

## HISTORIA DE LA FARMACOLOGIA

### 1. INTRODUCCIÓN

Para evaluar la relevancia del legado científico de una disciplina a la ciencia actual es necesario revisar sus pasadas contribuciones para conocer su perspectiva histórica y valorar su evolución en el contexto dinámico de nuevos conceptos, nuevas tecnologías y de disciplinas complementarias.

Las contribuciones a la investigación farmacológica de distinguidos farmacólogos, biólogos, químicos, fisiólogos, físicos, matemáticos, etc., demuestran que la esencia de la Farmacología como ciencia es su enfoque integrador. El cometido de esta disciplina – ahora de cerca de dos siglos de antigüedad – es proporcionar el enfoque y el contexto necesarios para dirigir el esfuerzo de la investigación biomédica hacia el descubrimiento de nuevos medicamentos. Para conseguirlo, la Farmacología se ha integrado con la Fisiología, la Bioquímica, la Biología Molecular y, recientemente, con la Genómica.

### 2. EN SUS INICIOS

Desde la Prehistoria hasta el final del siglo XIX, la búsqueda de remedios para tratar las enfermedades se centró en los productos naturales. Su actividad fue documentada hace aproximadamente 4 600 años en la medicina tradicional china y posteriormente fue evolucionando tras las diversas contribuciones de la medicina ayurvédica india y de la japonesa. El estudio de las plantas medicinales también fue uno de los principales objetivos de las tradiciones farmacéuticas griegas, árabes y romanas. En Roma destaca Pedanio Dioscórides que escribió una obra de cinco volúmenes, titulada *De Materia Médica*, precursora de la moderna farmacopea. En su obra, Dioscórides describió unas 600 plantas medicinales, junto con medicamentos obtenidos de animales y minerales. Sin embargo, la personalidad más relevante de la medicina romana es Claudio Galeno, creador de la polifarmacia y partidario acérrimo de los medicamentos de origen vegetal.

En la Edad Moderna destaca el suizo Paracelso, que introdujo la utilización de sustancias químicas en el tratamiento de las enfermedades; Paracelso buscaba un fármaco específico para cada enfermedad, idea contraria al remedio universal de Galeno. Además, Paracelso propuso que las plantas medicinales ejercían su acción porque en su composición existía una sustancia a la que llamó *ens*, equivalente a la idea del actual principio activo. También definió la existencia en los medicamentos de una característica específica, la *spícula*, que les permitía fijarse en el organismo para ejercer su efecto, la primera intuición de la existencia del receptor farmacológico.

En el siglo XVIII, época de grandes cambios sociales e ideológicos, se introdujeron en terapéutica diversos agentes químicos, aunque también se utilizaban las plantas medicinales, especialmente la *Digitalis purpurea*, introducida en 1785 por el médico inglés William Withering para el tratamiento de la hidropesía. Con el tiempo se convertiría en una

planta insustituible por su actividad cardiotónica. A principios del siglo XIX se empezaron a conocer los disolventes orgánicos (éter, cloroformo, benceno...), que permitieron aislar diversos principios activos de las plantas medicinales. El primero que se aisló fue la morfina, alcaloide del opio, por Friedrich W. Seturner en 1806, al que siguieron la estricnina, la quinina, la cafeína, la cocaína, etc.

En 1830, Henry Leroux aisló la salicina, precursora de la aspirina, a partir la corteza del Salix alba, abriendo el camino para el aislamiento de los heterósidos como la digoxina, la digitalina etc.

