

ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académica de Número

**INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS Y
UNIVERSIDAD**

ILMA. SRA. D^a. MARIA ISABEL CADAVID TORRES

Discurso de contestación

ILMO. SR. D. JOSÉ MARÍA CALLEJA SUÁREZ

Santiago de Compostela
Febrero 2008

TABLA DE CONTENIDOS

PRÓLOGO	5
INTRODUCCIÓN.....	7
EL PROCESO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS (I+D).....	9
<i>ETAPA DE INVESTIGACIÓN.....</i>	10
Identificación y validación de la diana	11
Identificación de <i>hits</i> y paso de <i>hits</i> a <i>leads</i>	12
<i>ETAPA DE DESARROLLO.....</i>	15
Desarrollo preclínico	15
Desarrollo clínico	16
NUEVAS HERRAMIENTAS Y TECNOLOGÍAS EN EL I+D DE FÁRMACOS	21
<i>IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE DIANAS MEDIANTE TÉCNICAS GENÓMICAS.....</i>	23
Estrategias de validación de dianas	25
<i>BIOMARCADORES.....</i>	32
<i>TÉCNICAS COMPUTACIONALES.....</i>	37
Genómica computacional	38
Biología de sistemas.....	39
Biosimulación.....	39
<i>CRIBADO VIRTUAL O CRIBADO IN SILICO</i>	39
Predicción de la actividad para una diana determinada.....	41
Predicción de propiedades no relacionadas con la diana	43
<i>QUÍMICA COMBINATORIA</i>	43
<i>CRIBADO DE ALTO RENDIMIENTO (High Throughput Screening, HTS)</i>	45
EL PRESENTE ¿UNA ÉPOCA DE CAMBIOS O UN CAMBIO DE ÉPOCA EN DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS?.....	51
<i>INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL.....</i>	57
<i>ACELERAR Y OPTIMIZAR EL PROCESO DE I+D DE FÁRMACOS Y REDUCIR EL TIEMPO Y LOS COSTES....</i>	59

Evaluación predictiva de la seguridad	61
Evaluación predictiva de la eficacia	65
Enfermedades raras y medicamentos huérfanos	69
APERTURA A UNA INVESTIGACIÓN INTERDISCIPLINAR PÚBLICA/PRIVADA COMPARTIDA	74
<i>DESDE LA PROPIA EXPERIENCIA</i>	<i>83</i>
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	92

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia

Excmos.e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos

Queridos amigos:

Antes de proceder a la lectura preceptiva de mi discurso de recepción en la Academia de Farmacia de Galicia quiero expresar mi más profundo agradecimiento a los miembros de la misma, por haber hecho posible mi ingreso en esta digna corporación, lo que sin duda constituye un gran honor en mi carrera profesional.

Quiero expresar mi gratitud especial al Profesor Calleja no solo por la confianza que ha depositado en mí al proponer mi candidatura como Académica, sino también por ofrecerme la oportunidad de entrar en el entonces Departamento de Farmacognosia y por su estímulo constante para afrontar mis primeros pasos en la Universidad. Con él y con la Profesora Gato, he compartido muchos años de mi vida universitaria por lo que quiero darles las gracias por su ayuda, sus consejos y, sobre todo, por estar ahí.

He tenido la suerte de contar con la colaboración y ayuda de la Profesora Loza y con la de otros investigadores que actualmente forman parte del grupo de investigación Biofarma, a ella y a todos los miembros del grupo, también quiero agradecerles su generosidad y entusiasmo por compartir las ideas, los éxitos y también los fracasos, cualidades que, sin duda alguna, son la esencia de un trabajo como el nuestro

Existen muchas otras personas que han sido esenciales tanto en mi formación científica como humana a lo largo de mi vida

universitaria, desde mis compañeros los farmacéuticos de oficina de farmacia a mis compañeros de la Facultad y del Departamento, y a mis alumnos, de los que siempre aprendo. A todos ellos muchas gracias.

Asimismo, quiero manifestar mi agradecimiento a todos los que me acompañan en este acto, ya que muchos de ellos están hoy aquí más por amistad, que por el interés de lo que yo puedo comunicarle.

Y por último y no por ello menos importante, quiero agradecer a toda mi gente, mis amigos, mi familia, mis padres, a mi marido Toñuco y a mis hijos Antonio, Eduardo y María su apoyo incondicional en todo momento.

INTRODUCCIÓN

Cuando hace unos meses recibí la noticia de mi nombramiento como Académica, al pensar en el tema de mi discurso fueron varias las posibilidades que rondaron por mi mente. Pensé en hablar de algunos temas que habían ocupado buena parte de mi labor docente e investigadora. Me he decidido por investigación y desarrollo de fármacos, porque desde que hice mi Tesis Doctoral dirigida por el Profesor Calleja, sobre la actividad hipoglucemiante del *Lythrum salicaria*, hasta la actualidad en la que dirijo junto con la Profesora Loza la Unidad de Servicios de Evaluación Farmacológica de la Universidad de Santiago, toda mi labor investigadora se ha centrado en aportar mi pequeña contribución al descubrimiento de fármacos.

De todos es conocido que las oficinas de farmacia, con el farmacéutico al frente, han constituido a lo largo de los años los principales núcleos de cristalización de lo que después fue la industria farmacéutica. Las fórmulas magistrales y los preparados galénicos que allí se elaboraban fueron dando paso a los primeros medicamentos registrados. Sin embargo, la investigación sistemática de desarrollo de fármacos no comenzó hasta la primera mitad del siglo pasado, cuando la química alcanzó el grado de madurez suficiente para aplicar su metodología a la investigación farmacéutica y cuando la farmacología se convirtió en una disciplina perfectamente definida. Un punto clave fue la introducción de la “*bala mágica*”, por Paul Erlich a principios del siglo XX. Asimismo Erlich fue el primero en definir el concepto de afinidad selectiva por los quimiorreceptores y proponer que la diferencia entre ellos podía ser estudiada químicamente.

En la actualidad la investigación y desarrollo farmacéutico incluye la identificación de una serie de etapas, asociadas a unas actividades estándar que permiten definir un proceso. La idea de un proceso perfectamente definido, puede parecer extraña y restrictiva para ser aplicado a la investigación científica, pero lo cierto, es que ha sido de un valor incalculable en la aceleración del descubrimiento de nuevos medicamentos y ha permitido asegurar a las compañías farmacéuticas la financiación continuada de los proyectos de I+D. Aunque esta visión no es necesariamente aplicable a un entorno académico, la importancia de entender el proceso global, facilita la caracterización de las oportunidades que están surgiendo en el entorno de las colaboraciones universidad-industria, así como la identificación de la necesidad de formar adecuadamente a nuestros estudiantes de doctorado, de cara a su incorporación a un entorno profesional en la industria farmacéutica.

Comenzaré describiendo de forma global el proceso de investigación y desarrollo de fármacos (I+D) seguiré analizando someramente la nuevas tecnologías, para centrarme posteriormente en el presente y en la apertura a una investigación pública/privada entre la universidad y la industria farmacéutica

EL PROCESO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE FÁRMACOS (I+D)

El descubrimiento de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo que requiere, además de nuevos descubrimientos en química y en biología, la realización de largos y costosos ensayos clínicos.

Cuando en las compañías farmacéuticas se propone un nuevo proyecto de I+D de fármacos no sólo se tienen en cuenta criterios de carácter científico y originalidad sino también cuestiones de oportunidad, desarrollo y marketing, tales como:

- El proyecto que se pretende iniciar deberá centrarse en un área de alta necesidad médica donde no existan otras terapias similares en el mercado o, en el caso de que existan, que no sean útiles para el paciente debido a perfiles subóptimos de eficacia o seguridad.

- La diana terapéutica que se define, como *el lugar al que se une el fármaco y que es capaz de producir una respuesta que modifica el curso de la enfermedad*, debe ser accesible a moléculas pequeñas (compuestos químicos) o, biológicas (anticuerpos monoclonales, péptidos). Es decir debe ser “*drugable*”, lo que significa que *posee un lugar de unión para el fármaco y que a consecuencia de esa unión se produce el efecto terapéutico deseado*.

- La información científica relacionada con el proyecto, ya sea generada internamente o disponible a través de la literatura científica y médica, deberá justificar que la modulación de la diana, además de producir el efecto terapéutico deseado, va a ser segura. Es decir el margen terapéutico del fármaco que va modular esa diana, deberá ser aceptable para la población de pacientes a los que va dirigido.

- El proyecto deberá ser comercialmente atractivo, para devolver la inversión a los accionistas de la compañía y proporcionar

financiación para la investigación y el desarrollo continuados. Para ello, se considera el coste global del proyecto y la rentabilidad; es decir si las ventas van a ser suficientes para justificar el gasto.

El proceso de I+D de fármacos consta de tres importantes etapas: investigación, desarrollo y comercialización, que no son ni independientes ni consecutivas, aunque están perfectamente coordinadas entre si durante todo el proyecto.



Figura 1- Etapas del proceso de I+D de fármacos

La etapa de **investigación** va desde el concepto terapéutico al compuesto químico. La de **desarrollo** va desde el compuesto químico al medicamento registrado y la de **comercialización** va desde el medicamento registrado a la aplicación terapéutica y al mercado (Figura 1).

ETAPA DE INVESTIGACIÓN

Las etapas de investigación del I+D de fármacos se resumen en la figura 2. En primer lugar surge la idea de la *diana* donde va actuar el fármaco que, posteriormente, se somete a validación mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* y, a continuación, se trata de encontrar la molécula idónea para esa diana y demostrar si puede ser un buen candidato a medicamento.



Figura 2 - Fases del proceso de investigación

Modificado de J.L Díaz Almirallprodesfarma

Identificación y validación de la diana

En la fase inicial de investigación preliminar se identifica una diana terapéutica implicada en la enfermedad (proteína, canal, factor de crecimiento, enzima). Para ello, es necesario conocer profundamente la enfermedad y llevar a cabo investigaciones biológicas utilizando células, tejidos, estudios bioquímicos y modelos animales. Las dianas en la que actúan la mayoría de los medicamentos actuales, se han identificado analizando la fisiopatología de la enfermedad y/o el mecanismo de acción de medicamentos similares existentes en el mercado. Entre las dianas terapéuticas, conocidas hasta ahora, los tres grupos mas importantes son los receptores que representan el 45%, las enzimas el 28% y las hormonas y los factores de crecimiento el 11%. (Figura 3).

Una vez identificada la diana terapéutica, se aborda su estudio mediante técnicas de biología celular y molecular y, recientemente, con tecnologías genómicas y proteómicas. Posteriormente se procede a su validación, proceso que tiene como finalidad demostrar *que su modulación por un fármaco puede modificar la progresión y/o los síntomas de la enfermedad* para la que ha sido identificada. Ahora bien, el nivel más alto de la validación de

una diana, sólo se consigue cuando el fármaco revierte lo síntomas asociados a la enfermedad en los seres humanos (etapa de desarrollo clínico). Por tanto, la validación de una diana no es solamente una etapa mas del proceso global del I+D de fármacos, sino mas bien un edificio construido por la epidemiología y la fisiopatología de la enfermedad y por los resultados de investigación en modelos animales y en seres humanos.

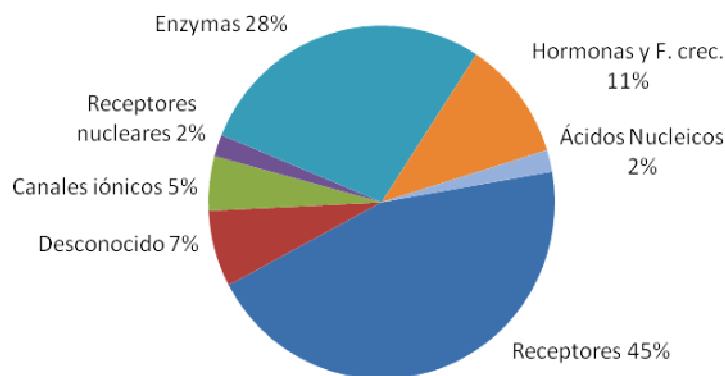


Figura 3- Tipos de dianas terapéuticas.

Fuente: *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 369-378(2003)

Identificación de *hits* y paso de *hits* a *leads*

Después de validar la diana sobre la que va actuar el medicamento que se pretende descubrir, se trata de identificar, seleccionar y optimizar el fármaco que modifique esa diana. Esta etapa comienza con la evaluación de la actividad de diversas moléculas que pueden modificar la diana. Para ello, el primer paso es definir una cascada de cribado (*screening*) donde se establecen los estudios a realizar para la caracterización de las moléculas. Después de definir la cascada, se someten los compuestos a un cribado *in vitro* en la diana propuesta para evaluar su potencia y en otras dianas

farmacológicas para determinar su selectividad. También se evalúa la eficacia, la toxicidad y la farmacocinética preliminar. En las primeras fases, entran cientos de miles de compuestos y, solo algunos, los mejores (en función de los requerimientos propuestos en la cascada de cribado), llegan a las fases posteriores (Figura 4).

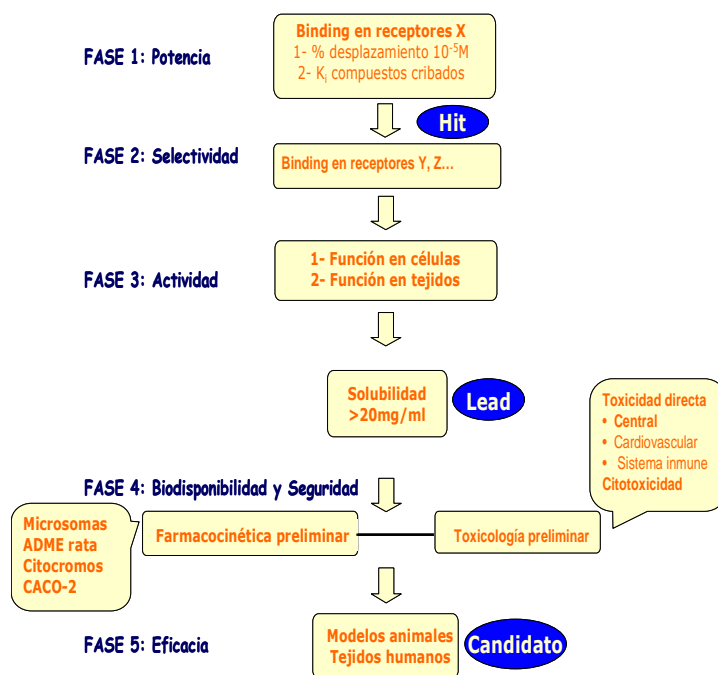


Figura 4- Ejemplo representativo de una cascada de cribado

Actualmente, estos ensayos se pueden realizar a gran escala con equipos robotizados que evalúan centenares de miles de compuestos por semana (cribado de alto rendimiento *HTS*). Los resultados obtenidos nos permiten identificar los compuestos más activos para la diana propuesta, que se denominan *hits*.

Posteriormente, comienza la etapa del paso de *hit* a *lead* que consiste en encontrar el compuesto mas activo, entre los hits seleccionados, que se denomina cabeza de serie, prototipo o *lead*. (Figura 5).

Una vez identificado un *lead* se lleva a cabo su optimización. La etapa de optimización del *lead* es un proceso iterativo, que implica numerosas repeticiones de la modificación de su estructura química, con la consiguiente evaluación de sus actividades biológicas en toda la cascada de cribado, hasta que se considera que la molécula es apropiada para avanzar en el desarrollo.



Figura 5- Identificación de *Hits* y paso de *Hits* a *Leads*

En este proceso, se trata de conseguir que la molécula seleccionada tenga las propiedades adecuadas de un potencial candidato a medicamento (*drug-like*), tales como:

- Potencia y selectividad por la diana
- Propiedades farmacocinéticas (ADME) idóneas
- Eficacia en ensayos *in vitro* e *in vivo*
- Perfil de seguridad aceptable
- Estabilidad química y compatibilidad para la formulación farmacéutica.
- Facilidad y coste de la síntesis química.
- Patentabilidad

Siguiendo esta estrategia, pueden pasar varios años antes de que un solo compuesto se seleccione para avanzar en el desarrollo.

ETAPA DE DESARROLLO.

La decisión de detener la optimización del *lead* y avanzar con un solo compuesto hacia el desarrollo, debe sustentarse en la seguridad de que el compuesto tiene las características adecuadas, para sobrevivir a través del desarrollo preclínico y llegar a los ensayos clínicos.

Desarrollo preclínico

Durante la etapa de desarrollo preclínico, se hacen exhaustivos estudios de toxicidad general y genética, ensayos farmacológicos de seguridad en modelos animales y se desarrollan los procesos de manufactura y de formulación para su uso en humanos, con la finalidad de seleccionar el candidato a medicamento.

En esta etapa se evalúa el metabolismo del candidato por estudios *in vitro* en hepatocitos, microsomas o, en sistemas enzimáticos humanos expresados en líneas celulares. Se analizan sus metabolitos y, en aquellos casos en que sean activos, se sintetizan y se someten a ensayos farmacológicos. Se estudia, en roedores y no roedores, si hay diferencias de metabolismo entre las especies y se determina la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis limitante de la toxicidad. También se valora su capacidad mutagénica o citotóxica (analizando la mutagenicidad en bacterias y en células de mamíferos) y se realizan ensayos de preformulación.

Una cuestión clave en los estudios preclínicos es conocer los indicadores de seguridad del candidato, ya que la dosis que se utiliza en los primeros estudios en seres humanos, se determina tras una cuidadosa valoración de las características farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas obtenidas en la etapa de desarrollo preclínico. También es necesario conocer si puede prepararse y formularse de acuerdo con las guías de buenas prácticas de

manufactura (GMP), que regulan la preparación del material para uso humano. Se analiza, además, su farmacocinética en especies de roedores y no roedores, el margen de seguridad y los órganos más afectados por la dosificación repetida del candidato. Para ello, se realizan estudios de toxicología, que abarcan desde 40 días a tres meses, en distintas especies.

La finalidad de los estudios preclínicos es suministrar información, lo más completa posible, para que las agencias reguladoras aprueben la realización de los ensayos clínicos en humanos, que constituyen la última etapa del desarrollo de un fármaco.

Desarrollo clínico

El desarrollo clínico de un fármaco se describe como la sucesión de estudios en cuatro fases temporales que van desde la fase I a la IV. Este concepto de fases no implica un conjunto de requerimientos ni la necesidad de un orden fijo, aunque suele existir una correlación entre la clasificación por objetivos y la clasificación por fases. Sin embargo es más adecuado utilizar la clasificación por objetivos, ya que un mismo tipo de estudio puede realizarse en diversas fases; por ejemplo, los estudios de farmacología y farmacocinética en humanos, aunque suelen realizarse en la fase I, también se pueden hacer en las fases siguientes.

En las etapas iniciales de los ensayos clínicos (Fase I y II), se estudia la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del fármaco en investigación. En la Fase III se estudian la eficacia frente a placebo/control activo y una vez que el fármaco pasa con éxito estas fases, se define la Ficha Técnica y si es aprobado por las agencias reguladoras, se registra como un nuevo medicamento. Los estudios en Fase IV se hacen después de que el medicamento haya sido

autorizado, se denominan también estudios postautorización o EPA y tienen como objetivo confirmar su seguridad a largo plazo (Figura 6).

