

MEDICAMENTS A LA CARTA

Dr. Ernesto Estrada Roger *

Comentari a l'article "New Cytostatic Agents obtained by Molecular Topology".
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Vol. 6 n° 19. 2301-2306. 1996

El treball desplegat per la Unitat d'Investigació de Disseny de Fàrmacs i Connectivitat Molecular de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València s'emmarca dins els anomenats "mètodes per al disseny racional de fàrmacs". Aquest grup encapçalat pels professors Jorge Gálvez Álvarez i Ramón García-Doménech ha desenvolupat una poderosa eina per al disseny de nous medicaments. El seu mètode es basa en el que hom anomena "topologia molecular", que únicament s'interessa en les connexions entre els àtoms dins la molècula, amb l'objectiu primordial de caracteritzar quantitativament l'estructura molecular, de la qual depenen en principi totes les propietats que manifesten els compostos químics, incloses l'acció farmacològica i la toxicitat.

El grup de València ha partit de l'ús dels índexs de connectivitat molecular desenvolupats als anys 70 pels nord-americans Kier i Hall. Entre els aspectes novells del nou mètode hi ha, en primer lloc, el desenvolupament i la inclusió de nous índexs que complementen en gran manera els de connectivitat molecular. Aquests "índexs de càrrega" descriuen d'alguna manera la distribució de càrregues electròniques dins una estructura molecular des d'una base topològica. El segon aspecte novell és la utilització combinada de dues tècniques estadístiques per aconseguir models que descriuen les activitats biològiques d'acord amb els índexs abans esmentats. En tercer lloc, per bé que no menys important, hi ha el fet que el nou mètode permet generar en un ordinador un conjunt de noves molècules, encara no obtingudes pels químics al laboratori, i predir-ne l'activitat farmacològica.

La utilitat d'un nou model en la ciència es mesura, fonamentalment, pel grau en què aquest és capaç de predir successos que encara no han estat descrits. El mètode dels científics valencians ja ha passat aquesta prova de foc. Ells han aconseguit el disseny de diferents compostos amb accions farmacològiques variades, com ara: analgèsics, antivírics, hipoglicèmics, i més recentment anticancerosos. En tots els casos, les proves experimentals n'han confirmat les prediccions, la qual cosa avala la qualitat del mètode i els models emprats.

El disseny dels compostos amb activitat anticancerígena ha estat recentment publicat en la revista inter-

nacional especialitzada *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* En aquest treball es desenvolupa una funció discriminant que assoleix un "filtrat" dels compostos que cal analitzar. El "torrent" de compostos que havia de ser "filtrat" incloïa vora dotze mil estructures moleculars. Després d'"entrenar" l'ordinador perquè fos capaç de diferenciar un compost anticancerígen, la qual cosa equival a trobar una funció discriminant òptima, es va passar al "filtrat" dels compostos de la base d'estructures químiques. En aquest procés foren seleccionats diversos compostos que eren predits com a anticancerígens per l'ordinador. Després, els tests farmacològics demostraren que, efectivament, l'àcid carmínic i quatre antibiòtics coneguts presenten l'activitat buscada. D'aquests, la doxiciclina presentà més activitat i especificitat *in vitro* que el 5-fluorouracil, el qual es comercialitza com un anticancerígen.

Segons que demostra aquest resultat, l'activitat biològica, que és una variable bastant complexa, és reduïda a un patró topològic amb un acceptable grau de precisió. És possible de dissenyar molècules contra diferents tipus de neoplàsies usant un mateix patró topològic i, encara més, poden dissenyar-se noves molècules amb accions biològiques sense considerar explícitament el mecanisme d'acció farmacològic. Des del punt de vista químic, cal preguntar-nos: com una aproximació tan senzilla a l'estructura molecular és capaç de reproduir i predir propietats que en depenen amb un grau tan alt de precisió? Des del punt de vista pràctic, són evidents els avantatges que els mètodes de disseny racional de fàrmacs tenen davant els mètodes tradicionals de prova i error en l'estalvi de recursos materials, humans i de temps. Finalment, noves accions per a medicaments coneguts han estat descobertes per aquesta via, per la qual cosa s'obre una nova opció a la terapèutica. Com que l'emprament de medicaments encara serà la via de major ús, i en molts casos l'única, per a la cura o l'alleujament de diverses malalties, la indústria farmacèutica té ara la paraula per sol·licitar medicaments a la carta.

*Cap del Grup de Disseny Computacional de Fàrmacs
Centre de Bioactius Químics. Universitat Central de Las Villas (Cuba)