### 3. LA FARMACOLOGÍA COMO CIENCIA INDEPENDIENTE

En el siglo XIX, al disponer de los principios activos aislados de las plantas medicinales, los esfuerzos en investigación se centraron en comprender las acciones de los agentes terapéuticos sobre la función de los órganos y tejidos, y en conocer las causas de la enfermedad, presentándose un escenario favorable para el desarrollo de la Farmacología basándose en la investigación científica. El fisiólogo francés François Magendie estudió las acciones farmacológicas de los alcaloides aislados hasta entonces. Continuó su labor su discípulo Claude Bernard, descubriendo que el curare del veneno de las flechas de los indios del Amazonas actuaba en la unión neuromuscular interrumpiendo la estimulación nerviosa en el músculo estriado. La Farmacología nace como ciencia independiente con el médico alemán y profesor de Farmacología Rudolf Buchheim, que fundó en 1846 el primer laboratorio de Farmacología Experimental en Dorpat (Estonia) . Al no disponer de financiación externa, lo construyó en el sótano de su domicilio. Buchheim convirtió en ciencia experimental el estudio de las acciones de los agentes terapéuticos, que hasta entonces se había realizado de una forma puramente descriptiva y empírica. Su obra fue continuada por su discípulo Oswald Schmiedeberg que demostró que la muscarina tenía un efecto sobre el corazón similar al producido por la estimulación del nervio vago. Entre sus discípulos destacan el inglés Henry Dale y el norteamericano John J. Abel, que una vez formados transmitieron el método farmacológico a sus países de origen creando las escuelas inglesa y americana, respectivamente.

Las contribuciones de la investigación de muchos y legendarios científicos, como Buchheim, Schmiedeberg, Pasteur, Ehrlich o Langley en el siglo XIX, y Dale, Clark, Stephenson, Mackay, Rang, Black, Lefkowitz, Kobilka o Kenakin en el siglo XX, entre otros, establecieron los principios sobre los que se asientan los fundamentos de la Farmacología moderna. Fueron los responsables del cambio de paradigma en la caracterización de los agentes terapéuticos, que iba desde lo empírico, describiendo las actividades observadas con los productos naturales (calor, frío, sed, emesis, etc.), al nuevo concepto de entidades terapéuticas definidas, que producían respuestas dosis-dependientes al interaccionar con elementos receptivos localizados en los tejidos animales y humanos.

### 4. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE RECEPTOR Y/O DIANA TERAPÉUTICA

A continuación, iremos describiendo la evolución de la Farmacología siguiendo el avance del conocimiento de los receptores y/o dianas terapéuticas, puesto que no es posible hablar de esta disciplina sin aludir a los receptores, piedra angular de la investigación farmacológica y 10 del desarrollo farmacéutico y una de las grandes ideas, no solo de la Farmacología, sino de las ciencias biológicas en general.

Las primeras alusiones al receptor datan de finales del siglo XIX, cuando el fisiólogo inglés John N. Langley propuso el concepto de sustancia receptiva para explicar las acciones de la nicotina y del curare en el músculo esquelético. Esta idea fue compartida por Paul Ehrlich, contemporáneo de Langley y pionero en los campos de la Inmunología y de la Quimioterapia; Ehrlich popularizó el concepto de bala mágica para referirse al efecto de los agentes terapéuticos. Años después, Archibald Hill, discípulo de Langley y posteriormente Alfred J. Clark y John H. Gaddum utilizaron la ley de acción de masas para explicar la interacción fármaco-receptor: un fármaco (L) interacciona con un receptor diana (R) de forma reversible para formar un complejo (R-L), cuyas consecuencias funcionales son la modulación de la función de la célula y el mantenimiento o la restauración de la homeostasis tisular.

El término receptor, usado originalmente para describir una sustancia receptora en la membrana celular para un mediador endógeno o un fármaco, se fue ampliando gradualmente hasta abarcar todos los tipos de dianas farmacológicas: receptores acoplados a proteínas G (GPCR), canales iónicos y receptores acoplados a canales, receptores con actividad enzimática propia, enzimas, receptores de citoquinas, receptores nucleares, etc.

La evolución del concepto de receptor se basó en el trabajo no solo de excelentes farmacólogos como Clark, Gaddum, Schild, Ariens, Ahlquist, Stephenson, Mackay, Lefkowitz, Kenakin, Caron y Kobilka, sino también de los enzimólogos Michaelis y Menten y de los bioquímicos Monod, Wyman, Changeux, Koshland, Nemethy y Filmer. A medida que avanzaba el siglo XX, la investigación en Farmacología se centró en caracterizar mejor la función de los receptores, dirigiendo sus esfuerzos a la teoría de la ocupación propuesta previamente por Clark. Las tecnologías utilizadas para ello condujeron a la integración de la Farmacología en la Bioquímica, lo que llevó a la etapa bioquímica de la Farmacología. Sin embargo, la existencia de los receptores seguía siendo un tema controvertido, ya que quedaba una pregunta que era necesario responder: ¿las teorías de los receptores están respaldadas por la existencia de receptores reales? En 1906 el gran farmacólogo Henry Dale, cuyos estudios farmacológicos sobre las acciones muscarínicas y nicotínicas de la acetilcolina eran conceptualmente similares a los de Langley