Fase I

Los ensayos en fase I constituyen el primer paso en la investigación de un nuevo fármaco en los seres humanos. Se realiza la mayoría de las veces en voluntarios sanos; a menos que estén indicados para una enfermedad terminal o que el medicamento actúe en una diana que sólo se manifieste en procesos patológicos. Suelen realizarse en un número de sujetos que oscila entre 20 y 100.

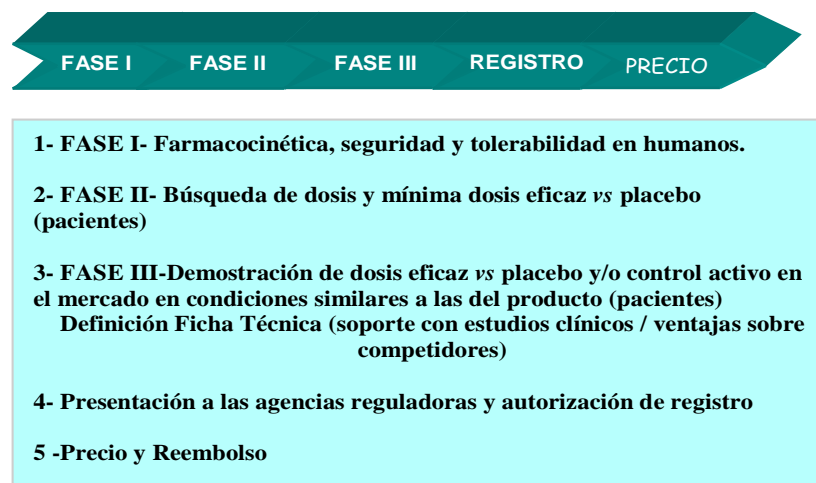


Figura 6- Fases de los ensayos clínicos

Modificado: *JM Palacios PCB Barcelona*

El diseño suele ser sin asignación aleatoria y sin enmascaramiento del tratamiento, porque se compara en un mismo sujeto la situación basal y tras la administración del fármaco. Los estudios en esta fase proporcionan la información preliminar de la tolerabilidad y de la seguridad del fármaco. Se determina la biodisponibilidad y los datos farmacocinéticos y, en algunos casos, suministran la primera evidencia de la eficacia en seres humanos,

frecuentemente a través del uso de biomarcadores. Si la seguridad, y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son aceptables, el compuesto progresa hacia la siguiente fase de ensayos clínicos.

Fase II

Representa el segundo estadio de la evaluación de un nuevo medicamento en seres humanos. El objetivo principal es explorar la eficacia terapéutica en pacientes con la enfermedad a la que va dirigida el nuevo medicamento. Otros objetivos importantes son, determinar las dosis y el régimen posológico que se va a usar en la fase III y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Para ello, se diseñan estudios de rango de dosis para evaluar y optimizar la eficacia y la seguridad. Estos estudios requieren a menudo centenares de pacientes, un tratamiento de duración prolongada y son, frecuentemente, multicéntricos, controlados y aleatorizados. Se centran en demostrar un acoplamiento directo entre el abordaje mecanístico inicial relacionado con la diana terapéutica y los resultados clínicos.

Fase III

La realización de los ensayos en Fase III, supone un aumento sustancial en la inversión del programa de desarrollo de un fármaco. Estos estudios tienen como objetivo, confirmar la eficacia y disponer de información a largo plazo de la seguridad del fármaco. Requieren de diez a cien mil pacientes, para que sean representativos de la población a la que va destinado el medicamento. Suelen ser controlados y aleatorizados y pueden tardar varios años en finalizar. Se intenta reproducir las condiciones de uso habituales y se consideran las alternativas disponibles en el mercado con la misma aplicación terapéutica. Los ensayos en esta fase van a suministrar una base sólida para obtener la autorización de comercialización y

aportan la información necesaria para que se pueda usar de forma adecuada. Una vez finalizada la fase III, se recopila toda la información, se define la Ficha Técnica y se presenta para su evaluación a las agencias reguladoras. Si es aprobado, el compuesto se registra como nuevo medicamento.

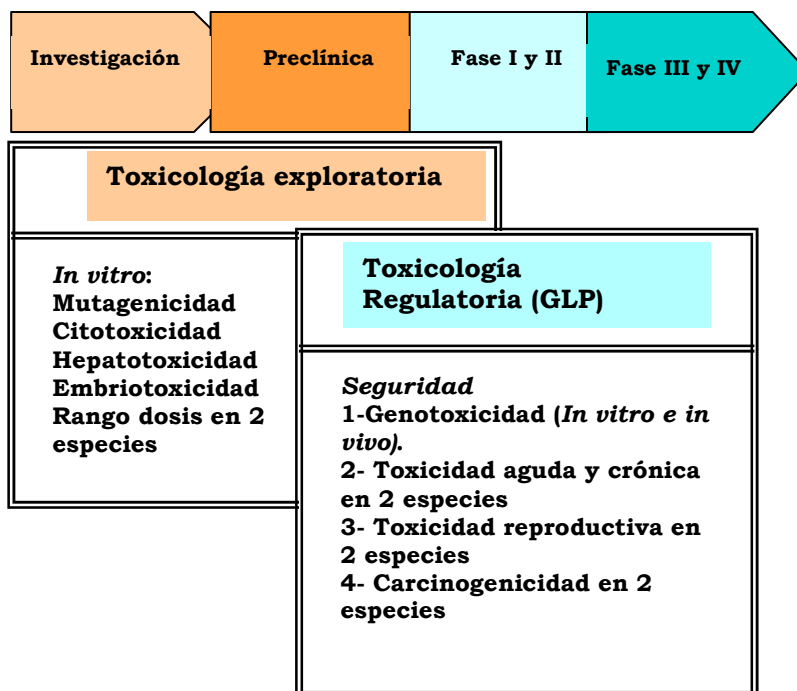


FIGURA 7- Desarrollo cronológico de la evaluación de seguridad

Fuente: Drug Discovery Development 2006

Fase IV

Los estudios en fase IV se inician tras la aprobación y comercialización del medicamento y están relacionados con el uso óptimo del fármaco en la indicación aprobada. El Real Decreto 71/2002 de Farmacovigilancia define el estudio postautorización como “un estudio clínico o epidemiológico realizado durante la

comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica o bien en condiciones normales de uso". Se diseñan para afinar el balance beneficio/riesgo, identificar reacciones adversas poco frecuentes o, precisar recomendaciones de dosificación.

El **desarrollo cronológico de los estudios de seguridad** de un fármaco se lleva a cabo desde la etapa de desarrollo preclínico (toxicología exploratoria) hasta las fases de desarrollo clínico (toxicología regulatoria). Estos últimos requieren la utilización de las normas de buenas prácticas de laboratorio (GLPs) y se llevan a cabo en paralelo a los ensayos clínicos. Se hacen extensos estudios de toxicidad crónica, generalmente de 6 a 12 meses de duración, en especies animales pequeñas y grandes, estudios de toxicidad reproductiva y, si el fármaco es para una indicación crónica no terminal, se realizan estudios de carcinogenicidad, generalmente, en dos especies. (Figura7).

En conclusión, el proceso de desarrollo de fármacos consta de varias etapas secuenciales que van desde la identificación y validación de dianas terapéuticas hasta los ensayos clínicos y la posterior aprobación por las agencias reguladoras para su registro como nuevo medicamento (Figura 8).



Figura 8- Etapas secuenciales de la I+D de fármacos

NUEVAS HERRAMIENTAS Y TECNOLOGÍAS EN EL I+D DE FÁRMACOS

Desde que en el 2001 se anunció el primer borrador del genoma humano (gracias al trabajo simultáneo de una agrupación de organismos públicos de diferentes instituciones y de la empresa Celera Genomics, *Internacional Human Genome Sequencing Consortium* (IHGSC)), surgieron grandes expectativas relacionadas con la biomedicina. De los casi 3.000.000 de pares de bases que integran los 23 cromosomas de la especie humana, solo se identificaron de 20.000 a 25.000 genes codificantes, un número mucho más bajo del esperado. Sin embargo el número de proteínas codificadas por estos genes es más elevado, lo que indica la gran complejidad de la especie humana y la calidad y funcionalidad de sus genes.

El conocimiento de la individualidad genética de cada sujeto permite: predecir las posibilidades de contraer una enfermedad, con la suficiente precisión y exactitud para justificar el tratamiento preventivo; conocer su pronóstico y controlar su evolución. Asimismo, basándonos en el perfil genético individual se puede definir racionalmente y, predecir, la respuesta a los fármacos tanto desde el punto de vista de su eficacia, como de su toxicidad. Esta es la base de los tratamientos personalizados o, medicina a la carta que, en la actualidad, es casi una realidad para algunos grupos de fármacos

La genómica, las tecnologías derivadas (proteómica, transcriptómica, metabolómica) y los rápidos avances en diversas disciplinas científicas tales como la química, la biología y la farmacología molecular, la bioinformática, la genética y los nuevos sistemas de liberación de fármacos, anuncian una nueva era de investigación postgenómica de la que se esperan importantes

consecuencias relacionadas con el cuidado de la salud, en general, y con la investigación y el desarrollo de fármacos en particular.

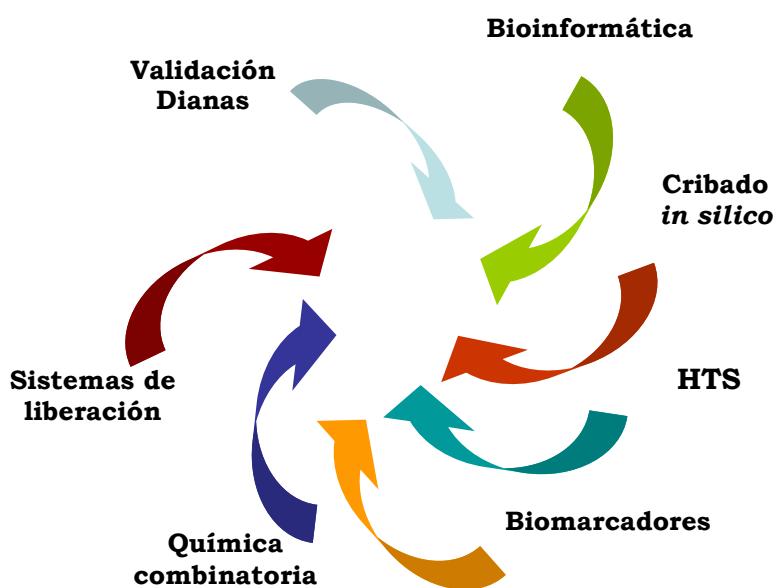


Figura 9- Nuevas herramientas y tecnologías

Estos avances repercuten en el descubrimiento de nuevas herramientas y tecnologías que van a incidir directa e indirectamente en la investigación farmacéutica (Figura 9). A continuación comentaremos, sólo algunas de estas nuevas herramientas y tecnologías, relacionadas más directamente con nuestro trabajo, tales como:

- Identificación y validación de dianas mediante técnicas genómicas y proteómicas.
- Biomarcadores.
- Técnicas computacionales.
- Cribado virtual o *in silico*
- Química combinatoria

- Técnicas de cribado de alto rendimiento (HTS).

IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE DIANAS MEDIANTE TÉCNICAS GENÓMICAS

La secuenciación del genoma humano ha revelado la presencia de un gran número de potenciales dianas terapéuticas, la mayoría de las cuales no han sido caracterizadas ni se ha establecido su asociación con una enfermedad concreta. El reto actual, consecuencia de la integración de la genómica en el desarrollo de fármacos, es seleccionar los genes que codifican las proteínas que pueden llegar a ser dianas terapéuticas.

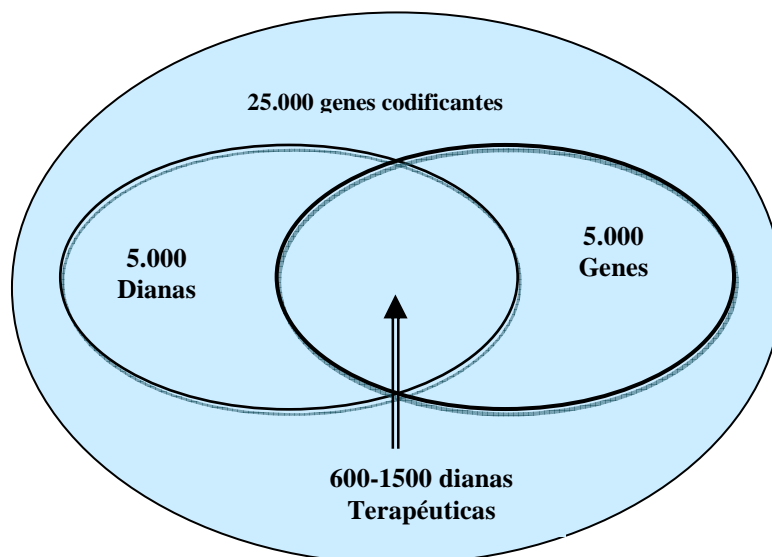


Figura 10- Estimación del número de dianas terapéuticas

Fuente: *Nature Reviews: Drug Discovery* 2004

Los fármacos, que actualmente están en el mercado, actúan aproximadamente en 500 dianas diferentes. De los 20.000-25.000 genes codificantes del genoma humano, las estimaciones recientes indican que sólo 5.000 podrían estar implicados en procesos

patológicos y, de estos, solo ciertos genes y las proteínas que codifican serían de interés para el desarrollo de fármacos que modifiquen la enfermedad. Se estima que el número de potenciales dianas está entre 600 y 1.500. (Figura 10).

Las técnicas genómicas y proteómicas para la identificación de dianas se centran en genes candidatos, es decir en aquellos genes que codifican proteínas que pueden estar implicados en la enfermedad o, bien que están localizados en una región del genoma asociada a la misma. Estas técnicas se basan en el análisis de la expresión génica, en el estudio de las interacciones proteína - proteína y en el cribado virtual o *in silico*.

El análisis de la *expresión de genes (microarrays de ADN)* consiste en identificar y cuantificar los genes que se expresan en una célula o en un tejido concreto en un determinado momento. Si se compara la expresión de genes en tejidos sanos y enfermos se pueden descubrir los genes implicados en la enfermedad y establecer una asociación entre esta y determinados genes que se encuentran alterados.

El estudio de las *interacciones proteína- proteína (microarrays de proteínas)*, permite estudiar las proteínas donde actúan la mayoría de los fármacos. Por medio de la proteómica es posible comparar la expresión de proteínas en células sanas y enfermas y asociar las posibles dianas proteicas con determinados procesos patológicos.

Aunque ambas técnicas pueden expresar información relevante sobre la función y validación de las dianas, su objetivo principal radica en la identificación a gran escala de nuevas dianas terapéuticas.

Estrategias de validación de dianas

Una vez identificada una diana es necesario *validar su función* y demostrar que está implicada en la aparición y progresión de una enfermedad. Las dianas se validan por métodos moleculares y genéticos, mediante herramientas genómicas y proteómicas, que permiten relacionar una diana con una determinada enfermedad. Existen diversas estrategias para la validación de dianas, por lo que optar por una u otra depende del conocimiento previo que se posea sobre las posibles dianas; de la disponibilidad de muestras biológicas procedentes de individuos sanos y enfermos y del dominio y disponibilidad de las técnicas de validación.

Cuando se inicia un proyecto de I+D farmacéutico, las técnicas de validación de dianas que se suelen aplicar en primer lugar han de ser rápidas, de alto rendimiento y discriminativas, es decir, capaces de eliminar las dianas no válidas, en las que no merece la pena invertir mayores esfuerzos. Por ello, las técnicas que se emplean en las etapas iniciales son las de *expresión génica*, *las interacciones proteína –proteína* y el *cribado virtual*, que aunque no permiten establecer una asociación robusta entre la enfermedad y la diana, se pueden identificar y descartar de forma rápida, las que no son válidas. En fases posteriores, se emplean otras técnicas que requieren más tiempo y permiten establecer una relación más consistente entre la diana y la enfermedad. Este es el caso de las técnicas de:

- *Modulación de la expresión génica* (oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia (ARNi))
- *Inactivación de proteínas* (anticuerpos monoclonales)
- *Análisis de la expresión génica*
- *Modelos animales de la enfermedad.*

Cuando tenemos información previa de las dianas implicadas en la enfermedad, se opta por una **estrategia de validación inversa o dirigida**, la cual se basa en bloquear o activar la expresión de un gen o de una proteína de forma específica para demostrar su implicación en la enfermedad. Para ello, se utilizan las técnicas de la modulación de la expresión génica, como los *oligonucleótidos antisentido* (pequeños fragmentos de nucleótidos de 15 o 20 pares de bases de ADN o ARN de cadena sencilla) que son complementarios con un fragmento del ARN diana, por lo que se unen a él de forma específica y bloquean la expresión del gen y como consecuencia inhiben la síntesis de la proteína diana. También se utiliza la técnica de la *inactivación de las proteínas*, que se basa en la utilización de moléculas pequeñas que se unen a la proteína diana de modo específico y provocan su inactivación, por ejemplo *los anticuerpos monoclonales*.

En aquellos casos en que no se dispone de información previa sobre la diana implicada en la enfermedad que nos interese o, bien se desea descubrir dianas novedosas, la estrategia es diferente y se opta, generalmente, por **estrategias directas** que modifican genes o proteínas al azar. En este caso se desconoce la función del gen o de la proteína sobre la que se está actuando, por lo que se utilizan las técnicas antisentido y la mutagénesis al azar, la cual consiste en inducir mutaciones al azar (cambios en la secuencia de ADN debidas a la sustitución de una base nucleotídica por otra), mediante agentes mutagénicos químicos o por la inserción de un elemento de ADN en el gen, interrumpiendo su transcripción.

Modelos animales de enfermedad

Antes de que el fármaco se administre a los seres humanos, el nivel superior de la validación de dianas son los modelos animales. Se pueden utilizar para validar una diana y demostrar, con un alto

grado de evidencia, que un gen y/o una proteína concretos están implicados en una enfermedad. Tienen la ventaja de que se emplean prácticamente a lo largo de todo el proceso de desarrollo de fármacos, tanto en el desarrollo preclínico como durante las primeras fases de los ensayos clínicos iniciales, en los cuales pueden aparecer efectos en los seres humanos que necesitan ser estudiados farmacológicamente en estos modelos (estudios farmacológicos y toxicológicos). Los animales que se utilizan, en primer lugar para validar las dianas son: el ratón, la mosca de la fruta o *Drosophila melanogaster*; el nematodo *Caenorhabditis elegans*; el pez cebra o *Danio rerio* y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. El más adecuado es el ratón; de hecho es el único mamífero en el que se pueden modificar los genes a voluntad (Figura 11).



Figura 11- Animales en la I+D de fármacos

Entre los modelos animales destacamos los siguientes:

Ratones knock-in y knock-out

Una de las formas de conocer la función de un gen es aumentar su expresión *in vivo* en ratones transgénicos (ratones

knock-in). El problema de esta técnica es que puede conducir a error, porque una proteína sobreexpresada puede tener efectos que no tienen nada que ver con la proteína en concentraciones normales. Por lo tanto la mejor forma de conocer la función de un gen es eliminarlo y estudiar los efectos que se producen a consecuencia de ello. A los ratones a los que se les inactivan uno o varios genes por ingeniería genética, se les denomina *knock-out* y el fenotipo de estos ratones para una determinada diana se corresponde con el efecto del fármaco que la bloquea. Aunque no vamos entrar en detalles sobre el procedimiento, suele ser muy laborioso, requiere mucho tiempo y es muy costoso.

