran les molècules, sinó que es modularan des de molts punts de vista per arribar a seleccionar els caps de sèrie que entraran amb les màximes garanties possibles a les fases preclíniques avançades

El químic desenvoluparà també un paper determinant a l'hora de planificar la fabricació dels composts escollits a l'escala de planta pilot i de producció.

En aquest context, el fet que els fonaments teòrics de la química, sobretot de l'orgànica, es trobin ben assentats fa pensar que queda poc camp per explorar i que aviat els químics dedicats a imaginar i fer molècules no tindran gaire feina. Aquesta impressió és fàcilment rebutible amb un exemple senzill, il·lustrat a la figura 5, en el qual queda palès l'amplíssim camp que hi ha encara per investigar i treballar a l'hora de fer molècules noves.

A més, el químic preparatiu no s'atura amb la síntesi de molècules que puguin arribar a ser fàrmacs. Una molècula pot ser molt activa davant una diana concreta, però, si no és biodisponible, és a dir, si no pot arribar al punt de l'organisme en el qual cal que actuï, la seva eficàcia serà molt minsa. L'administració de fàrmacs ha hagut d'experimentar un desenvolupament important per mirar de solucionar aquest problema. En aquest desenvolupament, en el qual hi ha implicat l'ús de substàncies polimèriques d'origen natural o sintètic, així

com altres productes (per exemple, els liposomes), hi ha molt de terreny per explorar i la química hi desenvolupa un paper fonamental. Aquest és un camp que s'ha expandit d'una manera espectacular amb l'entrada de les nanotecnologies. El desenvolupament de nanomedicines, l'aplicació de nanocomposts al diagnòstic o a l'administració de fàrmacs són camps en els quals les inversions s'han multiplicat en els últims anys i dels quals s'esperen resultats en el futur més pròxim. La combinació d'aquestes tecnologies amb les molècules orgàniques o inclús amb el que es coneix com a fàrmacs biològics (per exemple, els anticossos) potenciarà, sens dubte, l'arsenal amb el qual es podran combatre les malalties que mostren més resistència en l'actualitat.

D'una manera complementària, el químic més dedicat al desenvolupament serà també una peça bàsica per poder passar, amb rendiments bons i costos econòmics i ambientals minimitzats, dels mil·ligrams o pocs grams elaborats al laboratori als quilograms de l'etapa de desenvolupament industrial (l'anomenada *química fina*). En aquest camp, àrees de recerca com la de nous catalitzadors per fer possible reaccions que transcorrin amb conversions més elevades sense la presència de dissolvents nocius per al medi ambient i que tendeixin a l'economia d'àtoms (és a dir, que no se'n perdin entre els reactius de partida i el producte final per minimitzar el tractament de residus) són i seran objecte d'interès i d'esforços continuats en el sector de la química fina. A més, el fet que cada vegada s'ampliï el tipus de producte candidat a fàrmac (per exemple, pèptids i proteïnes, conjugats de sucres, molècules que contenen metalls, etc.) requereix de la posada a punt de metodolo-