expresó su escepticismo sobre la existencia real de los receptores. En cambio, sugirió que las acciones de los fármacos podrían ser debidas a fenómenos distributivos y que la selectividad del compuesto dependía de la facilidad con la que llegaba a su lugar de acción. Otro distinguido farmacólogo, Raymond Ahlquist, utilizando técnicas farmacológicas clásicas propuso, en 1948, la existencia de dos subtipos de receptores adrenérgicos

funcionales (a y b) en una publicación histórica y trascendental para la historia de la Farmacología. La idea fue rechazada por la literatura farmacológica, se publicó en una revista de Fisiología y posteriormente fue ignorada. Tiempo después, el gran descubrimiento de Ahlquist tendría dos consecuencias trascendentales: la primera fue conceptual y permitió explicar la famosa Inversión de Dale, hasta entonces incomprensible. Se refería a la inversión de la acción hipertensora de la adrenalina por la ergotamina (el bloqueo del receptor  $\alpha$ -adrenérgico por la ergotamina deja libre la acción vasodilatadora del receptor  $\beta$  de la adrenalina)

La segunda consecuencia fue de índole práctica y tuvo una extraordinaria trascendencia clínica, ya que a raíz de este descubrimiento surgieron un gran número de fármacos activadores y bloqueantes específicos de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  utilizados ampliamente en terapéutica para el tratamiento de la conjuntivitis, rinitis, asma, hipertensión arterial, etc. De hecho, Ahlquist ha sido reconocido como el responsable de la aparición del primer fármaco  $\beta$ -bloqueante para la angina de pecho, el propranolol, desarrollado por el farmacólogo inglés James W. Black utilizando modelos de órgano aislado, técnica clásica de la Farmacología. Actualmente, los  $\beta$ -bloqueantes se utilizan en el tratamiento de la hipertensión, arritmias, angina e infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, etc

A pesar de la importante contribución de Ahlquist al conocimiento de los receptores, 25 años después (1973) hizo el siguiente comentario sobre la existencia física de los mismos: Esto sería cierto si fuera tan presuntuoso como para creer que los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  existiesen realmente. Hay quienes piensan así, e incluso proponen describir su estructura. Para mí son un concepto abstracto concebido para explicar las respuestas observadas en los tejidos producidas por productos químicos de diversa estructura. Sin embargo, otros farmacólogos estaban convencidos de que los receptores existían; un ejemplo de ello lo constituyen Earl W. Sutherland, que descubrió el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), o G. Alan Robinson y Reginald Butcher, que llegaron a proponer que el receptor adrenérgico  $\beta$  y el enzima adenilato ciclasa responsable de la producción de AMPc, eran una misma entidad. Estos trabajos dieron pie al conocimiento de la señalización intracelular, que además de ayudarnos a comprender mejor la vida de la célula y su comunicación con el entorno permitió el descubrimiento de diversas dianas terapéuticas.

#### 4.1. DEL AISLAMIENTO DE RECEPTORES A SU CLONACIÓN Y CRISTALIZACIÓN

A medida que continuaba el debate y el escepticismo sobre la existencia real de los receptores, los estudios que se habían iniciado a mediados de la década de 1930 llevaron a la identificación funcional de los receptores colinérgicos en el diafragma de ratón. El receptor nicotínico fue aislado posteriormente, en la década de 1970, a partir del órgano eléctrico del pez torpedo utilizando toxinas selectivas como marcadores de afinidad del receptor. El descubrimiento de la utilidad de un marcador de alta afinidad, un gran hito en la historia de la Farmacología, revolucionó el estudio de los receptores y precedió al desarrollo de los ensayos de