Los genes humanos también se pueden introducir en células para que se expresen en su interior y codifiquen las proteínas de interés, para validar dianas. Sin embargo, esta técnica no ofrece las ventajas de los animales transgénicos, ya que estos nos proporcionan información de las funciones de un gen en un ser vivo.

Caenorhabditis elegans

En el nematodo *Caenorhabditis elegans* se descubrió el ARN de interferencia (ARNi), un mecanismo regulador de la transcripción responsable del silenciamiento de genes. El ARNi utiliza una molécula de ARN de doble cadena (ARN bicatenario) con la secuencia de un gen endógeno, que se introduce en el interior de la una célula/organismo por distintos métodos y bloquea la expresión de ese gen. Con esta estrategia se pueden observar las modificaciones en el fenotipo de organismos vivos o células en ausencia de este gen, lo que permite asociar el fenotipo de una enfermedad con un gen concreto.

Células madre embrionarias

Otro sistema para aplicar diferentes técnicas de validación de dianas son las células madre embrionarias. Proceden del embrión en su fase temprana y tienen la capacidad de transformarse en todo tipo de las células del organismo. Pueden cultivarse en el laboratorio y mantenerse en un estado no diferenciado o diferenciarse en algún tipo celular. En la validación de dianas se emplean tanto células no diferenciadas como diferenciadas procedentes de ratón, debido a los problemas legales en torno a las células embrionarias humanas. Las células madre no diferenciadas pueden ser manipuladas para eliminar o aumentar la expresión de un gen para evaluar la función de ese gen en la célula, dando lugar las células madre *knock-out* y *knock-in*. También se pueden diseñar células madre transgénicas mediante la introducción de un gen que codifique la proteína diana que se quiere validar. Asimismo, también se puede silenciar un gen por la técnica del ARNi. Tienen la ventaja de que son genéticamente estables, uniformes en cultivo y presentan un crecimiento normal (aunque se dividen sin límites), lo que permite mantenerlas en cultivo y disponer de ellas en cantidades ilimitadas. Se pueden manipular genéticamente con mayor facilidad que las células primarias o las líneas celulares de tumores, debido a su mayor facilidad para sufrir recombinación homóloga.

El cambio de la bala mágica a la perdigonada mágica

A tenor de lo comentado anteriormente, la mayoría de las técnicas de validación de dianas se basan en la presunción de que un fármaco ejerce su acción únicamente en una diana, lo cual es bastante improbable debido a la complejidad de los procesos patológicos, sobre todo en las enfermedades complejas y poligénicas, que son la mayoría. Un escenario más real sería aquel en que un fármaco interaccione con múltiples dianas, todas ellas relacionadas

con la enfermedad de interés, de forma que el efecto terapéutico se vea potenciado.

Datos recientes de investigación traslacional ponen de manifiesto que la mayoría de los fármacos interaccionan con varias proteínas. Por ello, la hipótesis actual en el descubrimiento de nuevos fármacos en enfermedades complejas, se dirige a la obtención de fármacos con rangos variables de afinidad por múltiples dianas (perfiles farmacológicos multireceptoriales), en lugar de desarrollar fármacos selectivos por una sola diana. Este avance representa un gran reto, porque significa pasar del concepto de la *bala mágica* propuesto por Erlich al de *perdigonada mágica*. Es decir, conocer la capacidad de las moléculas de bajo peso molecular de modular la función de varias proteínas, lo que explicaría el amplio perfil de efectos que presentan los fármacos en clínica. Los datos experimentales para este análisis se obtienen por cribado de alto rendimiento (HTS) de los compuestos, en baterías de dianas para una sección del proteoma. La determinación de los valores de los porcentajes de inhibición, obtenidos por técnicas tan sencillas, como los estudios de unión radioligandos, describe la capacidad de interacción de una molécula con una sección del proteoma. Asimismo plantean, la capacidad del modelo de proteoma para diferenciar entre las moléculas *drug-like* de las que no tienen estas propiedades, ya que permite integrar la información estructural y biológica para predecir las propiedades de los futuros fármacos.

Por ejemplo, a pesar de los avances en el conocimiento del Sistema Nervioso Central (SNC), en las últimas décadas se han introducido pocos fármacos realmente novedosos para el tratamiento de la esquizofrenia, enfermedad poligénica con una sustancial participación de factores ambientales. Los antipsicóticos atípicos, uno de los grupos de fármacos más prescritos, representan sólo avances

marginales respecto a la clozapina, la cual presenta un complejo perfil farmacológico (Figura 12).

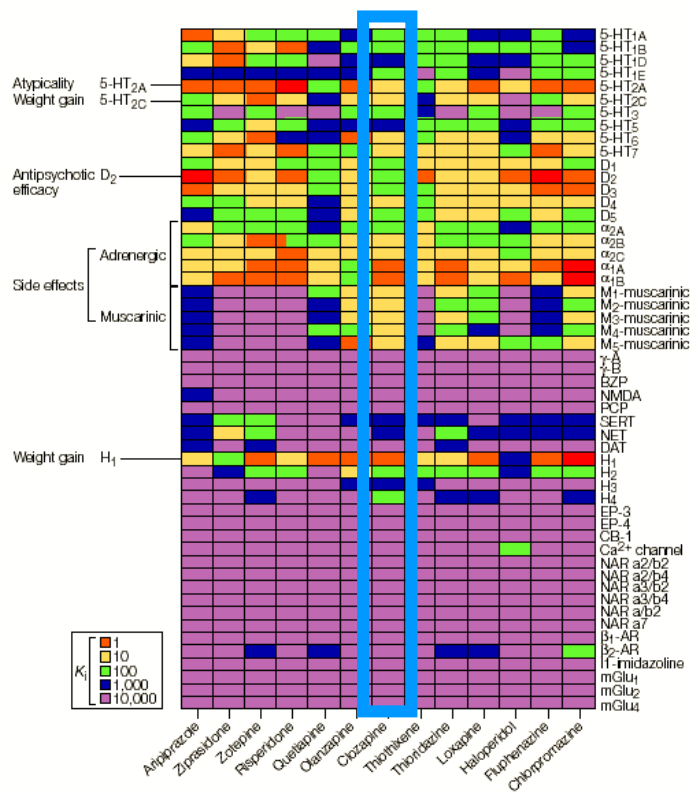


Figura 12- Receptoroma de antipsicóticos

Fuente: *Nat Rev Drug Discovery* 2004; 3:353–359

Mediante el estudio de la porción del proteoma que comprende a los receptores (receptoroma), se ha podido comprobar que la clozapina muestra afinidades apreciables por un gran número de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) (serotérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, adrenérgicos etc). Los receptores a

los que se une la clozapina están localizados en regiones del SNC que modulan la neurotransmisión serotoninérgica, dopaminérgica y glutamatérgica, lo que justificaría su perfil “regulador”. Esto explicaría por qué los intentos para desarrollar tratamientos más efectivos para la esquizofrenia en base al descubrimiento de fármacos selectivos por una única diana, han sido tan poco exitosos. Por lo tanto, puede proponerse que, en las enfermedades complejas, elegir un fármaco con selectividad por una diana molecular específica es especialmente arriesgado.

BIOMARCADORES

Un biomarcador se define como “*una característica que puede ser objetivamente medida (molécula, proteína) y evaluada como indicador de procesos biológicos normales, de procesos patológicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica*”. Los biomarcadores se clasifican en:

- *Biomarcadores relacionados con cambios específicos en el genoma o biomarcadores moleculares*, que se detectan por tecnologías genómicas y proteómicas.

- *Biomarcadores inespecíficos*, generalmente proteínas extracelulares, que carecen de valor patogénico. Su valor radica más en su cuantificación que en su presencia y por su accesibilidad, son útiles en clínica

Un punto crucial de la investigación en medicina traslacional, es la identificación de biomarcadores que sean accesibles en muestras de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, solo se conseguirá que se usen y funcionen adecuadamente si se aborda correctamente su validación, proceso muy largo y costoso que implica muchos pacientes y años. Por ello, la *Food and Drug Administration* (FDA) propone diversos pasos para la validación de

biomarcadores y define un biomarcador validado como “*aquel que se mide en un sistema de ensayo analítico con características de funcionamiento establecidas y para el cuál existe un marco científico establecido de evidencia que aclara la significación fisiológica, toxicológica, farmacológica o clínica de los resultados del ensayo*”.

Actualmente, el impacto más grande de los biomarcadores se centra en su uso para desarrollar mejores diagnósticos que permitan predecir y prevenir una enfermedad. También se utilizan en el pronóstico, en el control de su evolución y en la predicción de la respuesta a una intervención terapéutica. Los biomarcadores que predicen la respuesta a un tratamiento, abren nuevas perspectivas para mejorar la farmacoterapia mediante el diseño de tratamientos “personalizados” (farmacogenética y farmacogenómica). Para algunos medicamentos ya se conocen biomarcadores farmacogenéticos de respuesta, obtenidos durante su desarrollo clínico y en los estudios postautorización. Esta información se recoge en las fichas técnicas de algunos medicamentos, como irinotecán, trastuzumab o 6-mercaptopurina. Recientemente, concretamente en agosto del 2007, la FDA incluyó en la ficha técnica de la warfarina (aplicable al acenocumarol) y de la codeína información genética que repercute en su farmacocinética y que permite optimizar su uso y disminuir el riesgo.

En los próximos años se espera una proliferación de candidatos a biomarcadores, gracias a los avances de las tecnologías genómicas y proteómicas, que incluyen: proteínas, metabolitos, expresión individual de genes y, quizás, patrones de expresión génica firmados.

La ***aplicación de los biomarcadores en el proceso de I+D de fármacos***, constituye la repercusión más prometedora e inmediatamente posible de la era postgenómica.

En el año 2003 la FDA publicó una guía (“*Guidance Document For Industry: Pharmacogenomic Data Submission*”) animando a las compañías farmacéuticas a la entrega voluntaria de los datos de biomarcadores moleculares, con el objetivo de desarrollar suficiente experiencia para perfeccionar su validación y facilitar su aceptación por las agencias reguladoras y por los investigadores que se dedican al I+D de nuevos fármacos.

Los biomarcadores se pueden usar, como herramientas, en varias etapas del proceso de desarrollo de fármacos. En las etapas iniciales del desarrollo de fármacos puede ser rentable y fiable para facilitar la selección de las series de *hits* y para pasar de *hits* a *leads*. Es rentable, porque el coste de un programa de investigación, aplicando los biomarcadores de seguridad y eficacia en una etapa temprana, debería ser compensado por el ahorro del número de animales para estudiarlas en etapas más tardías.

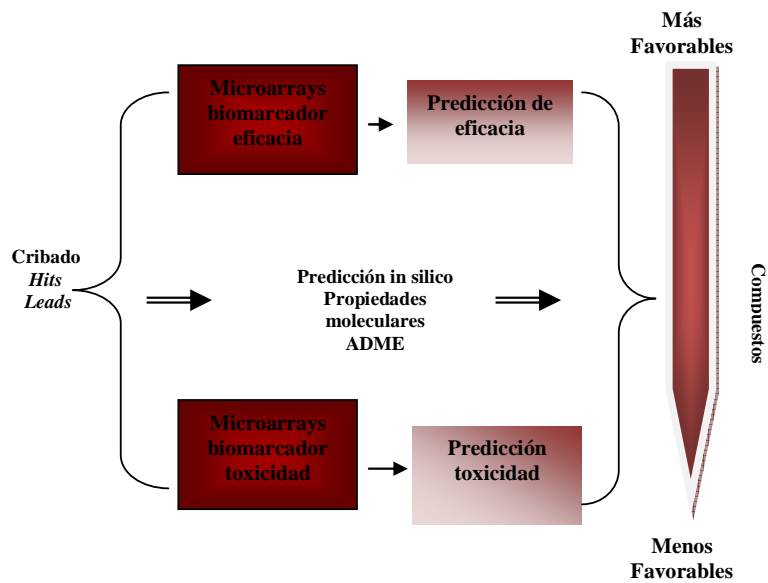


Figura 13- Biomarcadores en el proceso de I+D de fármacos

Fuente: DDT 2004

Es fiable, porque la razón principal del fracaso del desarrollo de un fármaco es, por ejemplo, que tenga un margen terapéutico desfavorable y la predicción de la eficacia y de la toxicidad en las etapas iniciales va a anticipar el conocimiento de su margen terapéutico.

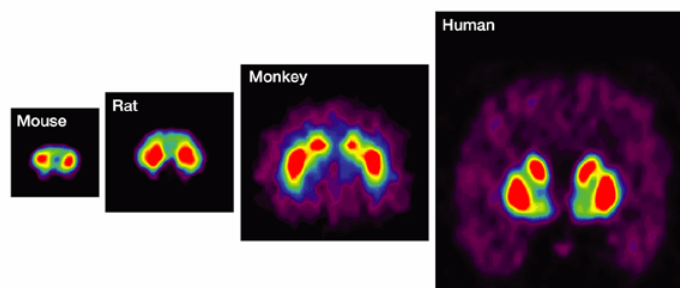
En la figura 13 se muestra un ejemplo de las ventajas de utilizar biomarcadores de eficacia y toxicidad y el cribado *in silico* en las etapas iniciales del desarrollo de un fármaco. La integración de los datos procedentes de la utilización de biomarcadores moleculares de eficacia (datos toxicogenómicos) y de toxicidad (datos farmacogenómicos), combinados con los de la predicción *in silico* de las características de ADME, solubilidad, flexibilidad estructural etc nos permitirían seleccionar los compuestos mas favorables para avanzar en el desarrollo.

Además los biomarcadores también se pueden utilizar para: conocer el mecanismo de acción y los efectos del nuevo fármaco, tomar decisiones preclínicas tempranas como, por ejemplo el rango de dosis y seleccionar previamente a los pacientes, en la etapa de desarrollo clínico, mejorando las posibilidades de éxito de estos ensayos.

Existen datos de que de cada diez compuestos que se incorporan a la fase de desarrollo clínico, sólo uno o dos alcanza el mercado, lo que significa que ocho compuestos fracasan en las fases de desarrollo clínico. Con la utilización de biomarcadores se conseguiría mejorar los diseños de estos ensayos, porque nos permiten seleccionar a los pacientes y evitar los fracasos en las fases más avanzadas.

Por ejemplo, para predecir la eficacia de algunos medicamentos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se utiliza un biomarcador de eficacia, que es el alelo de la apolipoproteína

Eε4 (APO Eε4), habiéndose demostrado que los pacientes que tienen este alelo no responden a ciertos medicamentos. Por ello, antes de realizar un ensayo clínico, los pacientes reclutados se someten a un análisis de genotipado y se estratifican en portadores y no portadores de este alelo. Solo se incluiría en el ensayo a los pacientes no portadores del alelo, es decir aquellos que van a responder al tratamiento. Esto va a permitir comercializar el medicamento en una subpoblación determinada de pacientes y reducir el fracaso en el desarrollo de un fármaco, cuando los costes son más elevados. La utilización de los biomarcadores genéticos para la estratificación de pacientes no está desarrollada en todas las áreas terapéuticas, pero existe una literatura emergente y una evidencia clínica del poder de la farmacogenética tanto para predecir la eficacia como la toxicidad de los fármacos.



Nature Reviews | Drug Discovery

Figura 14 - PET a través de las especies

Modificado: JM Palacios PCB Barcelona

Además de los biomarcadores moleculares, es necesario desarrollar y validar biomarcadores de imagen (RMN y PET) en animales para que se puedan utilizar como precursores del uso de estas técnicas en seres humanos. Por ejemplo, la Tomografía de

Emisión de Positrones (PET) se utiliza para estudiar los lugares de unión de un medicamento en el SNC en diferentes especies animales y en humanos (Figura 14).

También se utilizan los biomarcadores de imagen para predecir la evolución de algunas enfermedades. Por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares de naturaleza aterotrombótica son la primera causa de de morbi-mortalidad en España. Recientemente se están combinando biomarcadores de riesgo moleculares, como por ejemplo la proteína C reactiva, con técnicas de imagen (tomografía de coherencia óptica, que emplea un rayo láser para visualizar la arteria) para detectar y cuantificar las placas de ateroma que se forman en las arterias y así identificar a los pacientes que son mas susceptibles de sufrir un infarto.

TÉCNICAS COMPUTACIONALES

En la actualidad no es posible concebir un proyecto de desarrollo y diseño racional de fármacos sin el apoyo de métodos computacionales. En estos proyectos, la bioinformática desempeña un papel fundamental como herramienta de integración de la información procedente de diferentes fuentes (secuencias de ADN y de proteínas, polimorfismos, estructuras moleculares, modelos de receptor, datos de toxicidad, farmacología, ADME etc). Proporciona modelos, métodos y herramientas informáticas que permiten la integración de la avalancha de información que se está generando en este momento. Facilita la comprensión de los fenómenos biológicos que requieren la integración de la información desde el nivel molecular y genético hasta el nivel de la población, incluyendo los niveles intermedios de célula, tejido, órgano e individuo.

La investigación farmacéutica de desarrollo de fármacos fue pionera en identificar la necesidad y la utilidad de las aproximaciones computacionales para el manejo y la explotación de los datos que se

generan en la investigación pre-clínica y clínica. Constatando que, determinados métodos computacionales y los correspondientes programas informáticos pueden llevar a cabo simulaciones y predicciones, que ahorran tiempo, dinero, número de animales etc. En el siguiente esquema (Figura 15), se muestran las distintas fases del proceso de I+D de fármacos y, los distintos métodos computacionales que contribuyen significativamente a este proceso.

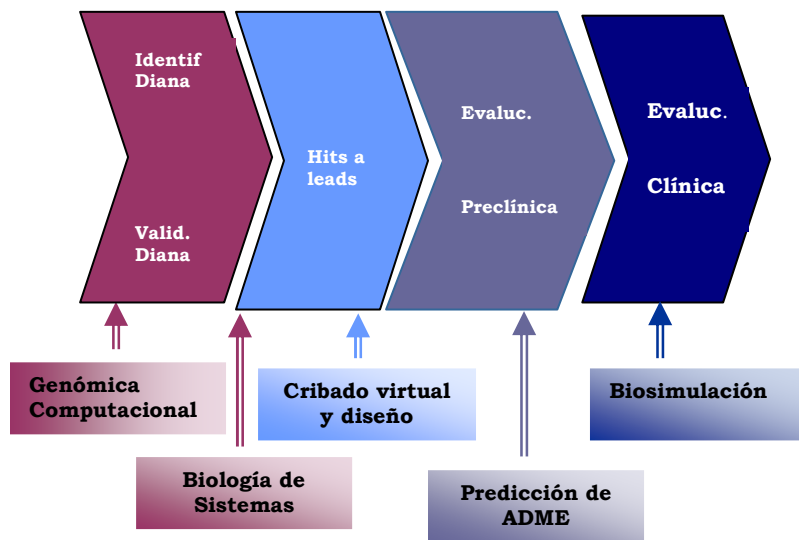


Figura 15- Herramientas informáticas en el I+D de fármacos

Modificado: Ferrán Sanz PRBB, Barcelona

Genómica computacional

La genómica computacional esta orientada, entre otros temas, al estudio, análisis y caracterización de la variación genética humana (SNPs, haplotipos) y a conocer su influencia en el desarrollo de diversas enfermedades. En el proceso de I+D de fármacos constituye una herramienta fundamental para la identificación de

nuevas proteínas que podrían ser explotadas como dianas terapéuticas.