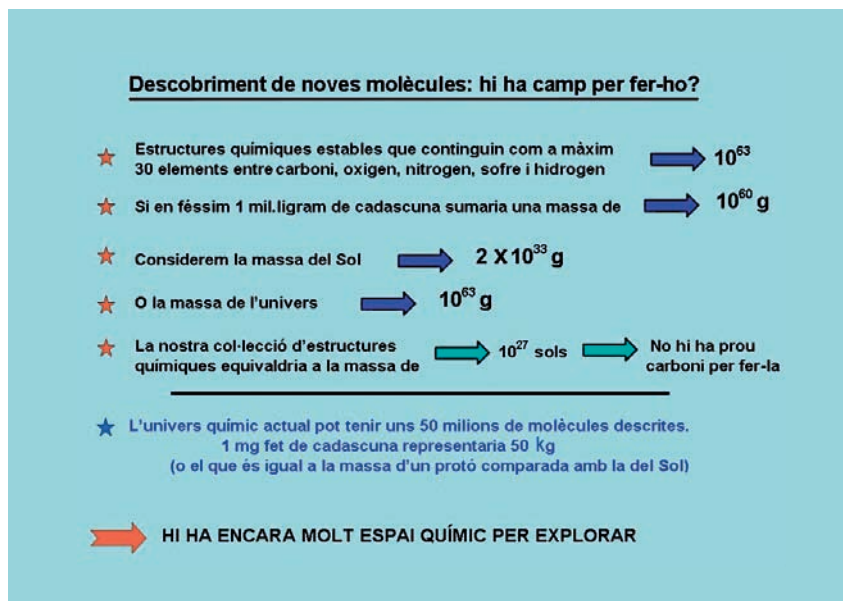


Figura 5. El químic disposa d'un amplíssim marge de maniobra per dissenyar i preparar noves molècules. La figura mostra un exemple senzill de càlcul del nombre de molècules de fins a trenta àtoms que són possibles manipulant solament cinc àtoms diferents. Part de les dades s'ha extret del treball de Bohacek et al. (1996)

gies de producció de nova creació. En aquest conjunt, la globalització, amb la irrupció dels països asiàtics, ha comportat un seriós trasbals per a la indústria química europea, el qual només es podrà superar a partir d'innovar i obtenir valor afegit que et faci competitiu en productes i en desenvolupament tecnològic.

D'una manera complementària, el químic més dedicat al desenvolupament serà també una peça bàsica per poder passar, amb rendiments bons i costos econòmics i ambientals minimitzats, dels mil·ligrams o pocs grams elaborats al laboratori als quilograms de l'etapa de desenvolupament industrial, l'anomenada química fina

L'IQAC i el descobriment de fàrmacs

Al nostre país, on el sector farmacèutic té encara una presència rellevant, també hi ha grups del sector acadèmic que porten a terme una intensa feina investigadora a l'entorn del descobriment de fàrmacs. L'Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC), un institut dependent del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) ubicat a Barcelona, té entre els seus objectius prioritaris les investigacions en la frontera de la química i la biologia. És en aquesta interfície on les investigacions dirigides a la biomedicina compten amb diversos grups treballant en el descobriment de fàrmacs. Des de científics que investiguen sobre les metodologies de la química teòrica i computacional que cal desenvolupar per conèixer més a fons el funcionament d'enzims i proteïnes implicats en patologies diverses fins a grups que treballen en la posada a punt d'eines de diagnòstic més fiables i acurades per a la detecció precoç de malalties greus (hepatitis, sida, infeccions, càncer), passant per

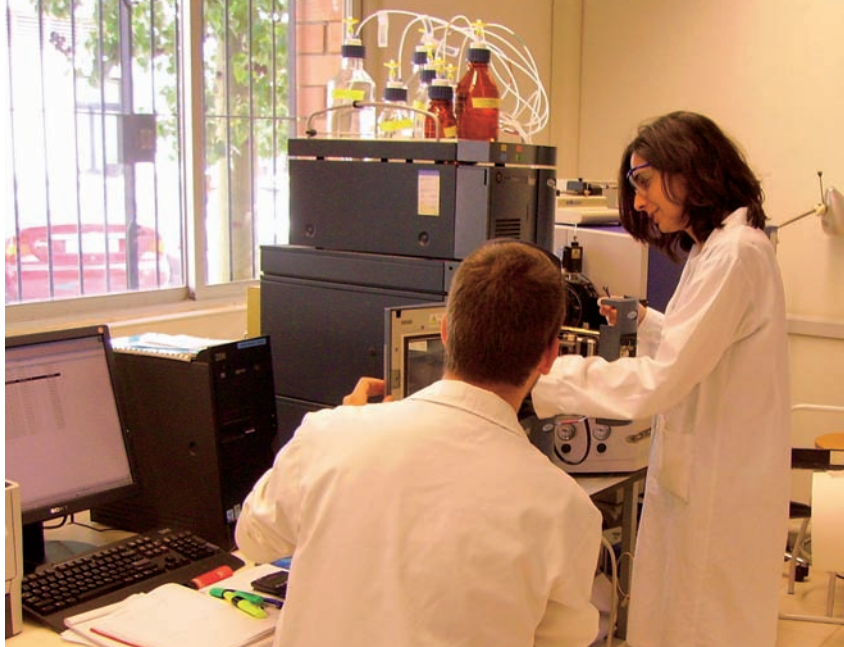


Figura 6. Membres del grup d'investigació de l'IQAC analitzant nous compostos mitjançant la tècnica de cromatografia líquida d'alta pressió i espectrometria de masses (HPLC-MS) del grup d'investigació de l'IQAC.