unión de ligandos radiactivos (radioligand binding). Esta técnica se había usado previamente en el radioinmunoensayo de insulina por Solomon Berson y Rosalyn Yalow en 1960. Por este motivo, Yalow recibió el premio Nobel de Medicina en 1977 (Berson había muerto en 1972). El exitoso desarrollo de esta técnica permitió la caracterización, entre otros, del receptor de insulina por Pedro Cuatrecasas en 1971, del receptor b-adrenérgico por Robert J. Lefkowitz en 1972 y del receptor opiáceo por Candace D. Pert y Solomon H. Snyder y otros grupos en 1973. Se produjo una explosión de la investigación en Farmacología que llevó a conocer los receptores de diferentes neurotransmisores y sus subtipos. Esto incluyó la capacidad de marcar la localización y la densidad de los receptores en tejidos usando técnicas de autorradiografía. El mapeo de los receptores opioides y su presencia en la médula espinal abre las puertas de la administración dural y epidural de los opiáceos aumentando su eficacia en la terapéutica analgésica. De esta forma, el debate sobre la existencia de los receptores había pasado de algo hipotético a algo real y tangible.

Los avances en la caracterización de los receptores permitieron explorar el mecanismo de acción de medicamentos conocidos, la mayoría de los cuales habían sido aprobados para el uso humano a través de estudios observacionales y fenotípicos tanto en modelos animales como en la clínica. Se proponía que el efecto de un fármaco era debido a su interacción con uno o con varios receptores, siendo difícil determinar si su actividad podría ser atribuida a un solo receptor diana o era el resultado de sinergias funcionales entre diferentes receptores.

Este es el caso de la clozapina, que fue retirada del mercado debido a la aparición de algunos casos de agranulocitosis, fue reintroducida por Meltzer en 1993 por su gran eficacia como antipsicótico atípico en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente o intolerantes a los antipsicóticos convencionales. Tras más de 50 años de investigación sin éxito para encontrar una versión más segura de la clozapina, su mecanismo de acción molecular era poco conocido; aunque se sabía que su eficacia terapéutica implicaba el antagonismo en los receptores D2 de dopamina y 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina. Actualmente se propone que la clozapina no actúa como la bala mágica de Ehrlich, sino como una ametralladora mágica que dispara perdigones que se unen a diferentes dianas terapéuticas con distintas afinidades; estas propiedades han sido muy difíciles de reproducir en una nueva molécula a pesar de los grandes esfuerzos para conseguirlo.

Mientras los ensayos de binding facilitaron la caracterización de los receptores y otras dianas farmacológicas, también contribuyeron a una primera etapa de reduccionismo en Farmacología. Así, para muchos científicos, un compuesto que se unía con una gran afinidad a una diana farmacológica era visto como el 70 % del camino recorrido para convertirse en un nuevo medicamento. La sorpresa surgía cuando, a pesar de encontrar compuestos muy activos y selectivos en una determinada diana, las pruebas posteriores demostraban que

sus propiedades no eran las necesarias para convertirse en un medicamento, ya que eran moléculas que se metabolizaban rápidamente, tenían una baja biodisponibilidad, una corta vida media o eran potencialmente tóxicas

**4.2. DEL QUIMÓGRAFO DE HUMO A LAS TECNOLOGÍAS DE ALTO RENDIMIENTO** Con el desarrollo de ensayos de binding, las tecnologías de alto rendimiento, disponibles para estudiar las propiedades y la función de los receptores, han aumentado exponencialmente, progresando desde el uso de los quimógrafos de humo hasta los sistemas de cribado de alto rendimiento (High Throughput Screening, HTS), el cribado de alto contenido (High Content Screening, HCS), la química combinatoria, los estudios de asociación del genoma completo (Genome Wide Association Study, GWAS), y la secuenciación de segunda generación (NextGeneration Sequencing, NGS), pasando por otras tecnologías como los ensayos de FRET (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia) y de BRET (transferencia de energía de resonancia por bioluminiscencia). La aparición de los sistemas de alto rendimiento permitió generar más datos en un año que los que podrían obtenerse en un siglo completo después de la consolidación de la Farmacología; a pesar de que la habilidad de generar cantidades crecientes de datos se considera una clave básica de competencia y productividad, gran parte de esta ingente cantidad de datos no siempre genera ciencia en la investigación biomédica. Esto se debe a que la capacidad para interrogar e integrar productivamente esta información se ha vuelto extremadamente complicada, requiriendo un enfoque crítico y objetivo donde los datos puedan ser utilizados para formular hipótesis relacionadas con la función de la célula y las causas de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la esencia de la Farmacología como ciencia es su enfoque integrador, puede contribuir de forma importante a enfrentarse productivamente a esta sobrecarga de información, especialmente en lo que respecta a mejorar el valor intrínseco de los datos y su relevancia fisiológica.