Biología de sistemas

La biología de sistemas, se ocupa del estudio de procesos biológicos usando un enfoque global. Supone un cambio de enfoque metodológico, un paso de la linealidad a la globalidad y del análisis a la síntesis. Se basa en comprender los procesos biológicos en su contexto y predecir el comportamiento de diversos compuestos dentro de un sistema vivo y no de forma aislada. Para ello, se modelan por métodos *in silico*, sistemas biológicos complejos mediante el uso de modelos matemáticos que describen el comportamiento del sistema en estudio. Las aproximaciones computacionales en biología de sistemas facilitan la gestión, la visualización y el modelado matemático de las redes de interacción entre las entidades biomoleculares, usando la información que se genera del trabajo experimental en el área. Estas tecnologías resultan fundamentales en la validación de nuevas dianas farmacológicas.

Biosimulación

En las etapas clínicas del desarrollo de fármacos también se utilizan técnicas de biosimulación fisiológica avanzada, que pueden predecir el comportamiento de ciertos órganos al recibir determinados medicamentos. Para el modelado y la simulación de enfermedades son necesarias una gran cantidad de herramientas computacionales (fusión de datos, herramientas para la visualización de la vías de señalización (*pathways*), técnicas de computación de imágenes y métodos para manejar datos perdidos o información ambigua).

CRIBADO VIRTUAL O CRIBADO IN SILICO

En los últimos años las nuevas tecnologías experimentales y bioinformáticas han permitido promover iniciativas de identificación,

diseño, síntesis y evaluación farmacológica de moléculas con actividad biológica; con el objetivo de crear colecciones químicas de moléculas (quimiotecas) e identificar nuevas dianas terapéuticas.

Y así, se ha incrementado la capacidad de predicción de los métodos *in silico* y los avances tecnológicos en robótica y miniaturización han permitido aumentar el rendimiento de los procesos de síntesis por química combinatoria y el de la evaluación biológico /farmacológica por HTS.

Tradicionalmente, la búsqueda de cabezas de serie o *leads* para su desarrollo posterior, a partir de un importante número de moléculas (sintéticas y de origen natural), se llevaba a cabo *in vitro* mediante ensayos biológicos. Esta investigación implicaba el cribado experimental del mayor espacio estructural posible entre los compuestos pertenecientes a una determinada quimioteca. La alternativa a estos métodos experimentales son los métodos teóricos, que tratan de conseguir este objetivo con la ayuda de ordenadores y sistemas informáticos. Como las colecciones de moléculas son virtuales, se habla de técnicas de cribado virtual o *in silico*. Resultan de gran utilidad para economizar recursos, al disminuir el número de moléculas que hay que sintetizar (se utilizan para el diseño de moléculas potencialmente activas mediante el estudio de la relación estructura/actividad) y facilitan la identificación y la selección de los compuestos más activos (*hits*) para ensayar experimentalmente, mejorando la eficiencia de la evaluación experimental.

El objetivo final de estos métodos, es la obtención de una lista ordenada de compuestos para: diseñar la estructura de moléculas con potencial actividad en determinadas dianas y/o seleccionar compuestos para su evaluación posterior en ensayos experimentales (HTS). El cribado virtual permite predecir la actividad de las moléculas

frente a una diana determinada y otras propiedades no relacionadas con la diana.

Predicción de la actividad para una diana determinada

Existen dos abordajes: uno indirecto, basado en la molécula y otro directo, basado en la diana.

El cribado virtual por métodos indirectos, se basa en la estructura química de los compuestos y se utiliza cuando no se dispone de la estructura tridimensional de la diana que se pretende estudiar. Se lleva cabo, comparando los compuestos que se van a someter al cribado virtual con otros de actividad biológica conocida.

El primer paso en estos métodos es convertir la estructura química y la capacidad de interacción de los compuestos de la serie a un formato numérico (descriptores moleculares) que permitan el tratamiento matemático/estadístico de los datos. Una vez que los compuestos están en este formato, es posible obtener modelos que relacionen la estructura del compuesto con las propiedades biológicas (modelos QSAR). El resultado de este cribado virtual es una lista ordenada de los compuestos cribados en base a su similitud estructural con los compuestos de referencia (Figura 16).

El cribado virtual por métodos directos, se basa en el conocimiento de la estructura tridimensional de la diana, obtenida mediante cristalografía de rayos X o, por estudios informáticos de modelización molecular por homología con otra diana filogenéticamente similar.

Se basan en la introducción de los compuestos (*docking*) en el sitio activo de la proteína diana (normalmente identificado mediante estudios de mutagénesis dirigida) y se calculan las puntuaciones energéticas que permitan ordenar los compuestos en base a su capacidad de unión a la diana (Figura 17).

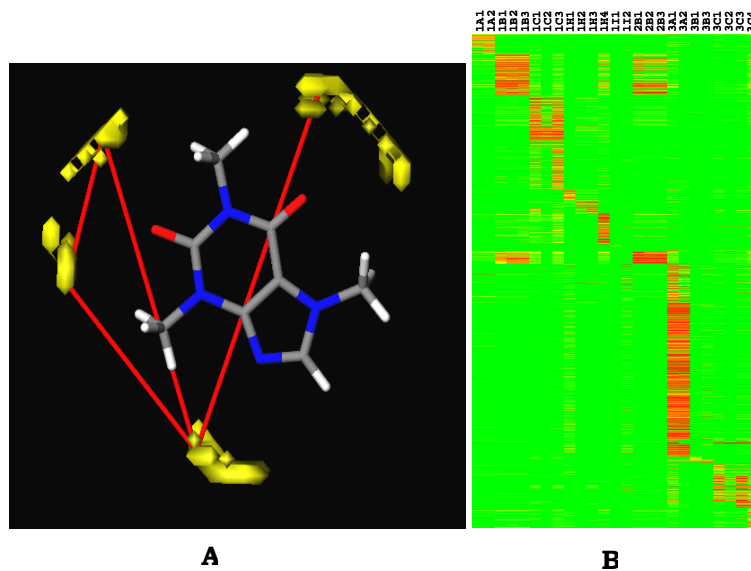


Figura 16: Cribado virtual indirecto. Descriptores moleculares (A) y mapa químico-biológico de *hits* (B)

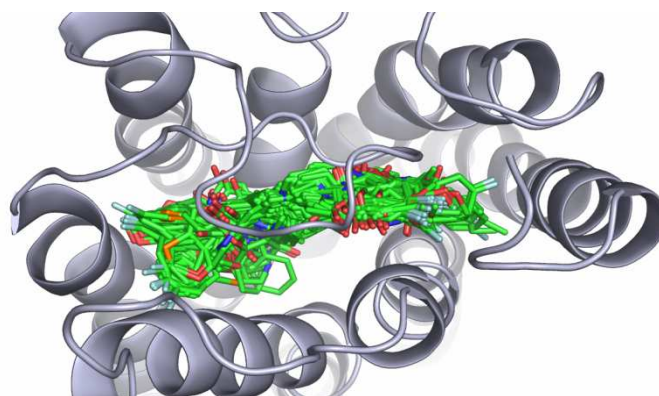


Figura 17: Cribado virtual directo. *Docking* de múltiples compuestos en el receptor 5-HT_{2A} de serotonina

Predicción de propiedades no relacionadas con la diana

Los métodos de cribado virtual también se utilizan para predecir otras propiedades que son independientes de la diana. Su objetivo es caracterizar moléculas con propiedades *drug-like*, tales como las:

- Propiedades fisicoquímicas de las moléculas.
- Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción).
- Inhibición o inducción del metabolismo a nivel de los microsomas hepáticos.
- Incompatibilidades fisicoquímicas en formulaciones farmacéuticas, orientadas a un diseño teórico de las formulaciones.
- Miscibilidad de líquidos, solubilidad, estabilidad y propiedades reológicas de las formulaciones y mezclas.

QUÍMICA COMBINATORIA

La Química Combinatoria es una de las nuevas herramientas desarrolladas en el seno de la industria farmacéutica con el objetivo de acelerar las etapas iniciales del descubrimiento de fármacos. Su objetivo principal es garantizar la disponibilidad de las quimiotecas durante las diferentes etapas de la investigación preliminar. A pesar de ser una disciplina relativamente reciente ha experimentado una importante evolución conceptual y metodológica en el ámbito de la síntesis, purificación y gestión de quimiotecas, posicionándose como la metodología de referencia en este ámbito. Su implantación requiere de un equipamiento tecnológicamente avanzado con un alto grado de automatización y miniaturización que permiten desarrollar numerosos experimentos en paralelo.

Desde sus orígenes, la Química Combinatoria ha explotado las ventajas de la síntesis sobre soportes sólidos establecidas por

Merrifield para la preparación de péptidos. Un importante hito en su evolución lo constituyó la ampliación de esta metodología a la obtención de otras familias de moléculas orgánicas (por ejemplo derivados heterocíclicos) y, más recientemente, al desarrollo de reactivos previamente unidos al soporte sólido. Simultáneamente, ha contribuido notablemente a la valoración del concepto de diversidad química. La escasa efectividad de la síntesis rutinaria de grandes quimiotecas, una vez superada la euforia inicial derivada de la “explosión combinatoria”, ha restringido el espacio químico de interés (virtualmente infinito) hacia moléculas cuya estructura encaja en el término de *drug-like*. Esta restricción estructural supone una importante reducción en el número de estructuras susceptibles de ser sintetizadas (aproximadamente 10^{60} moléculas). Se estima que hasta ahora se han obtenido alrededor de 10^7 compuestos que cumplen los requisitos estructurales antes descritos. Esta información tiene, entre otras, tres importantes implicaciones para el futuro del descubrimiento de fármacos:

- Solo una parte infinitesimal (10^7) del potencial espacio químico de diversidad relevante en el descubrimiento de fármacos (10^{60}) ha sido explorado y, en consecuencia, la gran mayoría de moléculas con propiedades farmacológicas útiles están aún sin descubrir.

- Muchos de esos nuevos compuestos por descubrir presentan una estructura química sofisticada y por tanto deben ser encontrados en espacios químicos no convencionales, espacios que no son fácilmente accesibles a través de los enfoques y metodologías de la química sintética clásica.

- La inmensa cantidad y diversidad de compuestos incluidos en el espacio estructural inexplorado plantea la posibilidad de que

para cada diana biológica podrían existir diversas pequeñas moléculas capaces de modularla.

Estas implicaciones ponen de manifiesto los principales retos a los que se enfrenta la Química Combinatoria, pero su consecución es consustancial con la utilización de nuevos conceptos, metodologías y estrategias.

CRIBADO DE ALTO RENDIMIENTO (High Throughput Screening, HTS)

Antes de la aparición del HTS los ensayos utilizados para evaluar los compuestos se realizaban en tubo. El formato estándar requería de un volumen mínimo de 1 ml en tubos de ensayo individuales y de la pesada de los compuestos que luego eran disueltos y diluidos hasta alcanzar las concentraciones requeridas. Este procedimiento limitaba el número de compuestos a ensayar y restringía la capacidad de los laboratorios a la evaluación de unos 20-50 compuestos por semana. Con esta restricción, un programa prototipo, de unas 3000 moléculas que representen la diversidad estructural mínima para modular una nueva diana, podía ser cribado farmacológicamente en 1-2 años. Esto constituía uno de los principales cuellos de botella para los procesos preliminares de descubrimiento de candidatos a medicamento.

Esta situación ha cambiado por dos razones. Por una parte, el aumento de la capacidad de predicción virtual, junto con el del rendimiento de los procesos de síntesis química con el apoyo de la robótica (química combinatoria), permiten obtener cientos de miles de compuestos con posible actividad terapéutica. Por otra parte, las tecnologías genómicas permiten acceder a nuevas dianas terapéuticas mediante cultivos celulares masivos de forma rápida y en grandes cantidades. Todo ello ha condicionado que el proceso de

evaluación biológica/farmacológica haya progresado hacia un cribado rápido, preciso y económico.

La amplia aceptación y la aplicación universal del HTS para identificar herramientas y fármacos para nuevas dianas terapéuticas en la industria farmacéutica y biotecnológica, junto con su expansión más reciente al entorno académico, contrasta con su modesto debut. Las primeras presentaciones formales en congresos científicos, que utilizaban placas multipocillos para cribado farmacológico de alto rendimiento, empezaron a principios de 1980; era el nacimiento del HTS. Empezó con placas de 96 pocillos, para progresar a formatos de 384, 1536 y 3456, culminando con la tecnología reciente de “*lab-on-a-chip*”. Lleva en paralelo la automatización y miniaturización de los ensayos; de modo que el cribado de grandes números de compuestos ya no es, en absoluto, un cuello de botella en el proceso de I+D de fármacos. Su uso se ha expandido a una industria que mueve millones de dólares y que tiene que responder al aumento de las demandas de velocidad, capacidad y rentabilidad para cribar grandes librerías de compuestos (más de 100.000 compuestos al día).

Además de la masiva aplicación industrial del HTS, su utilización también es el objetivo de la iniciativa pionera del Instituto de Salud Americano (NIH *Road Map initiative*) que proporcionó financiación y oportunidades para robustecer los conocimientos y habilidades de la academia y capitalizar a su favor el concepto de HTS para la investigación biológica/farmacéutica.

EL HTS proporciona un método práctico y rápido para investigar *in vitro* números muy elevados de compuestos en formatos miniaturizados, seleccionar los que son capaces de modular la diana terapéutica de interés y descartar los que pueden unirse a antidiagnósticos responsables de las reacciones adversas. Generalmente se usa

después de la identificación de una diana, para seleccionar los compuestos más activos en la misma (*hits*) y posteriormente, en la fase de la optimización del *lead*, con la finalidad de encontrar el fármaco candidato para avanzar en el desarrollo. También se usa para estudios de absorción, distribución, metabolismo, eliminación, toxicidad (ADMET).

Para llevar a cabo ensayos mediante HTS, en primer lugar es imprescindible la automatización y miniaturización de los mismos a volúmenes que oscilan en función de la placa utilizada (Figura 18), con la ayuda de sistemas robóticos de ingeniería aplicada a las tecnologías de dispensación de líquidos, sistemas de gestión y de lectura de placas. Es en su conjunto un sistema robótico complejo, en el que mediante sistemas de brazos automáticos de transferencia de líquidos, se preparan las placas que contienen los compuestos a las diluciones adecuadas, los cuales son transferidos a las placas del ensayo, donde se añade en cada pocillo los reactivos biológicos correspondientes y tras la adición de los mismos y de un tiempo de incubación, se efectúa la detección automatizada con detectores especialmente diseñados para ello. Existen diversos sistemas de detección que se pueden aplicar en HTS, aunque las más utilizadas son medidas de radiactividad, colorimetría, luminiscencia, fluorescencia (FRET, transferencia de energía de resonancia) así como espectros de masas o resonancia magnética nuclear (RMN). Los sistemas de detección son aplicables tanto a componentes celulares purificados como a los ensayos que utilizan células enteras (HCS *high content screening*, cribado de alto contenido). La gestión y el procesamiento de los datos resultantes de estos ensayos requieren de un software, también especializado, que posibilite un tratamiento automatizado de los mismos.



Figura 18 - Sistema robotizado para HTS

Todo el proceso es controlado automáticamente hasta la lectura y monitorizado *on line*, para asegurar la calidad de los datos obtenidos y minimizar el número de falsos negativos y de falsos positivos. La calidad de los ensayos (rendimientos, cálculo de ventanas, Z' , resultados de los estándares) es medida continuamente a lo largo de la duración de las campañas de *screening*. Para ello, cada placa utilizada debe llevar sus controles internos de calidad, además de los propios compuestos a cribar. Asimismo, son necesarios distintos controles de la trazabilidad, que permitan reconstruir exhaustivamente para cada compuesto ensayado, los procedimientos llevados a cabo desde la primera pesada hasta la presentación de los resultados.

La programación y preparación previa de las diferentes etapas de este proceso es el factor que consume mas tiempo y recursos, en particular las escalas de tiempo en las diferentes etapas del ensayo son críticas, ya que los diferentes procesos (pipeteados, incubación, lectura...) tienen sus propios ciclos de tiempo, también diferentes, que deben ser coordinados para la máxima optimización y rendimiento del ensayo.

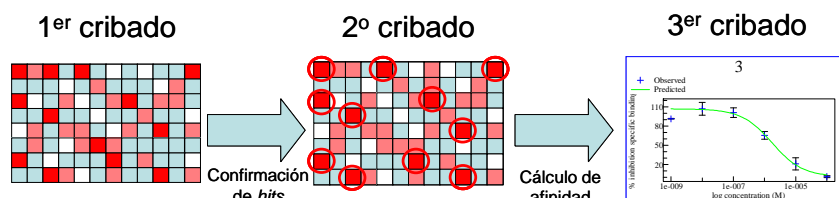


Figura 19 - Selección de candidatos a partir de quimiotecas

De este modo, el HTS permite evaluar grandes quimiotecas para seleccionar las moléculas más activas (Figura19). Por ejemplo, utilizando un ensayo de unión a radioligandos, para la selección de *hits* en una diana, primero se criban todos los compuestos a una única concentración (1^{er} cribado). Para los que son más activos se determina su afinidad, mediante el cálculo de una curva concentración-respuesta a diferentes concentraciones (2^o cribado) y los seleccionados se someten a un 3^{er} cribado para confirmar su actividad.

En la actualidad las posibilidades del HTS en número de moléculas y tiempo son casi ilimitadas, pero si no está bien dirigido, puede producir enormes cantidades de datos a una gran velocidad, pero de muy poca utilidad y rentabilidad para el desarrollo de fármacos. Por ello, después de la revolución que ha supuesto, es importante revisar lo que ha ido bien y lo que hay que mejorar. El cribado bien enfocado y bien conectado con las dianas y antidiagnos claves del correspondiente programa de I+D, la previa selección de compuestos por cribado virtual, el acceso a quimiotecas de amplia diversidad estructural, son elementos clave para el éxito y para la utilización racional del HTS.

Por todo ello, la consideración más importante en la selección de un sistema de HTS es lograr un balance adecuado entre las

condiciones de coste-efectividad. Una buena selección permite, planificar tiempos y espacios, para la evaluación simultánea en baterías de dianas, antidianas y en estudios de ADMET, lo que aporta un incalculable valor al dotar a las librerías químicas de sus actividades biológicas/farmacológicas en el descubrimiento de nuevos fármacos.

EL PRESENTE ¿UNA ÉPOCA DE CAMBIOS O UN CAMBIO DE ÉPOCA EN DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS?

Se puede pensar que el descubrimiento de nuevos medicamentos ha sido una historia de éxitos y, en efecto esto es cierto, al menos, hasta hace unos años. Si analizamos la mortalidad entre 1965 y 1996 se detectan cifras de reducción espectaculares, atribuidas a los avances de la biomedicina en general y, a los medicamentos en particular. En la figura 14 se puede observar una reducción de la mortalidad de un 83% en pacientes con fiebres reumáticas y enfermedad cardíaca, un 74% en arteriosclerosis, un 72% en úlceras gastroesofágicas, etc (Figura 20).

