

EL MARAVILLOSO PODER DE LOS MEDICAMENTOS: DESARROLLO DE NUEVOS COMPUESTOS QUÍMICOS CON PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS

Iván Omar Romero Estudillo y
José Mario Ordóñez Palacios

El Dr. Iván Omar Romero Estudillo es Investigador por México-CONACYT adscrito al Centro de Investigaciones de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Sus líneas de investigación están enfocadas al desarrollo de metodologías sintéticas y su aplicación al descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicos para enfermedades de prioridad nacional. Es miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

El Dr. José Mario Ordóñez Palacios es Profesor Investigador de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos en donde es líder del grupo de investigación enfocado a la síntesis de derivados de ácidos α -aminofosfónicos y para el desarrollo de nuevos medicamentos. El Dr. Ordóñez pertenece al SNI nivel III y recientemente fue reconocido por el Gobierno del Estado de Morelos con la "Venera José María Morelos y Pavón, Morelense de Excelencia 2021" en la categoría de educación e investigación. Es miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos

Los medicamentos

La búsqueda continua de nuevos medicamentos capaces de mantener o recuperar la salud es un reto constante de la comunidad científica. Es maravilloso como un medicamento es capaz de aliviar el dolor, eliminar virus o bacterias, disminuir la fiebre, la inflamación y curar una gran diversidad de padecimientos. Aunque los medicamentos han permitido mejorar nuestra calidad de vida, es evidente la necesidad del descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos químicos que respondan a las necesidades de la sociedad actual y a la aparición o evolución de las enfermedades.

Un medicamento es una sustancia o preparado farmacéutico a partir de principios activos con propiedades preventivas, curativas o de diagnóstico; su objetivo principal es interrumpir o modificar el curso de una enfermedad o prevenirla.

Los medicamentos se pueden clasificar según su origen en aquellos que se derivan de la naturaleza y los obtenidos de sustancias sintéticas o semisintéticas. Los primeros, pueden provenir del reino vegetal, animal, mineral o de procesos biotecnológicos; mientras que los sintéticos son preparados a través de reacciones químicas en un laboratorio a partir de reactivos comerciales; por otro lado, los semisintéticos son medicamentos que no son completamente naturales ni sintéticos y son el resultado de la modificación química de un producto natural (híbridos).

¿Cuánto tiempo se tarda en desarrollar un nuevo medicamento y cuál es el proceso?

Encontrar un medicamento efectivo frente a una enfermedad no es algo sencillo y requiere de muchos experimentos y tiempo de investigación, así como de una importante inversión económica y de la colaboración de distintas disciplinas. A partir del descubrimiento de moléculas con potencial aplicación para una enfermedad se requieren más de 10 años de investigación y de una inversión superior a 1.5 mil millones de dólares para poder determinar si un medicamento puede ser utilizado en humanos. Durante este proceso de investigación más del 90% de las moléculas propuestas no llegan a la etapa final y son descartadas en fases iniciales.



FIGURA 1. PROCESOS para el desarrollo de un medicamento

El proceso consiste en complejos y detallados estudios encaminados a evaluar las ventajas y desventajas de un medicamento al ser administrados en humanos. En general, el desarrollo de un medicamento puede dividirse en cuatro etapas; la primera está constituida por la investigación y el descubrimiento de nuevas moléculas que interactúen con el blanco terapéutico objetivo. En esta etapa, se lleva a cabo la preparación y optimización del medicamento, así como su caracterización farmacológica. En la siguiente etapa, la segunda, se realiza un estudio exhaustivo para confirmar si su administración en humanos será segura, incluyendo pruebas en células y animales, estudios de su farmacocinética, toxicología a corto plazo, formulación y estudios de su preparación a gran escala. La etapa de desarrollo clínico (etapa 3) es la primera administración del compuesto al ser humano y está subdividida en tres fases: en la fase I se evalúa la farmacocinética, tolerabilidad y efectos secundarios en pacientes voluntarios sanos. En la fase II se llevan ensayos a pequeña escala para valorar su eficacia y dosis tolerada, así como estudios

toxicológicos a largo plazo. En la fase III se realizan estudios de ensayos clínicos controlados a gran escala utilizando dosis más altas. En la etapa 4 todos los hallazgos son analizados por las autoridades sanitarias para la aprobación del medicamento y, en su caso su posterior comercialización (Figura 1).