Con la capacidad de aislar receptores y la posterior demostración de su actividad y especificidad farmacológica, el siguiente paso, gracias a la disponibilidad de las nuevas herramientas de secuenciación de la biología molecular, fue la clonación de receptores; de esta manera se inició la etapa molecular de la Farmacología.

Las nuevas herramientas de secuenciación permitieron clonar familias de receptores, de modo que ciertos tipos de receptores se asociaron con grupos de investigación específicos: por ejemplo, Robert Lefkowitz y Brian Kobilka, clonaron el receptor b-adrenérgico y fueron galardonados con el Premio Nobel de química en el año 2012 por su trabajo sobre los receptores adrenérgicos. En la década de 1980, se clonó el receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR), el de rodopsina, etc., y los esfuerzos continuaron sin interrupción durante las siguientes dos décadas, clonándose numerosos receptores y otras dianas terapéuticas. La clonación de receptores permitió comprobar que existen diferencias en la secuencia de aminoácidos del mismo receptor entre distintas especies, que con frecuencia se correlacionan con diferencias farmacológicas. Esto supone, por ejemplo, que los

resultados obtenidos en un receptor de origen murino no siempre se pueden extrapolar a los obtenidos en el receptor humano, lo que llevó a la clonación y a la expresión de receptores humanos en líneas celulares (receptores recombinantes). Actualmente, también se puede disponer de receptores humanos en células aisladas de muestras de pacientes, células que expresan de forma endógena un receptor; un ejemplo de ello lo constituye la línea celular LNCaP de cáncer de próstata, que expresa el receptor de andrógenos. Tanto los receptores recombinantes como los endógenos son herramientas indispensables en la investigación básica en Biomedicina y en el descubrimiento de nuevos medicamentos

Una consecuencia adicional de la clonación de receptores ha sido la capacidad de introducir mutaciones puntuales en el gen que codifica el receptor para cambiar aminoácidos clave en la proteína expresada. Estas mutaciones permiten comprender la interacción entre el receptor y su ligando y conocer mejor la relación entre estructura y actividad, y entre estructura y eficacia. La siguiente progresión lógica de la mutagénesis fue la cristalización de los receptores para determinar su estructura nativa usando la cristalografía de rayos X. La primera proteína diana que se cristalizó fue el canal de potasio, al que siguieron el receptor de rodopsina (GPCR) y el adrenoceptor  $\beta_2$  por Lefkowitz y Kobilka. En este mismo periodo se obtuvieron las estructuras cristalinas de los tres receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . Con esta información se tenía la esperanza

de comprender mejor las diferencias en la estructura de los tres receptores para facilitar el desarrollo de agonistas más selectivos y menos propensos a producir adicción, tolerancia, estreñimiento y depresión respiratoria, reacciones adversas asociadas a la morfina y a otros agonistas opioides. Evitar la adicción de la morfina es uno de los objetivos más codiciados de la investigación sobre el dolor, pero hasta la fecha todavía no se ha conseguido resolver. Con la disponibilidad de la estructura tridimensional de un receptor diana y su cocrystalización con los ligandos, se pueden utilizar las tecnologías como el diseño molecular de compuestos asistido por ordenador y la relación estructura-actividad por resonancia magnética nuclear para ayudar al diseño de nuevos compuestos in silico

Al analizar las contribuciones de la clonación y expresión de receptores a la investigación biomédica se puede concluir que las herramientas de la Biología Molecular ampliamente disponibles a finales del siglo XX han añadido, sin ningún género de duda, incalculables posibilidades a la investigación farmacológica y al descubrimiento de nuevos medicamentos. La disponibilidad de receptores recombinantes redujo notablemente el uso de animales como fuente de receptores, pero también tiene sus limitaciones que aumentan el reduccionismo intrínseco en su uso:

a) los receptores se expresan en un medio atípico.