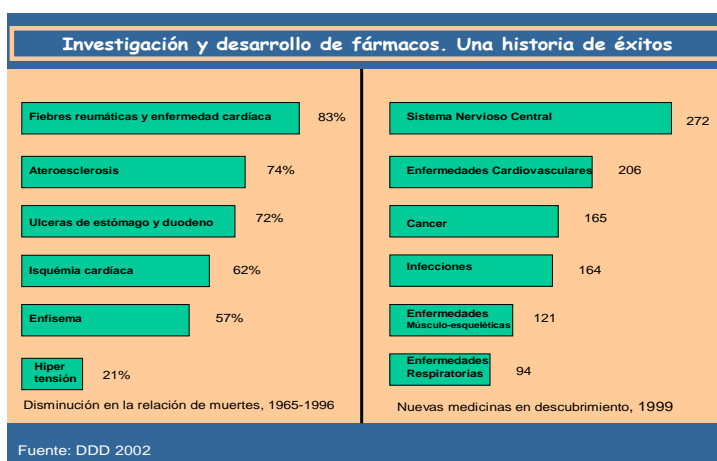


Figura 20 - Investigación y desarrollo de fármacos

Por otra parte, la esperanza de vida durante el último siglo ha conseguido casi duplicarse. Los avances en biomedicina, la universalización de la atención médica y en particular de la cirugía, han contribuido en buena parte a esta evolución tan espectacular, Sin embargo, sería injusto no reconocer que, los avances en cirugía, no

se hubieran producido sin la existencia de los nuevos anestésicos, de los nuevos antibióticos y, desde luego, sin los agentes inmunosupresores que han permitido que muchos trasplantes de órganos sean hoy una feliz y cotidiana realidad.

Existen otros datos para situar la magnitud del campo que estamos analizando. En los últimos 20 años se han introducido en el mercado diversos fármacos convencionales, como por ejemplo los nuevos tratamientos para la migraña, la terapia combinada para el SIDA, los fármacos que actúan en el sistema renina/angiotensina para las enfermedades cardiovasculares, que han mejorado sustancialmente la calidad de vida y han conseguido reducir el coste social de los pacientes afectados. Del mismo modo, desde el año 1995 la introducción de diversos fármacos biotecnológicos, la mayoría anticuerpos monoclonales (Rituximab, Trastuzumab, Gemtuzumab, Infliximab, Cetuximab) ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con trastornos inmunológicos, inflamatorios o artritis reumatoide. También se utilizan solos, o en combinación con la quimioterapia convencional, en procesos cancerígenos, consiguiendo aumentar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes.

Pero, sin lugar a dudas, uno de los medicamentos más innovadores en estos últimos años ha sido el imatinib (Glivec), que bloquea la división celular al inhibir selectivamente una *tirosin kinasa* anómala (tirosin-kinasa BCR-ABL) que aparece en la leucemia mieloide crónica por la anomalía del cromosoma Filadelfia (Ph+). Este medicamento fue aprobado por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2001 y ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, consiguiendo aumentar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados por esta enfermedad. Actualmente fue aprobado para otros tipos de

cáncer, como por ejemplo, la leucemia linfoblástica aguda de rápida progresión, el cáncer de pulmón microcítico y los tumores sólidos de difícil abordaje terapéutico.

Sin embargo, en los últimos diez años se ha reducido el número de nuevos medicamentos que llegan cada año al mercado y, los que llegan, aportan cada vez menos ventajas. Si comparamos el paradigma convencional del proceso de I+D de fármacos frente al nuevo abordaje, observamos que el convencional consta, de varias etapas secuenciales que van desde la identificación de una diana terapéutica hasta llegar al mercado con un fármaco candidato. Este proceso dura de 10 a 15 años y su coste puede llegar hasta 1200 millones de dólares.

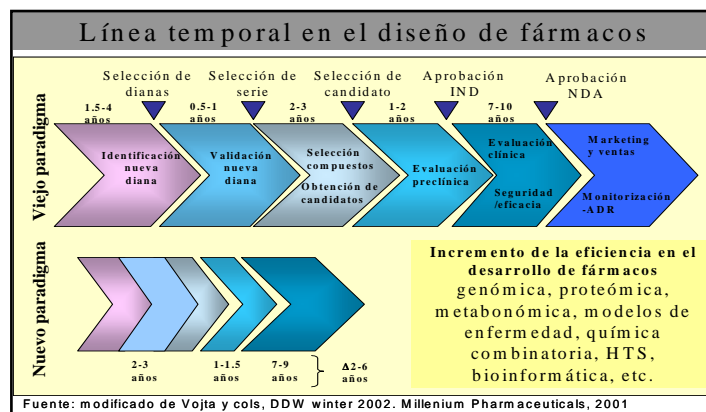


Figura 21- Línea temporal del I+D de fármacos

En el nuevo paradigma, las nuevas herramientas biotecnológicas han aumentado considerablemente las expectativas de desarrollar mejores medicamentos y han permitido cambiar el proceso. La identificación de nuevas dianas terapéuticas con las nuevas tecnologías genómicas y proteómicas, junto con la combinación de las técnicas de alto rendimiento del cribado de

compuestos (HTS), la química combinatoria y la bioinformática, permiten el abordaje simultáneo de los procesos de identificación y validación de dianas, con el de producción de fármacos candidatos, acortando sustancialmente el proceso (Figura 21).

Sin embargo, los avances actuales, no han repercutido en la obtención de medicamentos nuevos, más eficaces y realmente innovadores. Por ello, surgen interrogantes de cuándo el nuevo conocimiento tendrá una aplicación rutinaria en el desarrollo de nuevos medicamentos, que mejoren los tratamientos actuales y que, incluso, abran una vía eficaz para el tratamiento de enfermedades que carecen de él, como por ejemplo, las enfermedades raras.

¿Cuales son las causas de esta situación?

Es una pregunta que no tiene una respuesta absoluta, existen diversas especulaciones y opiniones a través de la literatura científica que no se pretenden abordar en su totalidad en este discurso.

- Esta situación se puede atribuir a que este periodo de cambios tan drásticos afecta, principalmente, a la base científica del desarrollo de nuevos fármacos y al entorno comercial en que trabaja la industria farmacéutica. El incremento masivo en los costes de I+D se encuentra en un proceso de crecimiento tal, que resulta difícil de asumir. Si analizamos la evolución del coste de introducir un nuevo fármaco en el mercado, en la década de los 70 estaba por debajo de los 150 millones de dólares, en torno a 500 millones en 1990 y, ha pasado en la actualidad a más de 1000 millones, con una media de 15 años de investigación. Es cierto que en estos gastos se incluyen también los fracasos, es decir las pérdidas o abandonos de compuestos en fases avanzadas del desarrollo preclínico e, incluso, en las fases de desarrollo clínico (Figura 22).



Figura 22- Evolución de la inversión en I+D y nuevos medicamentos

- Otra razón, puede ser el cambio de escenario. Hasta hace aproximadamente 20 años en la mayoría de las compañías farmacéuticas el proceso de I+D de fármacos era lineal y las etapas del proceso eran mucho mas compartimentalizadas. El equipo de investigación obtenía moléculas con interesantes propiedades farmacológicas, los de desarrollo tenían que confirmar su seguridad y tolerabilidad para que el nuevo fármaco pudiese registrarse y, el departamento de marketing era responsable de generar las ventas y transformarlas en ingresos. Por otra parte, el ritmo de fallos no era excesivo, porque los requerimientos regulatorios eran menos exigentes y los fracasos no eran muy costosos, en cuanto a la perdida de tiempo y recursos. Este período fue, en realidad, muy productivo para la industria farmacéutica representando una devolución de las inversiones en I+D considerablemente mas altas de lo que se puede lograr hoy.

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. Por ejemplo en el año 2003 la FDA exigió que se añadieran 60 advertencias en el prospecto de los medicamentos, casi el triple de las que se requerían en el 2001.

- Por último, también se puede atribuir a una escasa capacidad de reacción ante los nuevos retos y oportunidades que están surgiendo. Es posible que sea todavía muy pronto, para valorar los resultados de estos avances. El camino está abierto y es irreversible, pero es aún largo y será, el resultado de un proceso gradual y paulatino. Hasta ahora los avances en genómica, proteómica, metabolómica y biología molecular y celular, apenas se han traducido en nuevos candidatos a medicamentos. Por otra parte, desarrollar medicamentos para las enfermedades genéticamente complejas supone un notable esfuerzo y mucho tiempo, porque: los polimorfismos (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*, variación de un nucleótido en la secuencia del ADN) de interés son muchos, su penetrancia (grado en el que contribuyen a la enfermedad) es muy variable y además, también intervienen factores ambientales.

Las tendencias actuales hablan, de una nueva estrategia para abordar esta situación, basándose, en la multidisciplinariedad del proceso de desarrollo de fármacos, que abarca campos científicos tan diversos como la: química, bioquímica, farmacología, biología molecular y genética, tecnología farmacéutica, bioinformática, medicina, fisicoquímica, matemáticas etc. Por ello, se requieren iniciativas radicalmente distintas dirigidas a fomentar el desarrollo de proyectos de investigación multidisciplinar entre distintos sectores. Estos proyectos deberían centrarse en suministrar: herramientas,

información y bases científico-tecnológicas sobre las que se podrían apoyar las compañías farmacéuticas para mejorar la producción de nuevos medicamentos, tales como:

- Desarrollar métodos de cribado virtual o *in silico*, que se pueden utilizar de forma transversal durante todo el proceso de I+D de fármacos
- Determinar el valor añadido de combinar los resultados de las tecnologías genómicas y proteómicas con los de los ensayos convencionales, para tomar decisiones adecuadas en la evaluación del un candidato.
- Desarrollar herramientas computacionales sofisticadas para gestionar y analizar la cantidad ingente de datos que se está generando, con el fin de extraer el conocimiento que contienen.
- Impulsar la investigación traslacional y desarrollar biomarcadores
- Implementar programas de formación multidisciplinar para desarrollar habilidades y formar a expertos en algunas áreas de conocimiento todavía emergentes.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

Un área muy prometedora en el desarrollo de nuevos fármacos es el desarrollo de la investigación traslacional que, se basa en trasladar, lo más directamente posible, los resultados de la investigación básica a las aplicaciones clínicas. Responde a la necesidad de que las nuevas tecnologías desemboquen en aplicaciones para el enfermo, por eso también se define como “*la medicina que va desde laboratorio a la cama del paciente*”. Trata de mejorar la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades” trasladando” el conocimiento desde la ciencia básica al paciente y a la inversa, de forma continua y bidireccional.

Para el desarrollo de la investigación en medicina traslacional, es clave la implicación de equipos multidisciplinares, que mantengan un diálogo permanente, para aplicar en entornos reales, los conocimientos moleculares con potencial relevancia clínica y para generar y validar hipótesis que den soluciones a los problemas identificados en la práctica clínica.

Los avances en técnicas de imagen y la disponibilidad de técnicas capaces de detectar pequeños cambios en la composición de un tejido, permiten entender mejor los cambios funcionales entre estados normales y patológicos. Asimismo facilitan: la identificación de dianas terapéuticas, el desarrollo de biomarcadores y de modelos animales de enfermedad que favorecen el desarrollo de nuevos medicamentos. Es particularmente relevante el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, ya que permite descartar de forma temprana mecanismos incapaces de ser eficientes en etapas más avanzadas del proceso de desarrollo de fármacos. También se pueden identificar nuevas indicaciones para terapias ya establecidas, generando hipótesis a través de experimentos preclínicos o, a través de las observaciones clínicas de los efectos de un fármaco, más allá de su eficacia e indicación principal. El sildenafil (*Viagra*), es un buen ejemplo de un medicamento evaluado para una indicación que fue posteriormente registrado para otra diferente. Este fármaco fue originalmente proyectado para el tratamiento de la angina de pecho, como alternativa a los nitratos. Posteriormente se interrumpió el desarrollo para esta indicación por su corta vida media y porque interaccionaba con los nitratos. La observación clínica de que producía erección del pene en voluntarios sanos, hizo que se replanteara su estudio y se registró como un medicamento para la disfunción eréctil y para la hipertensión pulmonar. Otro ejemplo es el Glivec que además de inhibir una *tirosin kinasa* anómala en la

leucemia mieloide crónica, tiene la capacidad de inhibir otras vías aberrantes de señalización intracelular relacionadas con la aparición de tumores, lo que le confiere a este medicamento un valor añadido.

A tenor de lo anteriormente expuesto, desde varios entornos surgen iniciativas para optimizar el proceso de de I+D de fármacos, con el fin de acelerar y optimizar el proceso y reducir el tiempo y el coste.

ACCELERAR Y OPTIMIZAR EL PROCESO DE I+D DE FÁRMACOS Y REDUCIR EL TIEMPO Y LOS COSTES

Recientemente surgió la *Iniciativa de Medicamentos Innovadores* europea (*Innovative Medicines Initiative*, IMI), un proyecto común de la Comisión Europea y de la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA), con el que se pretende hacer frente a la pérdida de competitividad de la industria farmacéutica europea y consolidar el liderazgo del I+D farmacéutico de Europa. En esta iniciativa participan centros de investigación, hospitales, universidades, administraciones públicas y organizaciones de pacientes. En julio de 2005 surge en España la *Plataforma Tecnológica Española de "Medicamentos Innovadores"* que pretende fomentar la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos a través de un esfuerzo compartido de carácter multidisciplinar. Entre sus objetivos, destaca el de articular y estructurar los esfuerzos españoles para promover su participación en la IMI europea.

Desde su creación la IMI, ha venido trabajando en tres áreas horizontales (investigación preliminar, gestión del conocimiento y formación), para analizar, mediante exhaustivas consultas de la literatura científica y de los asesores del sector biomédico, las principales causas de demora o cuellos de botella que se producen con mas frecuencia en los procesos de I+D. En el año 2006 publicó la *Agenda Estratégica de Investigación (Strategic Research Agenda,*

SRA), donde se indica que, la probabilidad de que un candidato a medicamento pase de las etapas preclínicas al mercado es menor del 6%. Las causas de fracaso se atribuyen en un 25% a la carencia de eficacia, en un 12% a problemas de seguridad y el 20% a la toxicidad. (Figura 23).

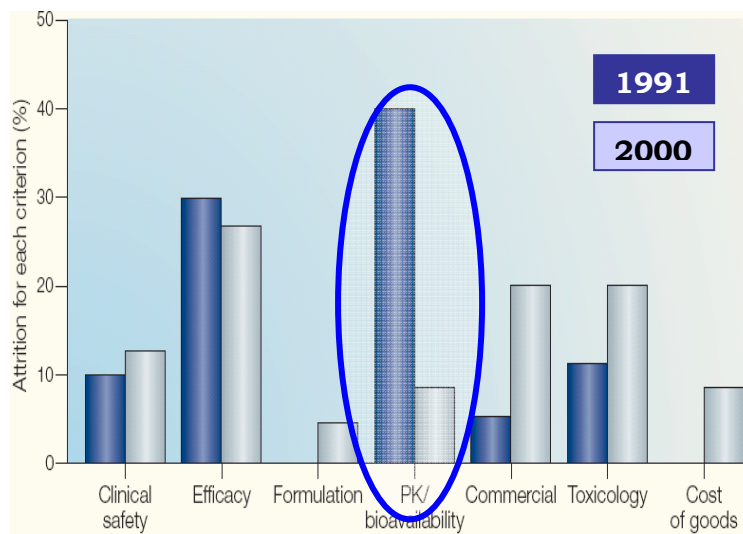


Figura 23- Causas de demora en el I+D de fármacos

Fuente: *Nature Reviews*, Vol 3, August 2004

Ante estos resultados se propone que para optimizar el proceso de desarrollo de fármacos la estrategia debería dirigirse, a predecir las causas de fracaso, en las etapas lo más tempranas posible del desarrollo de un fármaco, para acelerar el fracaso y evitar costes innecesarios.

El avance más significativo desde 1991 al 2000 fue la optimización del desarrollo de fármacos a través del valor predictivo de los estudios de metabolismo. Este avance fue posible porque los ensayos de la absorción y del metabolismo *in vitro* se habían validado por correlación con los datos clínicos. Uno de los objetivos

de la IMI es obtener resultados similares con la eficacia, la seguridad y la toxicidad.

Por ello, se plantean diversas recomendaciones en áreas estratégicas, dirigidas a:

- **Mejorar la evaluación predictiva de la seguridad**
- **Mejorar la evaluación predictiva de la eficacia**

Evaluación predictiva de la seguridad

Predecir la seguridad significa que los fármacos con buena relación beneficio/riesgo tienen mayores probabilidades de ser desarrollados de forma más eficiente. Asimismo permite: reducir las reacciones adversas, el número de animales y desarrollar de forma más rápida nuevos medicamentos.

Para predecir la seguridad existen dos abordajes:

- El **modelo clásico**, que consiste en predecir la dosis mínima eficaz para iniciar el estudio en humanos, las posibles reacciones adversas en órganos clave del organismo y en conseguir que el fármaco tenga un margen terapéutico aceptable para ser administrado a los pacientes (es decir que se pueda utilizar en un rango de dosis en el que no presente reacciones adversas inaceptables).

- El **modelo actual**, que se basa en estructurar una cascada de ensayos para predecir la seguridad del candidato, utilizando: métodos *in silico* para detectar toxicidades específicas en las etapas iniciales y *tecnologías genómicas* para comprobar, experimentalmente, si el compuesto produce efectos tóxicos. Las tecnologías genómicas incluyen: la *toxicogenómica* (para detectar cambios en la expresión de genes), la *toxicoproteómica* (para detectar patrones anormales en la expresión de proteínas) y la *metabolómica* (para detectar cambios en el metabolismo del fármaco).

La combinación de los resultados de las tecnologías genómicas con los ensayos clásicos de evaluación de toxicidad, aporta un valor añadido para tomar las decisiones mas adecuadas sobre la seguridad de un fármaco. Para mejorar la evaluación predictiva de la seguridad en las etapas iniciales del desarrollo de un fármaco, se propone:

- Desarrollo de biomarcadores y de métodos *in silico*
- Predecir la carcinogenicidad no genotóxica en roedores
- Predecir la toxicidad resistente en animales
- Optimizar la farmacovigilancia y la gestión de riesgo.

Desarrollo de biomarcadores y de métodos in silico

Para evaluar la seguridad de un fármaco es necesario desarrollar biomarcadores, mediante las nuevas tecnologías y marcadores clínicos, por métodos clásicos. El biomarcador ideal (preclínico/clínico) tiene que ser: específico, medible en tiempo real, reproducible y sensible. También debe ser útil para pasar de los estudios preclínicos a los clínicos y para reducir el número de ensayos tanto en animales como en seres humanos.

El ***desarrollo de los métodos in silico*** es una necesidad apremiante porque, predicen la potencial toxicidad de un fármaco en etapas muy tempranas del desarrollo y ayudan a definir la cascada de ensayos específicos de toxicidad. Proporcionan las herramientas para seleccionar el *lead* y pueden identificar y, si es posible evitar, las características estructurales ligadas a aspectos relacionados con la seguridad. También pueden predecir los criterios de valoración, que es necesario realizar en los ensayos preclínicos de seguridad, por ejemplo, toxicidad crónica en órganos diana y toxicidad reproductiva.

Carcinogenicidad no genotóxica en roedores

Aunque hay cerca de 20 agentes carcinógenos conocidos, de los que la mayoría son genotoxinas, en la mayor parte de los casos, la carcinogenicidad también se manifiesta por mecanismos no-genotóxicos. Para identificar los potenciales agentes carcinógenos no genotóxicos en seres humanos, es indispensable desarrollar ensayos más predictivos de carcinogenicidad en roedores y, si es posible, más cortos, aplicando estudios mecanísticos y abordajes genómicos. Los estudios mecanísticos permiten comprender la relevancia que podrían tener en humanos los riesgos identificados. Para ello, es necesario conocer los subtipos de receptores, su distribución y las diferencias entre las especies, las implicaciones en la proliferación celular, las interacciones con las vías de señalización etc. Además, es necesario desarrollar modelos alternativos, como estudios subcrónicos en animales envejecidos o el uso de animales transgénicos con los receptores relevantes alterados o suprimidos (ratones *knock-out* y *knock-in*).