En nuestros recientes trabajos nos hemos dedicado al diseño, preparación y evaluación de nuevos compuestos químicos con potencial actividad antiinflamatoria a través de la combinación del uso de software especializado, el desarrollo de métodos de síntesis química y de ensayos para su evaluación biológica. ¿Qué es la inflamación?

Una inflamación es la respuesta innata del sistema inmune a estímulos nocivos generado por factores externos (abrasiones, golpes, etc.) o internos, como agentes patógenos (virus, bacterias, hongos, entre otros), siendo crucial la inflamación en la defensa del hospedero ante el agente dañino, por lo que la inflamación no siempre tiene que considerarse mala [1]. En general, los síntomas de la inflamación son: rubor que es el enrojecimiento por

acumulación sanguínea en la zona dañada, tumor producido por la hinchazón y el acumulamiento de células inmunes, calor asociado con el flujo sanguíneo y actividad metabólica de los mediadores y dolor provocado por acción de las terminaciones nerviosas.

Una inflamación puede diferenciarse por su duración en aguda o crónica (Figura 2). La primera, tiene una evolución relativamente breve, sus características fundamentales son la exudación de líquido, cambios vasculares y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). Esta respuesta consiste en depurar los tejidos muertos, proteger contra infección local y sustitución de las células dañadas.

Posteriormente, mediante una correcta coordinación de todas estas células, se logrará la eliminación de los estímulos, la reparación de las zonas que sufrieron daños y la resolución del proceso inflamatorio. La inflamación aguda puede considerarse benigna y se le atribuye principalmente a una respuesta de carácter protector, que de no existir las infecciones se propagarían, las heridas no se curarían y los órganos afectados presentarían