b) se reducen al uso de un único receptor que se expresa en un formato restringido. Por lo tanto, la interacción entre el fármaco y el receptor recombinante podría ser diferente a la que se produce en el receptor nativo presente en su entorno natural. Estas limitaciones

llevaron a asignar selectividad a diversos compuestos en base a las restricciones del sistema. Hallazgos como estos enfatizan la necesidad primordial de que compuestos identificados en sistemas celulares recombinantes se deban ensayar en sistemas de receptores nativos donde el grado de expresión y el medio intrínseco del receptor sea natural. Otra cuestión que surgió en esta etapa fue el hecho de que los receptores clonados y su uso eran frecuentemente considerados como propiedad intelectual. Esto favoreció que se establecieran empresas de biotecnología sobre la base de una patente para una diana que salía de la investigación en el mundo académico. Estas dianas solo podían ser legalmente utilizadas por otros investigadores con el permiso de los titulares de los derechos de estas patentes. Esta situación, además de limitar el acceso a una determinada diana, condujo a omitir los detalles científicos clave que hay detrás de la clonación y de la expresión de la diana, lo que refleja una intrusión de la propiedad intelectual en la investigación biomédica básica, con la incapacidad de utilizar los clones patentados para avanzar en la investigación básica.

## 5. FARMACOGENÓMICA

A principios del siglo XXI, con la secuenciación del genoma humano se generaron grandes expectativas vinculadas con la identificación de genes relacionados con las causas de las enfermedades y con los productos de estos genes como nuevas dianas para su diagnóstico y tratamiento. Estos hechos condujeron a una plétora de ómicas, además de la Genómica y la Proteómica, que incluyen la Epigenómica, la Transcriptómica, la Metabolómica, la Lipidómica, la Interactómica, etc. El optimismo por el impacto de la medicina basada en el 21 genoma para mejorar la asistencia sanitaria resultó prematuro y exagerado, tendiendo a sobreestimar el impacto a corto plazo y a subestimar sus efectos a largo plazo. El camino está abierto y es irreversible, pero es largo y será un proceso gradual y paulatino.

Los estudios de asociación han consumido enormes recursos que condujeron a la identificación de miles de loci en genes causales de ciertas enfermedades. También se han realizado esfuerzos significativos para identificar mutaciones causales en cáncer, con la obtención de miles de muestras tumorales y el análisis de millones de mutaciones. Estos estudios han permitido la identificación, por ejemplo, del loci de susceptibilidad en cáncer de ovario epitelial. También se han conocido los genes de susceptibilidad en la enfermedad inflamatoria intestinal que han tenido un gran impacto en el conocimiento de su fisiopatología, dando lugar a nuevas hipótesis sobre esta enfermedad. Ahora bien, los loci genéticos identificados deberán integrarse con los datos funcionales asociados con estas variantes para lograr un enfoque terapéutico basado en los resultados de estos estudios. Actualmente se está tratando de interpretar y utilizar los resultados de la revolución genómica desde un enfoque holístico, centrado en los conceptos de redes moleculares, redes de biología y en la biología de sistemas. Los abordajes en red parecen ser tan racionales como paradigma que son la base de la Farmacología y de la Fisiología. En este contexto, tanto la cantidad como la complejidad de los datos que se generan indican que la



Bioinformática desempeña un papel fundamental como herramienta de integración, puesto que facilita el entendimiento de los fenómenos biológicos que requieren la unificación de la información desde el nivel molecular y genético hasta el de la población, incluyendo los niveles intermedios de célula, tejido, órgano e individuo.

## 5. FARMACOLOGÍA APLICADA

Las etapas de la Farmacología molecular y genómica coincidieron con la reorientación de la investigación biomédica hacia el descubrimiento de nuevos medicamentos, motivada por los aspectos científicos y financieros de la revolución biotecnológica que se produjo a finales del siglo XX; de esta forma, la Farmacología aplicada y el descubrimiento de fármacos se convirtieron en sinónimos. Sin embargo, esta orientación hacia el descubrimiento de nuevos medicamentos había sido anticipada por el trabajo de ilustres farmacólogos como James W. Black y Pedro Cuatrecasas, entre otros, cuyo principal interés había sido la aplicación de los hallazgos de la investigación biomédica básica al descubrimiento de medicamentos tendiendo puentes exitosos entre la Industria y la Academia. El interés de Black por la Farmacología aplicada generó el descubrimiento del propranolol y de la cimetidina, un antihistamínico de los receptores H<sub>2</sub> que se utilizó en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal antes de la aparición de los inhibidores de la bomba de protones y del tratamiento actual con antibióticos para erradicar el *Helicobacter pylori*. James W. Black recibió el premio Nobel de Medicina junto con Gertrude B. Elion y George H. Hitchings en 1988. Asimismo, Black colaboró con Paul Janssen, bajo cuyo liderazgo Janssen Pharmaceutica descubrió e introdujo aproximadamente ochenta medicamentos en el mercado.