Toxicidad resistente en animales

Las toxicidades resistentes se refieren a la existencia de ciertos tipos de toxicidad que ocurren en seres humanos y que no se pueden predecir por ensayos de toxicidad en animales; por ejemplo, la hipersensibilidad a un fármaco. Las bases de datos de seguridad desempeñan un papel clave en estos estudios. Los objetivos para mejorar la detección de toxicidades resistentes se basan en la selección de áreas de alto impacto que, actualmente retrasan la introducción de un fármaco en el mercado o que son la causa de su retirada, como por ejemplo toxicidad testicular, hepatotoxicidad biliar, vasculitis e hipersensibilidad. Para ello, es necesario desarrollar nuevos modelos animales, modelos celulares, tejidos humanos, técnicas de imagen, biología de sistemas etc.

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

La farmacovigilancia implica actividades de detección, monitorización, evaluación, prevención y tratamiento de los acontecimientos adversos o de cualquier otra cuestión relacionada con la seguridad asociada a la administración de un fármaco. El origen de la farmacovigilancia se remonta a la tragedia de la talidomida en los inicios de los 60, que indujo a las autoridades reguladoras a desarrollar sistemas de divulgación espontánea para notificar reacciones adversas. Esto indica que ha sido prioritariamente diseñada, más, con fines regulatorios que de investigación.

El proceso actual de farmacovigilancia se basa fundamentalmente, en la notificación espontánea de acontecimientos adversos. Sus limitaciones incluyen la escasez de las notificaciones y la exigua calidad de los datos, que a veces no son suficientes para permitir tomar decisiones a las agencias reguladoras. Las metodologías que se utilizan en farmacovigilancia no han cambiado en los últimos 20 años y los métodos existentes para identificar el riesgo son escasos e insuficientes.

Por ello, es necesario mejorar y hacer más activo el sistema de farmacovigilancia. Las actuaciones para conseguirlo incluyen crear, a corto plazo, un inventario de recursos de datos en Europa, consensuar estándares de calidad y crear una red académica de fármacoepidemiología. A largo plazo, se proyecta: estandarizar los datos del fármaco; introducir el registro electrónico del paciente (historia clínica y otros datos relacionados con su salud, incluidos los datos genéticos) e integrar los datos de los ensayos clínicos, de las notificaciones espontáneas y de la epidemiología. Todo ello con la finalidad de crear una red de bases de datos automatizada de un amplio sector de la población en Europa.

Para desarrollar y consolidar estas actuaciones es imprescindible: impulsar la notificación espontánea, monitorizar intensivamente los medicamentos que se utilizan, a distintos niveles: comunidad, centros regionales, hospitales y, desarrollar metodologías de evaluación de riesgo para ciertos medicamentos (biotecnológicos y vacunas) y para poblaciones especiales (por ejemplo, pediatría).

Otras consideraciones transcendentales a tener en cuenta, se refieren a la necesidad de considerar cuestiones de privacidad y de protección de datos y ampliar el concepto de red a otras áreas tales como la toxicología y la seguridad preclínica.

Evaluación predictiva de la eficacia

Las causas de fracaso relacionadas con la evaluación de la eficacia se han agrupado en cuatro áreas prioritarias: farmacología y biomarcadores, reclutamiento de pacientes y valoración de la relación beneficio/riesgo (Figura 24).

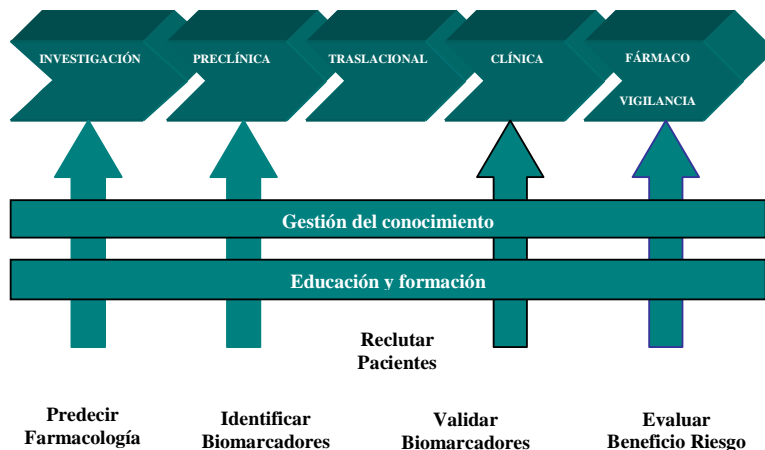


Figura 24 – Causas de fracaso en la evaluación de la eficacia del I+D de fármacos

Modificado: IMI 2006

Farmacología y biomarcadores

Una deficiencia que ya viene del pasado y, posiblemente, una de las causas de fracaso de varios fármacos durante las fases de desarrollo, es predecir la eficacia y entender la relevancia que tienen los experimentos preclínicos y, sobre todo, comprender su relación con la clínica.

Aunque la mayoría de las enfermedades comunes tienen patrones patológicos extremadamente complejos, que implican la regulación de docenas o, incluso de centenares de genes y/o de proteínas, sin embargo, la base para descubrir nuevos medicamentos deriva de una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, que es la que nos proporciona la base de la farmacología predictiva. Por ello, es clave impulsar la investigación en medicina traslacional, para identificar y validar biomarcadores y modelos animales de la enfermedad que se relacionen directamente con las dianas terapéuticas y que puedan predecir en la fase preclínica la eficacia del fármaco en los ensayos clínicos.

Para incrementar la capacidad predictiva de estos modelos, es necesario basarse en criterios de valoración que reflejen lo mejor posible los criterios que son, o que podrían ser, utilizados en los ensayos clínicos. La base de la investigación en medicina traslacional, es fomentar la transferencia de tecnología en ambas direcciones: que las tecnologías y los biomarcadores que se utilizan actualmente en los ensayos clínicos, se puedan adaptar a los modelos preclínicos y, que las tecnologías y los biomarcadores nuevos que se están desarrollando en animales, pueden ser eficazmente validados e introducidos en los ensayos clínicos.

Una necesidad crítica, para entender la relación entre las dianas moleculares donde va actuar el fármaco y la fisiopatología de la enfermedad, es el acceso a los biobancos y a los bancos de tejidos

humanos que contienen información del fenotipo de la enfermedad. Son útiles para validar biomarcadores y para traducir los resultados de los ensayos clínicos en un mejor conocimiento molecular de la respuesta y de los efectos secundarios del fármaco. La utilización de biobancos implica, además de cuestiones éticas y legales relacionadas con la propiedad, el consentimiento y la confidencialidad de los datos.

Por ejemplo en los tejidos del cáncer de mama se han determinado, durante muchos años, los receptores hormonales como criterio básico para la prescripción de la hormonoterapia. Recientemente, se han incorporado nuevos biomarcadores. Uno de ellos, útil en el cáncer de mama (pero también en otros tumores), es la proteína codificada por el oncogén *HER-2/neu* que funciona como un receptor de membrana y la porción extracelular de la proteína se detecta en el suero mediante técnicas inmunológicas. Tiene utilidad como: indicador de mal pronóstico y de respuesta a una terapia, como diana terapéutica y para controlar la evolución de la enfermedad.

La utilización de biomarcadores se traduciría en las siguientes ventajas:

- Aumentar la probabilidad del éxito del proceso de desarrollo de fármacos, reducir su duración y administrar a cada paciente la terapia adecuada.
- Mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir las complicaciones del tratamiento y de la enfermedad
- Conseguir un desarrollo más eficiente de los fármacos, mejorar el cuidado de la salud y reducir el coste social que suponen las enfermedades.

En definitiva, el uso de biomarcadores va a mejorar la correlación entre la información preclínica y la clínica y va a ayudar a

las compañías farmacéuticas a gestionar el proceso de la innovación de una forma más rentable.

Reclutamiento de pacientes

Los ensayos clínicos consumen una proporción importante del tiempo requerido para el desarrollo de un fármaco. Antes del inicio de un ensayo clínico es necesario que las autoridades reguladoras aprueben: los criterios de inclusión y exclusión para el reclutamiento de pacientes, el diseño y la metodología del ensayo y la duración del tratamiento. La fase de reclutamiento de pacientes consume una tercera parte del tiempo total de un ensayo clínico; por lo que la reducción de su duración, permitiría una introducción más rápida de nuevos medicamentos en el mercado. Para mejorar el reclutamiento de pacientes es clave actuar en dos aspectos: acelerar el proceso y reclutar a los pacientes adecuados.

Para conseguirlo es muy importante implicar activamente a los médicos, a las organizaciones de pacientes y a la industria farmacéutica. El escollo principal para favorecer la participación de las organizaciones de pacientes es la financiación, porque si son financiados por las compañías farmacéuticas podrían existir acusaciones de sesgo a favor de sus patrocinadores.

Las organizaciones de pacientes no sólo deberían ser informadas del resultado del ensayo, sino que también deberían estar implicadas en el diseño del estudio, para que comprendan las ventajas de participar en él y, en la creación de los biobancos, para fomentar el desarrollo de la investigación traslacional. Para favorecer esta iniciativa, es imprescindible diseñar un proceso educativo dirigido a los pacientes, a los cuidadores y a los investigadores. Los pacientes también deberán comprender el concepto de medicina personalizada, para favorecer la realización de los estudios en los que se evalúa la relación entre la genética y la respuesta a los medicamentos.

Aprobación y registro de medicamentos

Las agencias reguladoras son las que juzgan la relación beneficio/riesgo, las aplicaciones de los nuevos medicamentos y, por tanto, son las responsables finales de que estos sean aprobados e introducidos en el mercado. En la actualidad, las indicaciones que se aprueban son cada vez más restrictivas, lo que repercute en un significativo retraso del registro y del acceso al paciente de los medicamentos. Si se dispone de un mayor número de datos, que avalen la seguridad y la eficacia de un fármaco, se favorecería la aprobación de nuevos medicamentos para una gama más amplia de indicaciones. Recientemente la EMEA ha notificado una propuesta relacionada con la armonización de los procedimientos reguladores, que constituye un buen punto de partida para la cooperación futura con las autoridades reguladoras. Para ello, propone incluir representantes de las organizaciones pacientes en el consejo de administración de la EMEA y crear grupos de trabajo de consultores y de asesores científicos. El grupo de consultores junto con el Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP), se encargaría de proporcionar guías para la realización de pruebas y ensayos que demuestren la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos. El grupo de asesores aportaría recomendaciones sobre temas técnicos en áreas terapéuticas específicas

Enfermedades raras y medicamentos huérfanos

Asimismo, siguiendo las propuestas de la IMI se fomentaría, la investigación en otras áreas, como por ejemplo en las enfermedades raras, que se han descuidado hasta ahora debido a los altos costes en I+D.

En las enfermedades raras, se incluye un grupo de enfermedades severas, peligrosas para la vida y crónicamente debilitantes. La mayoría son de origen genético, prevalecen en

determinadas familias y, colectivamente, afectan de 20 a 30 millones de personas en Europa, causando un problema de salud importante. Para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de estas enfermedades se han diseñado los medicamentos huérfanos. El desarrollo de estos medicamentos en Europa lleva más de 10 años de retraso con respecto a los EE.UU. Por ello, el Parlamento Europeo aprobó una ley en 1999 dirigida a estimular el desarrollo de medicamentos huérfanos, donde propone diversos incentivos para las compañías farmacéuticas que dirijan su investigación hacia el desarrollo de estos medicamentos, tales como: exclusividad de mercado por 10 años; acceso al procedimiento centralizado para la autorización de comercialización; reducción de las tasas y acceso a las concesiones de proyectos de la UE y de los estados miembros.

Estos incentivos han constituido una oportunidad para las compañías de biotecnología. Sin embargo, sólo un pequeño número de compañías, ha conseguido hasta ahora desarrollar y comercializar medicamentos huérfanos. Esto se debe a que, las dificultades para el desarrollo eficiente de tales medicamentos, comparadas con las de los convencionales, son infinitamente más elevadas, porque: no hay biomarcadores validados; los modelos preclínicos son difíciles de generar y no son posibles los ensayos clínicos con gran número de pacientes, porque la disponibilidad de los mismos es limitada. Como los datos que se disponen de los medicamentos huérfanos suelen ser limitados, la autorización de la comercialización se concede bajo circunstancias excepcionales, por lo que se requieren ensayos clínicos adicionales de postautorización. La investigación en medicina traslacional en indicaciones huérfanas podría mejorar la comprensión de los mecanismos de las enfermedades raras, identificar y validar biomarcadores y desarrollar modelos preclínicos de la predicción de eficacia.

Por ultimo, otras áreas de gran interés en el desarrollo de fármacos son:

- **Educación y formación**
- **Gestión del conocimiento.**

La **educación y la formación** en I+ D de fármacos es esencial para mejorar el proceso. Su objetivo sería conseguir una formación integrada, de los agentes implicados, en todos los aspectos del desarrollo de fármacos. Para ello, es necesaria la implementación de programas multidisciplinares, tanto en áreas científicas tradicionales como en las áreas emergentes, con la finalidad de desarrollar habilidades y formar a expertos en contenidos relacionados con el desarrollo integrado de fármacos.

Otro componente imprescindible en el desarrollo de fármacos es la **gestión del conocimiento**, tiene como objetivo integrar los datos que se generan durante todo el proceso, disponer una base sólida para tomar las decisiones y reducir el tiempo y el coste.

En este escenario, la biología molecular, como conductor principal de la innovación terapéutica, ha sido la causa de la fusión de disciplinas y de los altos niveles de complejidad. En la figura 25 se muestra la gestión del conocimiento en un contexto mas amplio que resulta de la interconexión entre la biología, la farmacología, y la medicina, de la cual surgen nuevas disciplinas, tales como: medicina genómica, medicina traslacional e I+D farmacéutico.

Medicina Genómica en la que se incluye la medicina personalizada (farmacogenética y farmacogenómica), con los datos de los ensayos genómicos en los registros electrónicos de salud, como herramientas de apoyo de las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

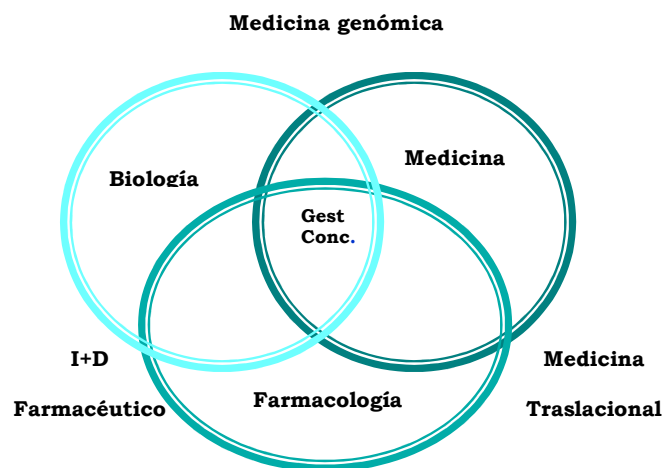


Figura 25- Gestión del conocimiento

Fuente: SRA 2006

Medicina traslacional, incluye los datos de los biobancos, de la toxicología y los datos anonimizados de los pacientes, integrando los datos de los ensayos clínicos con los registros electrónicos de la salud.

I+D Farmacéutico, incluye la identificación y validación de dianas y de biomarcadores, la toxicogenómica, la predicción de la seguridad y de la eficacia, la biología de sistemas, la biología experimental, la integración de datos de los ensayos tradicionales y los genómicos, el modelado y la simulación.

La finalidad de la gestión del conocimiento es apoyar el trabajo de estas tres áreas, de las que se generan cantidades ingentes de datos, los cuales requieren sofisticadas herramientas computacionales para su análisis y gestión para facilitar la comunicación entre distintos sectores y, sobre todo, la capacidad de compartirla. Su objetivo es facilitar la infraestructura adecuada para almacenar, procesar e integrar los datos que surgen de las

colaboraciones y para explotar las sinergias en áreas de investigación preclínicas y clínicas. Es importante incluir, también, los resultados negativos, no publicados en las revistas científicas, porque pueden ser de gran valor para ayudar a reducir ensayos innecesarios.

La clave es la utilización de una terminología común, un esquema conceptual exhaustivo y riguroso dentro de cada dominio, con la finalidad de compartir la información. Para ello es necesario contar con expertos en la gestión de la información e intercambio de datos y con una plataforma dedicada a la gestión del conocimiento que integre toda la información. Los requisitos científicos y funcionales de la plataforma son los siguientes:

Federación de los datos, para conseguir realizar una navegación útil a través de fuentes de datos heterogéneas, privadas y públicas.

Integración de los datos, capacidad de reunir datos de diversas fuentes de forma consistente para una posterior computación.

Servicios compartidos, compartir los datos más relevantes y capacidad para explotar herramientas tales como el modelado y la simulación.

En esta iniciativa es una condición *sine qua non* desarrollar métodos eficaces de protección y de seguridad, ya que cuando están implicados los datos de los pacientes (farmacovigilancia, historia clínica, registros de biobancos), es imprescindible una protección muy estricta (control de acceso, firma electrónica, auditorías e integridad y disponibilidad de los datos (no perder información).

Después de lo anteriormente expuesto podemos concluir diciendo, que en el momento actual estamos viviendo un cambio de época en el contexto de la investigación farmacéutica.

APERTURA A UNA INVESTIGACIÓN INTERDISCIPLINAR PÚBLICA/PRIVADA COMPARTIDA

En sus inicios el desarrollo de nuevos medicamentos era, el único proceso de las ciencias biomédicas, que se realizaba casi exclusivamente en la industria farmacéutica (IF), en el que apenas colaboraba la universidad ni otros organismos públicos de investigación (OPIs). Sin embargo, diversos medicamentos se han desarrollado basándose en el conocimiento y en los descubrimientos de la investigación básica que se llevaba a cabo en las instituciones académicas. De este modo, el descubrimiento de un fármaco realmente innovador era, *per se*, una contribución de la investigación básica.

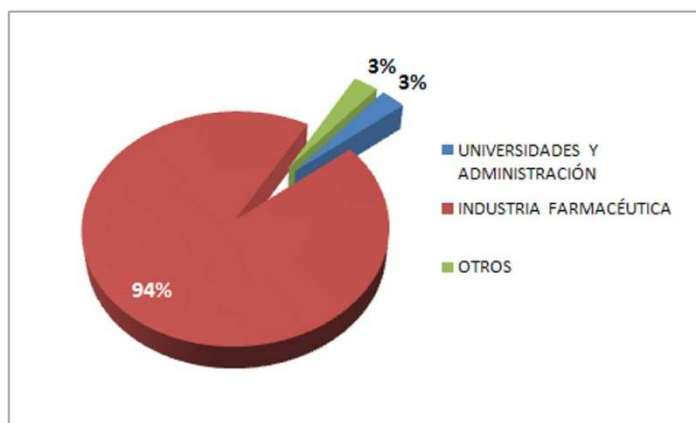


Figura 26- Nuevos medicamentos en 1990

Fuente: *US Pharmaceutical Manufacturers Association*

Esta situación se mantiene durante casi todo el siglo XX, aunque a partir de la década de los 80 la industria farmacéutica empieza a reconocer la dificultad de afrontar en solitario el proceso de desarrollo de nuevos fármacos. La necesidad de captar, por ejemplo

nuevas dianas terapéuticas, a partir del trabajo del entorno académico era obvia. Pero, aun reconociendo la necesidad de compartir su investigación, todavía a principios de 1990 las colaboraciones en la industria no eran una norma. Si se analizan los medicamentos patentados en EEUU, el 94% procede de la industria farmacéutica con muy poca participación de otras instituciones (universidades, OPIs, administración) (Figura 26).