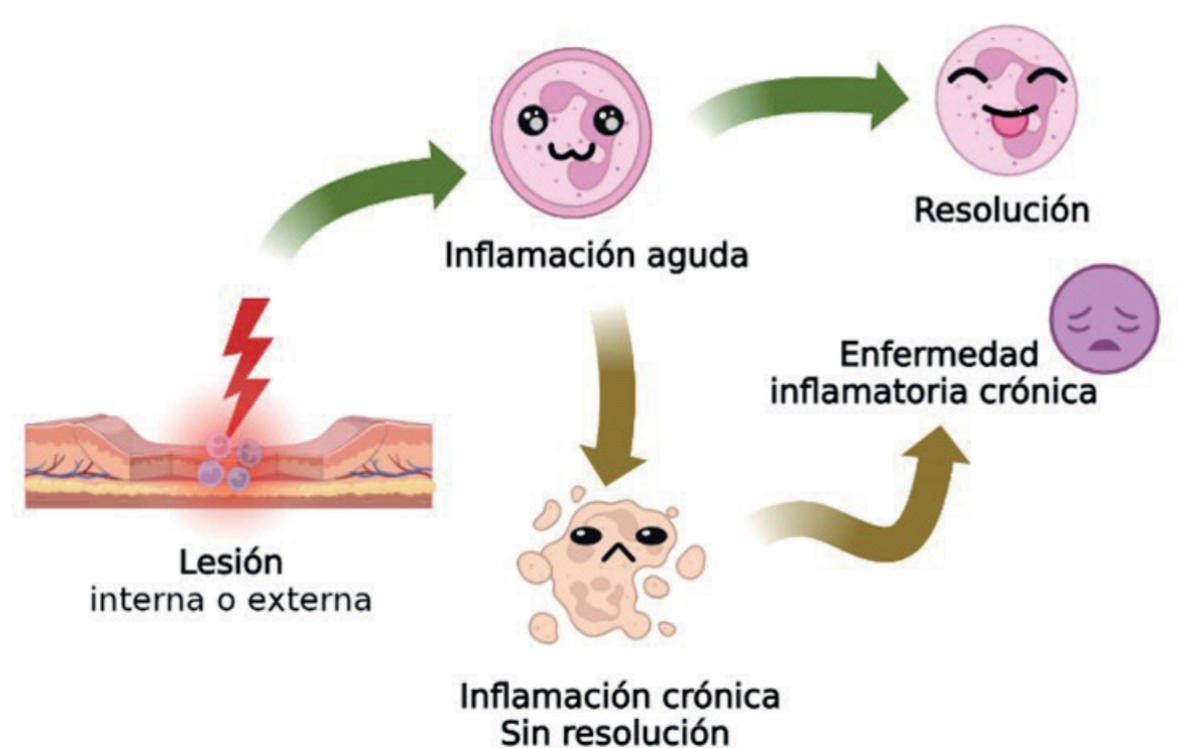


FIGURA 2. CLASIFICACIÓN de la inflamación

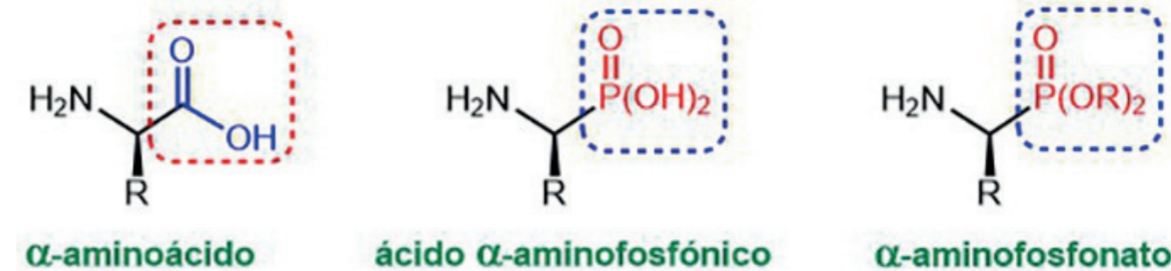


FIGURA 3. ÁCIDOS α -aminofosfónicos, principales análogos de los α -aminoácidos

secreciones de manera permanente. Por otro lado, la inflamación crónica tiene una larga duración y tiene lugar cuando la inflamación aguda no se resuelve. Este tipo de inflamación se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular y da lugar a enfermedades inflamatorias crónicas.

En general, la inflamación está asociada a enfermedades de alta incidencia en nuestro país, como la artritis reumatoide, psoriasis, Alzheimer, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, enfermedad de Crohn, entre otras.

El tratamiento actual de la inflamación incluye medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y glucocorticoides. Ambos inhiben directa o indirectamente la producción de mediadores proinflamatorios, disminuyendo significativamente los síntomas del proceso inflamatorio. Sin embargo, estos medicamentos poseen diversos efectos adversos que empeoran al ser administrados por largos periodos de tiempo. Aunque se sabe que los antiinflamatorios no curan la enfermedad, sí son capaces de controlar los síntomas cardinales de la inflamación, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Con base en lo anterior, es fundamental la necesidad del descubrimiento de nuevos compuestos químicos (nuevos medicamentos) más eficientes y con un perfil de seguridad alto con aplicación en enfermedades que transcurren con inflamación. En este sentido, los ácidos α -aminofosfónicos y sus ésteres, los α -aminofosfonatos, son posiblemente los análogos más importantes de los α -aminoácidos donde el grupo carboxílico es reemplazado por el grupo fosfónico [2], su amplio estudio ha permitido destacar su gran espectro de aplicaciones que van desde la agricultura hasta la medicina (Figura 3).