Pedro Cuatrecasas participó en el descubrimiento de más de cuarenta medicamentos como aciclovir, sumatriptan, salmeterol, atorvastatina, tacrina, etc. Black y Cuatrecasas fueron considerados como científicos innovadores inspirados por el deseo de descubrir nuevos medicamentos. Ambos demostraron un claro conocimiento de los aspectos integradores de la Farmacología y fueron reconocidos como grandes científicos, inspirando, y a la vez desafiando, a sus colegas. El énfasis principal del presente discurso se ha dirigido hacia el reconocimiento de una Farmacología integradora y jerárquica, centrada en conocer las causas de las enfermedades y en descubrir medicamentos seguros y eficaces para tratarlas. Este enfoque integrador también se detecta en la solicitud de ensayos clínicos que se presenta a las agencias reguladoras para apoyar el avance de un nuevo medicamento hacia las pruebas en humanos, donde se comprueba que reúne un paquete completo de datos que provienen de muchas disciplinas diferentes: Química, Estadística, Medicina, Biología Molecular, Genética, Farmacología, Fisiología, Informática, Farmacocinética, Toxicología. Es conocido que el proceso de descubrimiento de nuevos medicamentos consta de tres importantes etapas: a) la de investigación, que va desde el concepto terapéutico (identificación y validación de una diana terapéutica implicada en la enfermedad) a la molécula más activa (cabeza de serie o lead); b) la de desarrollo, que comprende desde la

molécula más activa al medicamento registrado, y c) la de comercialización que va desde el medicamento registrado a la aplicación terapéutica y al mercado. Hasta hace aproximadamente treinta años en la mayoría de las compañías farmacéuticas el proceso de I+D era lineal y sus etapas estaban compartimentalizadas. El equipo de investigación obtenía moléculas con interesantes propiedades farmacológicas, los de desarrollo tenían que confirmar su seguridad y el departamento de marketing era el responsable de generar las ventas y transformarlas en ingresos. Por otra parte, el ritmo de fracasos no era excesivo porque los requerimientos regulatorios eran menos exigentes. Este período fue muy productivo para la industria farmacéutica representando una devolución de las inversiones en I+D considerablemente más alta de lo que se puede lograr hoy en día.

Desde entonces las ciencias biomédicas han avanzado de forma espectacular, el descubrimiento de medicamentos depende mucho más de la tecnología, es más costoso, los requerimientos regulatorios son más exigentes y la competencia es más intensa. El incremento en los costes de I+D se encuentra en un proceso de crecimiento tal que es difícil de asumir. Si analizamos la evolución del coste de introducir un nuevo fármaco en el mercado, en la década de 1990 estaba en torno a quinientos millones de dólares y ha pasado, en la actualidad, a más de dos mil millones, con una media de catorce años de investigación. En estos gastos se incluyen también los fracasos, es decir los abandonos de compuestos en fases avanzadas del desarrollo. Además, relacionando los costes con los nuevos medicamentos que salen al mercado se observa un claro desequilibrio. Para hacer frente a esta situación, desde varios entornos surgen iniciativas para acelerar y optimizar el proceso de la I+D de fármacos y reducir el tiempo y los costes asociados. En el año 2006 la IMI (Iniciativa de Medicamentos Innovadores) europea publica la Agenda Estratégica de Investigación, donde analiza los principales cuellos de botella que se producen con más frecuencia en los procesos de descubrimiento de medicamentos, y en la que indica que, para optimizar el proceso, la estrategia debería dirigirse a predecir las causas de fracaso en las etapas lo más tempranas posible del desarrollo de un fármaco. En esta iniciativa participan la industria farmacéutica en colaboración con centros de investigación, hospitales, universidades, administraciones públicas y organizaciones de pacientes. A finales del siglo XX se consiguieron reducir algunas de las causas de fracaso a través del estudio de las propiedades farmacocinéticas, de la seguridad y de la eficacia en modelos animales en las etapas iniciales del desarrollo de un fármaco, tratando de obtener información lo más pronto posible para evitar el fracaso en las fases más avanzadas. La experiencia demostró que los bajos márgenes de seguridad y la escasa eficacia fueron las causas principales de la retirada de los fármacos en las fases II y III de los ensayos clínicos. Actualmente, para conseguir una mayor eficiencia en el descubrimiento de medicamentos se han puesto en marcha en todo el mundo nuevos modelos de co-desarrollo público-privado desde etapas muy tempranas del proceso de I+D de fármacos, basándose en el concepto de innovación abierta. Las empresas farmacéuticas fueron conscientes de que, para aumentar la productividad en el descubrimiento de medicamentos, necesitan