En la figura 27 se muestra un análisis reciente de la historia de treinta y dos nuevos medicamentos, desde su origen hasta su introducción en el mercado, comprobándose que, al menos la mitad, de las contribuciones significativas en el desarrollo de los mismos, procedían de diversas instituciones no relacionadas con las compañías farmacéuticas (hospitales, universidades y administración). Aunque, la industria farmacéutica había iniciado la mitad de los programas de investigación dirigidos al desarrollo de estos medicamentos; sólo, en el 12% había sido la única responsable, aunque había contribuido en el 75% (se clasificó esta contribución, como aquella sin la cual los medicamentos no habrían salido al mercado o se habría retrasado su aprobación).

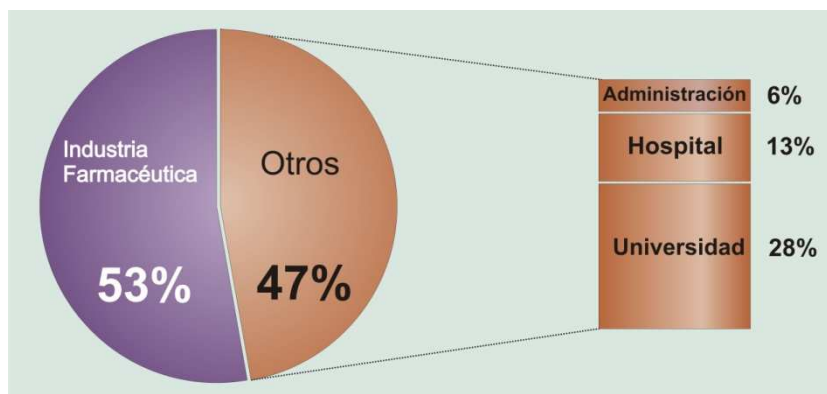


Figura 27 - Contribución a la innovación

Fuente: *Nature Reviews/Drug Discovery*, Vol. 4, 2005

Por tanto, en esta última década las cosas han ido cambiando poco a poco y confío que el futuro nos depare un escenario más integrador en el proceso de la I+D farmacéutica. Es posible que, en los próximos 20 años se produzcan más cambios en este aspecto que los habidos durante todo el siglo pasado.

La importancia de fomentar las colaboraciones entre la academia y la industria en general, no solo en el campo farmacéutico, es también una iniciativa de la propia Unión Europea que establece como uno de sus objetivos para el año 2010 elevar en Europa la inversión en investigación y desarrollo hasta el 3% del PIB. Las universidades, desempeñan un papel clave en la innovación, tanto en su participación directa en el proceso (colaborando con los departamentos de investigación de las empresas) como, a través, de la formación de científicos y técnicos. El objetivo final es crear un Espacio Europeo de Investigación y los programas marco de la Unión Europea son un ejemplo de ello, creando redes de investigación a lo largo de Europa y rompiendo, así, las tradicionales barreras de las colaboraciones.

De los resultados de los análisis del estado actual de la investigación básica en las ciencias farmacéuticas en Europa, han surgido diversas iniciativas dirigidas a fomentar la investigación en el desarrollo de nuevos medicamentos y a promover las colaboraciones entre los organismos públicos de investigación y la industria. La definición de "nuevos medicamentos" incluye no sólo la obtención de nuevos compuestos químicos, eficaces y seguros, sino también su formulación para conseguir mejorar su administración a los pacientes. Por ello, en la era actual de la I+D de fármacos centrada en la enfermedad y basada en la genómica, el término de "innovación de medicamentos" se debería dirigir hacia un servicio integral a los pacientes que incluya, además de nuevos medicamentos, nuevos

biomarcadores moleculares y de imagen para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades

Entre las iniciativas que surgen en la Comunidad Europea destacamos, el VII Programa Marco de Investigación, que va más dirigido que nunca a fomentar las colaboraciones entre la universidad y la industria, siendo un sector prioritario el desarrollo de fármacos. En este contexto, también se ha creado la Plataforma de la “*Iniciativa de Medicamentos Innovadores*” (IMI) en la que colaboran los sectores público y privado, con grandes y pequeñas compañías farmacéuticas, universidades, agencias reguladoras, hospitales y organizaciones de pacientes. El objetivo principal es apoyar, impulsar y acelerar el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores, más eficaces y con menos reacciones adversas. Con esta iniciativa se beneficiarán los pacientes, se creará un entorno profesional más atractivo para los científicos y se potenciará la competitividad del sector farmacéutico en Europa. Con la estructura del VII Programa Marco de Investigación la financiación pública se utilizará exclusivamente para financiar e impulsar el potencial de I+D del sector público y de las pequeñas empresas de biotecnología. Las compañías farmacéuticas financiarán sus propias contribuciones al 100%, igualando los fondos del VII Programa Marco con recursos en I+D (personal, laboratorios, materiales e instalaciones de investigación clínica).

Por todo ello, la investigación básica tiene un papel preponderante en la moderna investigación y desarrollo de fármacos a pesar de las diferencias existentes entre esta investigación y la que se lleva a cabo en el entorno industrial. La investigación en las industrias se lleva a cabo bajo condiciones más reguladas, donde predominan los aspectos competitivos, lo que condiciona la creatividad. En cambio la investigación académica, aunque

generalmente trabaja con presupuestos mucho más bajos que la industria farmacéutica, se caracteriza sobre todo por una mayor flexibilidad y creatividad y un ambiente más estimulante, que puede condicionar la competitividad. Es muy importante que los científicos académicos y de la industria reconozcan y respeten estas diferencias y basen su colaboración en los aspectos complementarios de su actividad profesional.

Aún teniendo en cuenta estas diferencias, concretamente en el área de la investigación farmacéutica, esta distinción entre la investigación básica y la aplicada no es tan obvia, ya que no existe una barrera neta entre ambas. Esto se debe a que la investigación farmacéutica se lleva a cabo en un contexto multidisciplinar muy importante y, especialmente durante los últimos 10 años, la innovación del proceso de I+D de fármacos se ha beneficiado del espectacular desarrollo de las nuevas herramientas y metodologías en varias disciplinas básicas. Por ejemplo los nuevos descubrimientos en biología y fisicoquímica han fomentado no sólo el desarrollo de nuevas moléculas, sino también el de sistemas innovadores de liberación de medicamentos.

Sin embargo, las nuevas ideas, los conceptos innovadores, o las opciones de avance de la investigación pública solo se pueden aplicar de forma óptima en colaboración con la industria farmacéutica. Esta colaboración debe tener un claro carácter bidireccional con el intercambio activo tanto del conocimiento como de los científicos implicados, favoreciendo el trabajo dentro de una infraestructura combinada. Los gobiernos nacionales deben desempeñar un papel activo en fomentar y financiar este proceso de interconexión y encontrar un marco práctico para el reconocimiento mutuo y el enriquecimiento intelectual.

En este marco y en relación con la movilidad de científicos entre la industria y las instituciones académicas existen ya diversas iniciativas en la Comunidad Europea. Por ejemplo en el Reino Unido el sistema CASE (*Co-operative Awards in Science and Engineering*) dependiente de los centros de investigación británicos, permite a los estudiantes realizar su doctorado con un director de la industria y otro académico en temas decididos por la industria. Para soslayar el tema de la protección de los datos, la tesis se puede defender siempre y cuando el tribunal acepte firmar un acuerdo de confidencialidad y el compromiso de que, las partes críticas desde el punto de vista de secreto industrial, no se difundan hasta que las patentes sean públicas. Iniciativas similares se están llevando a cabo en los Países Bajos donde existe una organización de investigación nacional llamada "Federación de Países Bajos para la Investigación Innovadora de Fármacos" (FIGON) dirigida a coordinar las interacciones entre los centros de investigación de la universidad y la industria farmacéutica.

La consecución de estos objetivos, no implica renunciar a la investigación básica financiada enteramente con fondos públicos, aún asumiendo, que una parte importante de sus esfuerzos deberán ir encaminados a generar conocimiento transferible a la sociedad a corto y a medio plazo. Es un hecho que en aquellos países donde el sistema público de investigación transfiere más conocimiento a la sociedad, obtiene a cambio más recursos para dedicarlos a la investigación básica. Estamos seguros de que estas colaboraciones se pueden lograr pero se requiere respetar los objetivos respectivos, la libertad de publicación y la propiedad intelectual por ambas partes.

En conclusión, después de lo anteriormente expuesto se puede decir que, las oportunidades científicas en las ciencias farmacéuticas en Europa nunca han sido tan favorables como en la

actualidad, debido a la necesidad de fomentar la colaboración entre los grupos de investigación académica y de la industria farmacéutica en el desarrollo de fármacos.

En este escenario ¿cual es la situación en España?

En España la situación actual ha mejorado significativamente aunque dista de alcanzar niveles óptimos. En el entorno industrial, en los últimos años la industria española, al igual que la multinacional, ha cambiado de estrategia y se ha dirigido hacia la especialización horizontal mediante colaboraciones y alianzas externas, diseñando estrategias de interrelación y cofinanciación con las instituciones públicas. En España y, en nuestra propia universidad, existen diversos ejemplos de ello, lo que demuestra que las fórmulas de financiación mixta van ganando adeptos. También han ido aumentando las colaboraciones con varias compañías especializadas en distintas partes del proceso de I+D (compañías de biotecnología, CROs, *Contract Research Organizations*). Además, la revolución tecnológica ha hecho posible que la distancia entre las grandes y las pequeñas compañías se acorte en términos relativos. Algunos de los conocimientos de las grandes industrias, atesorado durante años, se han quedado obsoletos de pronto. Por ejemplo, las grandes quimiotecas de decenas de miles de compuestos químicos, que constituían parte del patrimonio de las grandes corporaciones hoy día, con inversiones asumibles en química combinatoria, una pequeña compañía puede generar en un año quimiotecas equivalentes. Por ello, compañías farmacéuticas españolas pueden descubrir nuevos fármacos con valor añadido, a partir de ideas propias o procedentes de Centros Públicos de Investigación y situarlos en una fase de desarrollo capaz de interesar a las grandes corporaciones multinacionales

Aunque estas colaboraciones se pueden llevar a cabo durante la mayoría de las etapas de la I+D las oportunidades más claras se centran en las etapas de investigación preliminar. Es cierto que en estas etapas la investigación tiene un enorme riesgo de fracaso, sólo una de cada 10.000 moléculas sintetizadas llega al mercado. Sin embargo, es este tipo de investigación la que deja más valor añadido y conocimientos (*know-how*) en el tejido científico de un país, tanto a través de los propios científicos de la industria como de las colaboraciones con grupos académicos. Tiene también otra característica fundamental: son necesarios entre 4 y 15 años para que el nuevo fármaco salga al mercado, lo que determina la necesidad de financiación a largo plazo.

En el mundo académico y, concretamente en la universidad, es prioritario desarrollar buenas políticas relativas a la propiedad intelectual, afinar los acuerdos universidad/industria y potenciar la calidad de las oficinas de transferencia de los resultados de investigación (OTRIs). Asimismo, la academia deberá estar preparada para transferir los conocimientos y las tecnologías al mundo productivo, creando empresas si es necesario. La investigación académica deberá orientarse por objetivos y, no sólo, por curiosidad. En la investigación biomédica, es prioritario fomentar el desarrollo de la investigación en medicina traslacional (colaboración entre hospitales, universidad e industria) y los investigadores deberán ser conscientes de que al final del proceso está, siempre, el paciente. El sistema universitario español también tiene sus propias fortalezas. En general se va haciendo cada vez más joven y moderno, como se refleja en el entusiasmo de los jóvenes investigadores Ramón y Cajal, Juan de la Cierva, Parga Pondal, entre otros. Por vez primera en su historia España no sólo exporta científicos, sino que también los recibe, aunque estas medidas sigan

siendo, todavía, claramente insuficientes. Por otra parte, se están creando nuevos centros de investigación multidisciplinarios y estructuras tecnológicas comunes. Estos avances unidos a la excelente investigación que se lleva cabo en nuestras universidades y en nuestros hospitales, hacen que España goce de excelentes oportunidades en una investigación farmacéutica integrada

En la figura 28 se muestra el escenario de la evolución de las colaboraciones entre la industria la academia y las compañías de biotecnología hasta el 2005 y se hace una predicción hasta el 2015. Como se puede observar las colaboraciones mas importantes se concentran, sobre todo, en la fase de investigación preliminar (*Discovery*) y han ido aumentando paulatinamente hasta el año 2005. Se espera que en el 2015 este tipo de investigación desaparezca prácticamente de las grandes compañías farmacéuticas y se concentre en la academia y en las compañías de biotecnología (*Discovery Industry*).

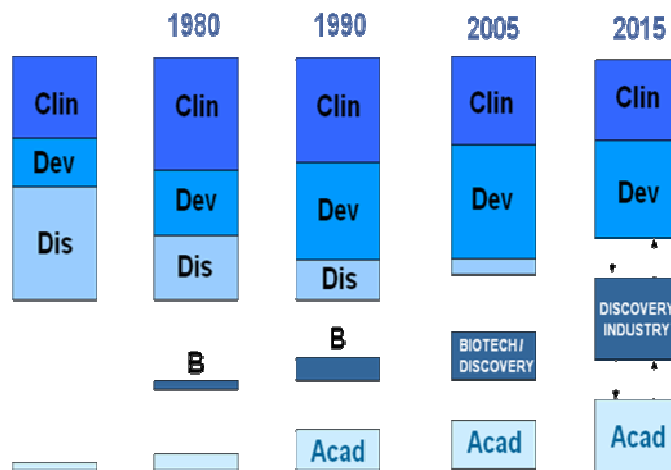


Figura 28 - Un escenario en evolución

Fuente: A.G Fernández-Salvat

DESDE LA PROPIA EXPERIENCIA

El cambio de época que estamos viviendo en la I+D de fármacos ocurre, no sólo en Europa sino también en España, por lo que cabe preguntarnos ¿Qué ha cambiado en los últimos años y por qué es posible ahora realizar investigación en identificación y diseño de moléculas con actividad biológica en instituciones académicas con altas posibilidades de transferencia de tecnología?

Esencialmente han cambiado dos aspectos:

Por una parte, el incremento de la interacción academia-industria de los últimos años ha contribuido en su conjunto a crear laboratorios fuera de las compañías farmacéuticas con capacidad demostrada para llevar a cabo diversos aspectos del proceso global de desarrollo de fármacos.

Por otra parte, se ha incrementado la capacidad de la predicción *in silico* y los avances tecnológicos en robótica y miniaturización han permitido incrementar el rendimiento de la síntesis química y de la evaluación biológico/farmacológica (HTS), permitiendo la implantación, en laboratorios académicos, de estrategias que, hasta ahora, eran dominio exclusivo de las compañías farmacéuticas.

Este nuevo paradigma es el que se aplica en la Universidad de Santiago de Compostela, donde el grupo Biofarma, al que pertenezco creó en el 2004 la Unidad de Servicios de Evaluación Farmacológica (USEF) (Figura 29). En la Facultad de Farmacia existen, además, dos plataformas complementarias de la de HTS, la de química combinatoria (UQC), ubicada al lado de la USEF y la de cribado virtual *in silico*.



Figura 29- Plataforma USEF de HTS de la USC

El grupo BIOFARMA es un grupo mixto de las Facultades de Farmacia y Biología de naturaleza interdisciplinar que integra 27 personas entre: farmacéuticos (mayoritariamente), médicos, biólogos, químicos, técnicos de laboratorio etc. La creación de la plataforma se produce como consecuencia de nuestra investigación básica en farmacología de receptores acoplados a proteínas G y otros componentes de la membrana celular y a la investigación aplicada en el descubrimiento de fármacos, con casi diez años de experiencia continuada en proyectos de I+D+i preliminar en colaboración con la industria farmacéutica y biotecnológica.

El primer proyecto coordinado con la industria fue la colaboración con la compañía AlmirallProdesfarma, en la validación experimental de una nueva diana terapéutica en el asma y en el diseño y ejecución de la cascada de cribado farmacológico. Fue firmado en 1998 y se complementó con fondos públicos FEDER para

proyectos mixtos. Actualmente, un candidato, se encuentra en la fase de inicio del desarrollo clínico, para validar en seres humanos un nuevo mecanismo de acción en el asma alérgica. Posteriormente, se desarrollaron de forma continuada contratos con empresas farmacéuticas y empresas biotecnológicas.

Asimismo, la Plataforma USEF de la USC, permite abrir a toda la comunidad universitaria y a otros grupos públicos y privados nuestra infraestructura y experiencia en proyectos de descubrimiento de fármacos. En este tiempo, ha establecido un vasto entramado de contratos con grupos públicos tanto de la propia USC como de otras universidades españolas.

El grupo Biofarma/USEF participa como plataforma de referencia en España para el desarrollo y ejecución de cascadas de cribado (HTS) cubriendo el hueco existente en España de la oferta de servicios de cribado farmacológico de nuevos fármacos, dentro del proyecto CENIT "*Genius Pharma AIE*". Este proyecto, primero de su área, está financiado por el Ministerio de Industria. Se dirige a la consolidación en España de estructuras públicas de investigación competitiva y complementaria de la industria para el descubrimiento de fármacos innovadores.

Como conclusión puedo decir, que mi esperanza es que diversos grupos académicos lleguen a formar parte de lo que creo que debe ser el futuro de la investigación farmacéutica en España. Con la visión que me dan los años de vida universitaria, creo que la investigación sobre medicamentos innovadores no debe limitarse, únicamente, a la publicación de un trabajo en una prestigiosa revista científica. Entre nuestros objetivos ha de ocupar un lugar prioritario el lograr que los pacientes puedan beneficiarse de los avances científicos para conseguir mejores medicamentos. También creo que la investigación farmacéutica llegará a ser un proyecto colectivo de la

sociedad, donde necesariamente han de converger muchos agentes y sectores que actualmente no se encuentran involucrados. En este aspecto a nuestro grupo le cabe la satisfacción de ser uno de los pioneros en la investigación interdisciplinar y público/privada aplicada en la I+D farmacéutica.

Muchas gracias

Referencias Bibliográficas Relevantes:

Algorta J, Loza MI, Luque A, coordinadores. Reflexiones sobre la formación en investigación y desarrollo de medicamentos. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve nº 10. Barcelona: Prous Science SA; 2007.

Aracil M. Biomarcadores en el desarrollo de fármacos en Oncología. En: Workshop sobre Gestión del conocimiento clínico. [Ponencia]. Instituto de Salud Carlos III. 31 de Mayo de 2007.

Bartlett PA, Entzeroth M editors. Exploiting Chemical Diversity for Drug Discovery. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2006.

Bhogal N, Grindon C, Combes R, Balls M. Toxicity testing: creating a revolution based on new technologies. Trends Biotechnol 2005;23(6):299-307. Review.

Bonis J, Loza MI, Sanz F. La bioinformática como soporte a las nuevas estrategias farmacogenéticas y farmacogenómicas. En: Martín F, López V eds. Informática Biomédica. Madrid: INBIOMED, 2004. p. 247-258.

Butcher EC, Berg EL, Kunkel EJ. Systems biology in drug discovery. Nat Biotechnol 2004;22(10):1253-9. Review.