Nuevas aportaciones

Con el objetivo de proponer nuevos compuestos químicos con propiedades antiinflamatorias, en nuestras investigaciones hemos decidido incorporar el grupo fosfonato por sus interesantes propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y su baja toxicidad. Estos nuevos compuestos, en un futuro, se podrían convertir en una alter-

nativa o servir como reemplazo de los medicamentos actuales. En la Universidad Autónoma del Estado de Morelos hemos conformado un grupo multidisciplinario para llevar a cabo el análisis in silico, la síntesis y la evaluación de nuevos α -aminofosfonatos con actividad antiinflamatoria (Figura 4).

De acuerdo con nuestros resultados [3] y con base en un análisis computacional QSAR (por sus siglas en inglés, Quantitative Structure-Activity Relationships) se encontró que la forma esférica de los α -aminofosfonatos propuestos favorece la actividad antiinflamatoria y que la introducción de cadenas alquílicas entre el grupo amino y fenilo aumentan la potencia de los compuestos propuestos. Con base en estos resultados, a continuación, se desarrolló un método eficiente, práctico y en un solo paso que permitió la preparación de una serie de nuevos α -aminofosfonatos cuaternarios. Su síntesis se llevó a cabo a partir de reactivos comerciales de bajo costo y fueron transformados a través de condiciones suaves de reacción sin la necesidad del uso de disolventes, y aplicando los principios de la "Química Verde". Para demostrar su actividad antiinflamatoria se utilizó un modelo de edema auricular en ratones inducido por el reactivo 12-O-tetradecanoilforbol-13-aceta-

to (TPA), y se encontró que seis de los α -aminofosfonatos preparados mostraron una eficacia máxima igual a la mostrada por la indometacina (control positivo), mientras que tres compuestos mostraron una eficacia máxima entre el 70-80%, confirmando que los resultados experimentales se relacionaban con los predichos teóricamente.

Adicionalmente, se evaluó su efecto en el número de células inmunes presentes en sangre obtenida de un lecho vascular cercano al sitio de la inflamación. Se encontró que los compuestos preparados disminuyeron hasta en un 50% la aparición de monocitos y neutrófilos, lo que sugiere que los compuestos desarrollados en nuestro laboratorio tienen un efecto inmunomodulador. Por otro lado, considerando que la toxicidad es una propiedad clave para el desarrollo de nuevos medicamentos, se determinó su dosis letal 50 (DL50) por vía oral, encontrando que todos los compuestos evaluados poseen una DL50 mayor a 2000 mg/Kg, por lo que de acuerdo con la categorización de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) son compuestos inofensivos. En ensayos recientes se estudió su efecto analgésico utilizando un modelo de dolor inflamatorio (modelo de estiramiento abdominal),

encontrando que los compuestos preparados tienen un efecto analgésico moderado (40-65%).

Los resultados en conjunto nos permitieron seleccionar a dos moléculas "hits". El siguiente reto es continuar estudiando estos compuestos químicos a través de modificaciones estructurales y hacer estudios detallados de sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.

El descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos constituyen un área de la ciencia que ha marcado una pauta en el progreso de la humanidad y esto lo ha conseguido a través de la prevención, tratamiento y rehabilitación de la salud humana. Debido a la complejidad y al carácter de cada enfermedad, proponer nuevos medicamentos no es algo trivial y es un proceso largo, complejo y costoso, además de que requiere de la implicación de distintos profesionales con un alto nivel científico que con su experiencia aborden de manera estratégica las propuestas de los nuevos medicamentos.

Glosario
Medicamento: toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

Principio activo: toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico.

Farmacocinética: Disciplina de la farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos y sus metabolitos en el organismo (líquidos, tejidos, excretas) y su relación con la respuesta farmacológica. Molécula: es una partícula formada por un conjunto de átomos ligados por enlaces covalentes o metálicos. Constituye la mínima cantidad de una sustancia que mantiene todas sus propiedades.

Referencias
[1] Chen, L.; Deng, H.; Cui, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J.; Wang, X.; Zhao, L. Oncotarget. 2018, 9, 7204-7218. (b) Iba, Y.; Shirai, M.; Dei, C.; Hirata, T.; Harada, C.; Masukawa, T. Int. Immunopharmacol. 2007, 7, 597-603.