aprovechar la creatividad y los conocimientos que residen dentro y fuera de sus límites organizativos. La innovación abierta representa la integración de los conocimientos entre diversos sectores que no había sido totalmente explotada hasta ahora.

Además, se han desarrollado nuevos abordajes que permiten llegar antes a los pacientes y de una forma más eficiente: uno de ellos es hacer circular el proceso de descubrimiento de medicamentos. Esto es:

- Partir de dianas identificadas en los pacientes por grupos de investigación clínicos.
- Validar las dianas mediante la investigación básica.
- Llegar con los compuestos más activos hasta pruebas de concepto tempranas, para validar en pacientes el mecanismo de acción o el candidato a medicamento.
- Establecer como objetivo la disminución del riesgo de fracaso en los ensayos clínicos.

Asimismo, este proceso circular permite, en algunos casos, acelerar la validación de mecanismos mediante el reposicionamiento de fármacos. Así, si se identifica un fármaco ya aprobado para otra aplicación, es más sencillo someterlo a una prueba de concepto temprana en pacientes para validar el nuevo mecanismo de acción, sin pasar por las etapas del proceso de descubrimiento de fármacos. Aunque el compuesto no sea el idóneo para el reposicionamiento, la validación clínica del nuevo mecanismo de acción reduce los riesgos del desarrollo de nuevas moléculas. Esta es la orientación del grupo BioFarma en descubrimiento temprano de fármacos a partir de situaciones lo más cercanas posible a la realidad del paciente, desarrollando ensayos traslacionales que sustituyan a los clásicos. Este ha sido el caso de dos ensayos de cribado de alto rendimiento desarrollados en sendas Tesis Doctorales del grupo BioFarma defendidas recientemente por Alejandro González y por Antón L. Martínez. En el primer caso, se desarrolló un método fenotípico basado en el estudio de la redistribución dinámica de masa (DMR) para evaluar el efecto sobre el fenotipo celular de fármacos activos en GPR35, receptor huérfano acoplado a proteína G implicado en procesos inflamatorios. La técnica de redistribución dinámica de masa se basa en la detección de cambios en la distribución de la masa celular en respuesta a un estímulo empleando placas de 384 pocillos con un chip en el fondo de cada pocillo; este chip responde a los cambios en la distribución de la masa de la célula con cambios en la longitud de onda del haz de luz reflejado por el fondo del pocillo

En el segundo caso, se desarrolló un método fenotípico para buscar fármacos que contrarresten el acortamiento producido por antitumorales y antirretrovirales en las terminaciones nerviosas de las neuronas sensoriales de ganglio de la raíz dorsal, que se manifiesta como un cuadro de dolor neuropático que afecta a las manos y a los pies (neuropatía en guante y calcetín). Para ello se puso a punto un algoritmo para medir, utilizando un microscopio de alto contenido, la longitud de las terminaciones nerviosas de una línea celular inmortalizada de neurona del ganglio de la raíz dorsal en placas de 96 pocillos. El ensayo permitió identificar al ácido  $\alpha$ -lipoico como fármaco capaz de contrarrestar el acortamiento de las neuritas inducido por rilpivirina, paclitaxel y vincristina.