Calleja JM. La fitoterapia y los productos naturales en la terapéutica del segundo milenio. Discurso de Ingreso en la Academia de Farmacia. Santiago de Compostela, 1999.

Chin-Dusting J., Mizrahi J, Jennings G and Fitzgerald D. Finding improved medicines: the role of academic-industrial collaboration. Nature Review Drug Discovery 2005, 4. 892-897-

Clark DE, Newton CG. Outsourcing lead optimisation the quiet revolution. Drug Discov Today 2004;9(11):492-500. Review.

Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. JAMA 2001;285(5):540-544.

Congreve M, Murray CW, Blundell TL. Structural biology and drug discovery. Drug Discov Today 2005;10(13):895-907. Review.

Couvreur P, Barguer D, Crommelin DJ, Duchêne D, Engels JW, Kerr DJ, Krosgaard-Larsen P, Meijer DK, Paoletti R, Wagner E; EUFEPS. EUFEPS report. Contribution of academic research to discovery and

development of medicines: current status and future opportunities. Eur J Pharm Sci 2005;24(2-3):245-52.

Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. J Clin Invest 2006;116(11):2837-42.

Domínguez F, Loidi L, Barros F, Carracedo A. Medicina Genómica: Desde el laboratorio de investigación a la cama del paciente. En: El impacto de la biología molecular en la sociedad moderna. Santiago de Compostela Xunta de Galicia 2003.

Fand Y, Lahiri J, Picard L. G protein-coupled receptor microarrays for drug discovery. Drug Discovery Today 2003;8(16):755-761.

Fishman MC, Porter JA. Pharmaceuticals: a new grammar for drug discovery. Nature 2005;437(7058):491-3.

Fliri AF, Loging WT, Thadeio PF, Volkmann RA. Biospectra analysis: model proteome characterizations for linking molecular structure and biological response. J Med Chem 2005;48(22):6918-25.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Antiguos fármacos disfrazados de novedad. 2007;20(1). [acceso 7 de enero de 2007]. Disponible en URL: http://www.icf.uab.es/bgnews_e

Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions. Rockville (USA): U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services.; 2005. Procedural.

Gunther EC, Stone DJ, Gerwien RW, Bento P, Heyes MP. Prediction of clinical drug efficacy by classification of drug-induced genomic expression profiles in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(16):9608-13.

Handen JS. High Throughput Screening. Challenges for the future. Drug Discovery World summer 2002;3(3):47-51.

Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. Nat Med 2005;11(7):705-8.

Howman E. The land of opportunity. The human genome project and the future of drug discovery. 3D International 2002:24-28.

Ivinson AJ. University investment in drug discovery. Science 2005;310(5749):777.

Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol.* 2007 Feb;25(2):197-206.

Keith CT, Borisy AA, Stockwell BR. Multicomponent therapeutics for networked systems. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(1):71-8. Review.

Kennedy SP, Bormann BJ. Effective Partnering of Academic and Physician Scientists with the Pharmaceutical Drug Development Industry. En: *Partnering with the Pharmaceutical Industry*. [Symposium]. 2006:1690-1694.

Keseru GM, Makara GM. Hit discovery and hit-to-lead approaches. *Drug Discov Today* 2006. 11(15-16):741-8.

Knowles J, Gromo G. Target selection in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2: 63-69.

Laghaee A, Malcolm C, Hallam J, Ghazal P. Artificial intelligence and robotics in high throughput post-genomics. *Drug Discov Today*. 2005 Sep 15;10(18):1253-9.

Lewin DA, Weiner MP. Molecular biomarkers in drug development. *Drug Discov Today* 2004;9(22):976-83. Review.

Lindsay MA. Target discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(10):831-8. Review.

López M, Mallorquín P, Arocena I, Mesa JA, Vega M. *Bioteconología aplicada a la Identificación y Validación de Dianas Terapéuticas*. Madrid: Fundación Genoma España; 2005. Informe de Vigilancia Tecnológica: GEN-ES05009

Merrifield RB. Solid Phase Peptide Synthesis. I The Synthesis of a Tetrapeptide. *J Am Chem Soc* 1963;85:2149-2154.

Nicolau KC, Hanco R, Hartwig W editors. *Handbook of Combinatorial Chemistry*. Grunstadt (Germany): Wiley-VCH; 2002.

O'Connor KA, Roth BL. Finding new tricks for old drugs: an efficient route for public-sector drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(12):1005-14. Review.

Raviña E. *Medicamentos. Pasado, presente, futuro. Discurso de Ingreso en la Academia de Farmacia*. Santiago de Compostela, 2001.

Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet.* 2004;5(9):645-56. Review.

Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *The Lancet* 2000;355:1358-61.

Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(4):353-9. Review.

Sams-Dodd F. Drug discovery: selecting the optimal approach. *Drug Discov Today* 2006;11(9-10):465-72. Review.

Searls DB. Data integration: challenges for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(1):45-58. Review.

Searsl D. Pharmacogenomics: genes, evolution and drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003;2:613-623.

Servicio Cántabro de Salud. Boletín de Terapéutica: Monitorización Farmacogenética recomendada en las fichas técnicas: La lista se amplía a Warfarina y Codeína. *Boletín nº 35.* 2007; 4(8).

Stahl M, Guba W, Kansy M. Integrating molecular design resources within modern drug discovery research: the Roche experience. *Drug Discov Today* 2006;11(7-8):326-33. Review.

Strachan RT, Ferrara G, Roth BL. Screening the receptorome: an efficient approach for drug discovery and target validation. *Drug Discov Today* 2006;11(15-16):708-16. Review.

Sultana SR, Roblin D, O'Connell D. Translational research in the pharmaceutical industry: from theory to reality. *Drug Discov Today* 2007;12(9-10):419-25. Review.

The Innovative Medicines Initiative (IMI). Strategic Research Agenda. Creating Biomedical R&D Leadership for Europe to Benefit Patients and Society. Version 2.0. 2006 [acceso 7 de enero de 2007]. Disponible en URL: [http://www.imi-europe.org/DocStorage/PublicSiteAdmin/Publications/Strategic%20Research%20Agenda%20\(Versión%202\).pdf](http://www.imi-europe.org/DocStorage/PublicSiteAdmin/Publications/Strategic%20Research%20Agenda%20(Versión%202).pdf)

Tsinopoulos C, McCarthy I. An evolutionary classification of the strategies for Drug Discovery. En: *Tackling Industrial Complexity: the ideas that make a difference.* 9-10 April 2002 at Downing College,

Cambridge, UK. [acceso 7 de enero de 2007]. Disponible en URL: http://www.ifm.eng.cam.ac.uk/mcn/pdf_files/part7_2.pdf

van der Greef J, McBurney RN. Innovation: Rescuing drug discovery: in vivo systems pathology and systems pharmacology. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(12):961-7. Review.

Whitebread S, Hamon J, Bojanic D, Urban L. Keynote review: in vitro safety pharmacology profiling: an essential tool for successful drug development. *Drug Discov Today* 2005;10(21):1421-33. Review.

Zaldive Torrente JB. Uso de animales modificados genéticamente para el estudio de enfermedades en el hombre. En: *El impacto de la biología molecular en la sociedad moderna*. Santiago de Compostela Xunta de Galicia 2003.

Zaragoza. F. *El medicamento una ilusión continuada*. Discurso de Ingreso en la Academia de Farmacia Santa María de España. Murcia, 2007.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

POR EL ACADÉMICO ILMO.SR. D. JOSE MARIA CALLEJA SUÁREZ

Excmo. Sr., Presidente

Excmos e Ilmos Srs. y Sras. Académicos

Sras. y Srs.

A lo largo de la vida de una persona, existen una serie de momentos gratos y emocionantes y, para mí, hoy, es uno de ellos, al tener que cumplir con el mandato de la Academia – a la que agradezco tal distinción – de realizar el discurso de contestación de la nueva Académica Profesora Isabel Cadavid.

Yo no me puedo sustraer a la emoción de recibirla en esta Academia porque hace ya treinta y siete años, y van para treinta y ocho, los años que juntos hemos recorrido un largo camino universitario; treinta y ocho años, que a razón de las treinta y siete, horas y media semanales que es lo marca la ley para los funcionarios públicos, y desde luego, muchas más, que por vocación son las que hemos compartido día a día. Muchas más horas que las que hemos dedicado a nuestras propias familias.

Con su carrera recién terminada, llega al entonces Laboratorio de Farmacognosia un año de una excepcional cosecha; la de 1970, y he de confesar que es un digno ejemplar de aquella añada, una de cuyas características es la de ir ganando calidad con los años.

Durante este tiempo, ha ocupado todos los escalones habidos para el Profesorado universitario. Comenzó siendo Profesora Ayudante de clases Prácticas, organizando, dirigiendo e impartiendo

las prácticas de Farmacognosia, que eran las únicas que por aquel entonces se impartían y he de manifestar que en la identificación microscópica de drogas vegetales llegó a tener fama a nivel nacional, como posteriormente se demostró en la Oposición a Profesor Adjunto.

Fue Profesora Adjunta interina; Profesora Agregada interina y en 1980, en Madrid, cuando no tenía un Tribunal favorable y muchos y muy bien situados coopositores. Después de una brillante Oposición, obtiene la plaza de Profesora Adjunta de Farmacognosia y Farmacodinamia de la Facultad de Farmacia de Santiago, pues ya para entonces, la Farmacología, bajo el nombre de Farmacodinamia había aparecido en los planes de estudio de Farmacia. Yo creo, que esa Oposición fue la que realmente dio la medida de la talla y valía de nuestra Académica, porque la obtención de la Cátedra en 1987, no es más que una lógica consecuencia del trabajo bien hecho.

Pero no solo ha recorrido todos los estamentos profesoriales, sino que su actividad docente se ha ocupado de casi todas las disciplinas que a lo largo del tiempo ha tenido el hoy Departamento de Farmacología en la Facultad de Farmacia. Así, ha impartido *Farmacognosia* y *Farmacodinamia*; dos asignaturas del plan de estudio de 1973; *Farmacología* de los planes de 1994 y 1999, todas ellas como asignaturas troncales y *Fuentes de Información Farmacológica de Medicamentos* y *Farmacoterapia*, como asignaturas optativas. Esto pone de manifiesto, además de una amplia formación farmacológica, una capacidad de evolución y sacrificio docente notable, máxime en estos momentos en los que muchos de los Profesores de la Universidad se acantonan en la docencia de una asignatura, e incluso repitiendo a distintos grupos, solo una parte de la misma.

Si amplia es la docencia en la etapa de licenciatura, no menos fecunda resultan las actividades docentes a nivel de postgrado, ya desde la época de existencia de los Cursos Monográficos del Doctorado participa ininterrumpidamente en lo que hoy se denomina Tercer ciclo. En el momento actual participa en los Programas de Doctorado *Investigación y desarrollo de medicamentos* y *Medicina Molecular* de la USC;, en el interuniversitario de *Neurociencias*, donde participan también las Universidades de Vigo y La Coruña; y en la Universidad de León en el Programa de *Ciencias de la Salud*. Todos estos programas tienen la mención de calidad otorgada por el MEC

Participar en el Tercer Ciclo supone también estar comprometido con la labores de investigación. Desde la lectura de su Tesis Doctoral *Estudio de la actividad hipoglucémica del Lythrum salicaria* ha permanecido *enganchada* a ella, variado como es lógico la línea y orientación de sus investigaciones, desde una Farmacognosia con algo de Farmacología, lo que hoy podíamos llamar farmacognosia y ensayos biodirigidos hasta la actualidad que se centra en la búsqueda y caracterización de nuevas dianas terapéuticas; farmacogenómica y farmacoproteómica de la esquizofrenia, pasando por screening farmacológico de microalgas, estudio de receptores de serotonina etc. Todo ello formando parte de grupos de investigación, cuyos proyectos han conseguido financiación del Ministerio de Educación y Ciencia, Ministerio de Industria, Xunta de Galicia, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Fondos y Proyectos Europeos, proyectos que han supuesto una financiación millonaria. Es de destacar también su participación en contratos de investigación con instituciones privadas. El grupo liderado por las Profesoras Loza y Cadavid ha realizado más de una

decena de contratos con la Industria Farmacéutica que ha supuesto también una financiación millonaria.

Como no puede ser de otra manera, esta actividad investigadora se traduce inmediatamente en la dirección y realización de Tesis Doctorales; Tesinas de Licenciatura y ahora los trabajos que conducen a la obtención del Diploma de Estudios Avanzados, que tienen como resultado final, además de la formación investigadora de los alumnos, que es una parte fundamental de la docencia universitaria, la presentación de los resultados obtenidos en Comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales y en la publicación de sus trabajos en las mejores revistas de la especialidad, que es imposible glosar en este acto. Todo ello, le ha permitido alcanzar los seis sexenios de investigación y también haber participado como Miembro de la Comisión Evaluadora Nacional de la Actividad Investigadora.

Tampoco ha descuidado la importante labor de formación continuada de los profesionales farmacéuticos con Oficina de Farmacia, tanto a nivel nacional, a través del Curso de formación continua de *Farmacología y Farmacoterapia* desarrollado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, como con los numerosos cursos y conferencias en los Colegios gallegos sobre temas de Atención Farmacéutica. En este punto es de resaltar que actualmente es el vocal de docencia e investigación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de La Coruña.

Y ya para terminar este obligado breve repaso de su actividad universitaria, hay que decir que la Dra. Cadavid también se dedica a la Gestión. Ha sido Directora del antiguo Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia, Secretaria de la Facultad de Farmacia con el Decano Andrés Cañadel; Secretaria del Instituto de

Farmacia Industrial de la USC, y en estos momentos es la Directora del mismo.

También es miembro del Comité de Ensayos Clínicos de Galicia y ha tenido la valentía de presidir y organizar en Santiago el 28 congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

Todo lo expuesto hasta aquí, puede ser un corto relato de un excelente currículum académico, propio de una persona inteligente, trabajadora y constante. Pero además de todo esto, y durante este tiempo, nuestra nueva Académica se ha casado y ha gobernado su hogar, ha tenido y criado a tres hijos (Antonio, Eduardo y María), ha construido una casa en Lapidó y participa de una amplia vida social, repartida entre Santiago y Villagarcía. Siempre se ha dicho que detrás de un gran hombre hay una gran mujer, pero lo que yo hoy quiero poner de manifiesto es que detrás de una gran mujer también se encuentra un gran hombre, y en este punto Antonio; Toñuco para todo el mundo, ha sabido estar siempre a la altura de las circunstancias.

No me ha resultado nada fácil hacer una glosa del discurso de nuestra recipiendaria, por lo extenso y denso del mismo, ya que ha querido abordar los principales hitos que en la investigación y desarrollo de fármacos existen en la actualidad y posiblemente lo ha resuelto tan brillantemente porque pienso que una parte sustancial de la evolución en el proceso de investigación y desarrollo, los ha vivido personalmente y se ha visto inmersa como parte activa en su evolución.

En la primera parte, pasa revista a las nuevas tecnologías y es de reseñar que en los últimos años se ha vivido y experimentado un desarrollo a una velocidad vertiginosa, como consecuencia de la conjunción de una serie de hechos favorables como han sido; los enormes avances en Biología; Bioquímica y Farmacología

moleculares; el nacimiento de la genómica, proteómica y demás ÓMICAS; la Química combinatoria e *in silico* y la Bioinformática, la miniaturización y la robótica, que han hecho posible el ensayo de cientos de miles de compuestos; reales o virtuales, en unas condiciones de rapidez y precisión impensables hasta hace muy poco tiempo.

Todo este avance, le conduce a plantearse y responder a una pregunta:....***El presente es ¿una época de cambios o un cambio de época?***.... Yo también creo que se ha producido un cambio sustancial de época y se está en los inicios de una nueva era, era en la que todavía existen muchos interrogantes y puntos oscuros, pero en la que cada vez se avanza en conocimientos más y más profundos.

Pienso que es un cambio de época porque ha variado notablemente el sentido de todo el proceso investigador. A lo largo de toda su exposición, en los diferentes esquemas que nos ha ido presentando, el punto de partida era siempre: *Identificación y validación de la diana*. Los que hace muchos años, iniciábamos tímidamente la búsqueda de nuevos fármacos; y aquí quiero tener un recuerdo para el Profesor Raviña y para nuestros primeros trabajos, allá por 1972, sobre la actividad farmacológica de *β -aminoalcoholes con núcleo benzofuránico*, como posibles antiparkinsonianos. Para nosotros y, para los pocos que desde la Universidad española se dedicaban a estas investigaciones, la diana, el objeto principal de nuestros afanes, era la estructura química de los compuestos, compuestos que laboriosamente se sintetizaban en el laboratorio de Q. Orgánica. Por lo tanto, el punto de partida ha girado vertiginosamente; la diana es ahora el receptor, la proteína, la enzima, el canal etc. sobre la que incide de fármaco y los compuestos

de síntesis han pasado a ser las imprescindibles herramientas que nos permiten modificar la diana.

Otro de los cambios que marca una época es la apertura de la Universidad a una investigación compartida y multidisciplinar. Durante mucho tiempo la investigación universitaria ha permanecido cerrada en torno al grupo de investigación, celoso de su propio patrimonio tanto intelectual como terrenal. Hoy día, todavía existen dificultades para compartir infraestructuras como equipos de investigación, superficies de laboratorios, etc. permanece un sentido de la propiedad que forzosamente tiene que dejar paso a lo que en esta época podríamos llamar globalización de los recursos.

Con todo ello, en la Universidad estamos viviendo una fase de apertura hacia el exterior que bien administrada puede rendir innumerables beneficios. Digo bien administrada porque la misión fundamental de la Universidad es la formación. Debe formar investigadores, para sus propias necesidades y para las de la sociedad a la que sirve. Además esa formación debe ir encaminada en un sentido provechoso. La Dra. Cadavid, atina exactamente cuando dice: *...la investigación desarrollada en el mundo académico deberá orientarse por objetivos y no, solo por curiosidad ...* Hay que reconocer, que la curiosidad, como punto de partida científico en el proceso investigador, ha ocupado un porcentaje elevado en la actividad investigadora académica. No se debe renunciar a ella, porque también es fuente del conocimiento, pero en la actualidad se impone una investigación menos romántica y más dirigida hacia objetivos concretos.

Hoy la Universidad se ha abierto a la sociedad y grupos de investigación participan en proyectos de investigación con otros grupos de la propia Universidad, del propio estado, a nivel europeo y mundial. Con grupos públicos y empresas privadas, en las que la

industria farmacéutica ocupa un lugar importante. Hoy en la Universidad se habla de patentes, de proyectos, informes, asesorías, *spin off*, I+D; I+D+i; I+D+i+E etc. etc. El mejor ejemplo nos lo ofrece, en este mismo discurso la Dra. Cadavid, integrante del grupo BIOFARMA y su Unidad de Servicios de Evaluación Farmacológica (USEF) que constituye un buen exponente de hacia dónde debe caminar la actividad investigadora universitaria

Dra. Cadavid, al inicio de este parlamento hablaba de los muchos años que llevamos juntos. Si Dios quiere y tenemos salud, en el 2012, con mi jubilación, finalizará nuestra vida académica universitaria, pero para entonces ya estaremos disfrutando de la vida académica de la Academia de Farmacia de Galicia, en donde espero y deseo que tu labor sea tan brillante y fructífera como la que te ha conducido hasta aquí. Este es el deseo de toda la Academia, que yo entusiásticamente hago mío.

Muchas gracias