[2] Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. Tetrastat 2015, 71, 1745-1784. (b) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. Curr. Org. Synth. 2012, 9, 310-341.

[3] Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreño, O.; González-Morelos, A.; Flores de Jesús, B.; López-Castillo, M.; Razo-Hernández, R. S.; Castañeda-Corral, G.; Ordóñez, M. Bioorg. Med. Chem. 2019, 27, 2376-2386.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

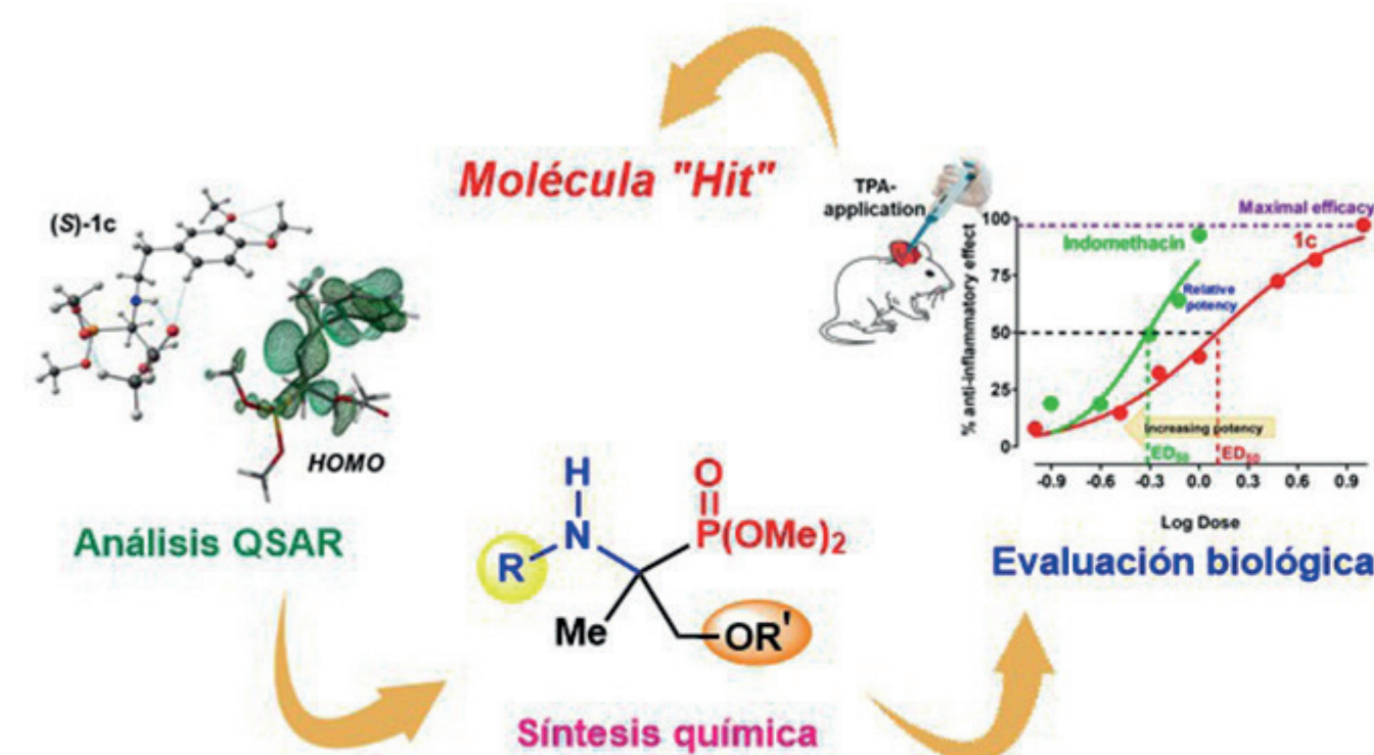


FIGURA 4. DISEÑO, síntesis y evaluación de α -aminofosfonatos como probables medicamentos para el tratamiento de la inflamación.