científics interessats en metodologies de producció massiva de molècules (química combinatòria, síntesi orgànica en paral·lel) i en la seva modulació posterior per optimitzar-ne les propietats farmacològiques, o bé grups que tenen una gran experiència en mètodes d'administració de fàrmacs o en la producció de composts bioactius d'una manera ambientalment sostenible, l'IQAC ha aconseguit que la seva feina investigadora tingui un ressò important en la indústria farmacèutica europea. Patents transferides i que s'estan explotant comercialment, molècules en fases clíniques, contractes de codesenvolupament de nous fàrmacs, a més de les nombroses contribucions des d'aspectes més inicials i bàsics del descobriment de fàrmacs, per exemple, en els camps del càncer i les malalties neurodegeneratives, conformen una realitat i determinen un futur ben prometedor en el context de l'anomenada *bioregió de Catalunya*, un clúster dedicat a la biomedicina que està assolint un prestigi internacional indiscutible.

En resum, el descobriment de fàrmacs segueix sent un repte científic i de desenvolupament i una necessitat de primer ordre, amb una feina intensa i extensa

al davant per mirar de combatre i vèncer la malaltia i totes les seves conseqüències en la nostra societat. Per assolir aquests objectius, caldrà l'aportació de molta gent amb una formació sòlida en camps interdisciplinaris, entre la qual el químic, com ha fet durant els darrers cent cinquanta anys, ha de seguir tenint un protagonisme indiscutible.

Agraïments

Suport econòmic del Ministeri de Ciència i Innovació (Projecte SAF 2008-00048) i de la Fundació Marató de TV3 (Projecte 070332).

Bibliografia seleccionada

- BOHACEK, R. S. [et al.] (1996). *Med. Res. Rev.*, 16: 3-50.
- DREWS, J. (2000). «Drug discovery: A historical perspective». *Science*, 287: 1960-1964. [Una revisió sobre l'evolució històrica del descobriment de fàrmacs.]
- GRAY, N. (2006). *Changing landscapes: A special report on the world's top 50 pharma companies* [en línia]. Nova York: Pharmaceutical Executive. <<http://www.pharmexec.com/pharmexec/data/article.clestandard/pharmexec/272006/354138/article.pdf>>. [Un dels informes habituals anuals sobre la indústria farmacèutica mundial.]

- HOPKINS, A. L.; POLINSKY, A. (2006). «Knowledge and intelligence in drug design». *Annu. Rep. Med. Chem.*, 41: 425-437. [Una revisió interessant sobre com els químics mèdics fan servir el seu coneixement per dissenyar estratègies en els seus projectes de descobriment de fàrmacs.]
- WESS, G.; URMANN, M.; SICKENBERGER, B. (2001). «Medicinal chemistry chemistry: Challenges and opportunities». *Angewandte Chemie International Edition English*, 40: 3341-3348. [Una aproximació a la metodologia moderna emprada per al descobriment i desenvolupament de fàrmacs.]

Consulteu també:

- Biografia de Paul Ehrlich i discurs de recepció del Premi Nobel l'any 1908: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllich-bio.html.
- Fascicle d'Investigación y Ciencia del novembre de 1997, que inclou diversos articles de divulgació sobre la química mèdica.



Àngel Messeguer

és professor d'investigació del CSIC adscrit a l'Institut de Química Avançada de Catalunya, del qual és actualment el director. Doctor en química per la Universitat de Barcelona, el seu grup d'investigació es dedica a la química mèdica. És coautor de més de cent seixanta treballs i quinze patents, i ha dirigit vint-i-una tesis doctorals. Del 2002 al 2007 va ser president de la Societat Catalana de Química. A. e. angel.messeguer@iqac.csic.es.