

LA BUSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS: Interés permanente de la Humanidad

Por **Jorge Errecalde***

Los fármacos pueden tener origen en el reino vegetal, animal o mineral, ser semisintéticas o directamente sintéticas.

La Farmacología se inicia con el hombre, los *Australopithecusafarensis*, hace más de tres millones de años, en su selección de diversos alimentos van identificando algunos por sus características especiales, quizás medicamentosas.

Los fármacos, por lo tanto, surgen junto con los alimentos. Se consideraba a la enfermedad causada por dioses perversos, malos espíritus y hechicería. Las curaciones eran encantamientos y ceremonias. La enfermedad crea inquietud en los miembros del grupo-tribu, y eso los moviliza para resolver el problema. Así surge un miembro que se “especializa” en este tipo de problemas, que terminará siendo el hechicero o médico brujo.

La medicina recién se tornó curativa con los antimicrobianos hace 100 años.

La humanidad entró, en ese momento, en la edad del medicamento. Hasta entonces los fármacos no pasaban de ser sintomáticos, aunque algunos, como los analgésicos, anestésicos, sedantes, digitálicos y derivados de la quina, habían mostrado su gran utilidad terapéutica.

En la cueva Shanidar, en Kurdistán, Irak, se encontraron restos de neandertales de unos 50-70000 años de antigüedad. Entre ellos había restos identificados como vegetales, algunos de ellos de efedra. Los neandertales usaban fármacos?

Recién a partir de hace unos 5000 años tenemos datos de uso de fármacos en las culturas china, egipcia, babilónica, mesopotámica, en que efedra, opio, azufre y otros comienzan a ser utilizados. A través de las culturas griega y romana, la llegada del cristianismo y el renacimiento con sus avances y retrocesos científicos se siguió ampliando la farmacopea. Coca, quina e ipeca son ya productos del Nuevo Mundo. En el siglo XIX surge la farmacología experimental, Lavoisier aporta lo suyo y, con la llegada del siglo XX se produce la revolución farmacológica que conocemos.

Como evolucionó la búsqueda de nuevos medicamentos? Primero que se usó, lógicamente, fueron productos animales, vegetales o minerales sin purificar. Posteriormente se comenzó a extraer sustancias activas por métodos diversos. La incorporación de medición en peso de los extractos fue un enorme avance, complementado posteriormente con la valoración en potencia de esos extractos. La identificación de moléculas activas comienza en los siglos XVIII y XIX. La semisíntesis, es decir la modificación de moléculas obtenidas de la naturaleza para mejorar alguno de sus aspectos, y finalmente la síntesis completa de fármacos, completan en cuadro de evolución de la búsqueda de medicamentos. Pero, como evolucionó esa búsqueda en los últimos años?

Los primeros sistemas de screening de fármacos eran relativamente simples. Se hacían extractos de, por ejemplo, un vegetal, y se los testeaba en diferentes sistemas: cardiovascular en ratas, uterino en ratas, músculo liso aislado, antimicrobiano en placa de Petri, antineoplásico en cultivos celulares, etc. Eso podía identificar algún efecto concreto para avanzar en el desarrollo. Era un proceso lento y laborioso.

La difusión de las primeras computadoras accesibles en la década de los 80 permite que se comiencen a modelar fármacos y sus receptores, y componerse las primeras bibliotecas farmacológicas informatizadas. En poco tiempo se comenzó a trabajar en diseño de fármacos por computadora. En base a estructuras definidas, se avanzaba en modificaciones espaciales adaptables a receptores conocidos, se las modificaba, se las seleccionaba, en etapas previas a su introducción al laboratorio.

A comienzos de la década de los 90, se comienza a utilizar una nueva metodología, el screening de alto rendimiento. Era capaz de testear

varios miles de compuestos en pocos meses. Era revolucionario. Se trataba de testear a través de una reacción muy simple, rápida y de claro punto final, el efecto que fármacos diversos ejercían sobre determinado paso metabólico, unión a receptor, etc.

El screening de alto rendimiento evolucionó. Dado que existen bibliotecas de cientos de miles de compuestos químicos en las grandes compañías farmacéuticas, con el perfeccionamiento de esta metodología, se llegó a testear millones de compuestos en pocos días. Esta metodología que se desarrolla literalmente al azar, en algunos casos puede ser guiada por selección de compuestos computarizada, basada en el conocimiento de la estructura de los receptores blanco o dianas. De esta manera se identifican fármacos cabezas de serie para su transformación en candidatos para el desarrollo clínico, validación de dianas para su uso terapéutico, etc.

Estas metodologías no son revolucionarias, representan la evolución de tecnologías que ya llevan años de práctica y que se vuelven más poderosas con el aumento del conocimiento y del armamento científico y computacional disponible.

Es indiscutible el impacto que la innovación y la evolución en la búsqueda de nuevos fármacos tiene y tendrá, cada vez más, en el tratamiento de enfermedades y en la calidad de vida de los seres humanos.

*

Médico Veterinario de la Universidad Nacional de La Plata.
Médico de la Universidad Nacional de La Plata.

Doctor en Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata.
Bachelor Honours de la Universidad de Pretoria.
Master en Farmacología y Toxicología de la Universidad de Pretoria.

Fellow de la Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria.
Miembro Honorario del Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria.
Académico de Número. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.
Académico Correspondiente Extranjero. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.
Académico Correspondiente. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.
Académico Titular. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.
Vicepresidente Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.