

Los Retos de la Química en la Industria Farmacéutica

Marcos E. Milla

Research Fellow, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development
e-mail: marcos.milla@roche.com

La industria farmacéutica se encuentra en estos días en una coyuntura crítica: por un lado, más de 50 billones de dólares al año en ventas han comenzado a esfumarse de sus arcas, debido a medicinas que están saliendo de patente y empezando a producirse en forma genérica; por el otro, las proyecciones muestran que las nuevas drogas que están entrando al mercado solo constituyen alrededor de 5 billones de dólares en ventas. Es un déficit tremendo. Y este no es el único problema: la presión política para mantener precios constantes en medicinas -o incluso disminuirlos- va en aumento. Algunos países del tercer mundo han optado incluso por no reconocer patentes y producir medicinas en forma genérica, bajo el argumento de que es una cuestión de vida o muerte (los casos más recientes se encuentran en antivirales usados para tratar el SIDA), una posición sin duda alguna razonable. El debate legal sobre el tema ha menoscabado en el consciente colectivo el lustre y la admiración que tan solo una generación atrás la sociedad occidental tenía por las compañías farmacéuticas (hasta la década de los 90, Merck, Sharp & Dohme era listada como la compañía más admirada de los EE.UU., de acuerdo a la revista Fortune). La percepción del sector farmacéutico parece estar estos días mejor representada por el documental "Sicko" de Michael Moore, el que a pesar de sus sesgos, presenta en forma efectiva el daño auto-inflingido debido a actividades de "lobbying" de estas compañías para obtener concesiones de agencias estatales. Además de los problemas de imagen, esta industria no ha escapado de la crisis económica mundial de hoy en día: solo en los EE.UU., el número de trabajos de alta calificación eliminados por compañías farmacéuticas y biofarmacéuticas supera los 50,000 ¡tan solo en el 2008! Y todo hace prever que la cifra no va a ser muy distinta para el 2009. Por último, agregando a la gravedad de la situación, los costos de descubrimiento y desarrollo de medicinas continúan aumentando a través de los años en forma exponencial, mientras que el número de lanzamientos al mercado mantiene una proporción lineal, con pendiente cercana a cero (1). Es decir, cada vez es más caro producir fármacos, y este incremento en los costos no ha sido traducido en un incremento en la eficiencia de descubrimiento y producción de los mismos.

Esta última paradoja es muy interesante y sin duda alguna tiene muchos aspectos. La mayoría de ellos escapa mi entendimiento, por lo que recomiendo al lector interesado leer un enfoque reciente de Bernard Munos sobre el tema en *Nature Reviews Drug Discovery*¹. Para este breve artículo, me voy a centrar en un tema en particular con el que mis colegas lidian a diario: el descubrimiento y optimización de moléculas con el fin de obtener candidatos para estudios en pacientes. Para la tranquilidad de conciencia de los químicos, el problema en realidad son los biólogos. Permítanme explicar esta aseveración.

La química farmacéutica ha experimentado tres revoluciones de gran importancia. La primera tiene entre sus exponentes principales a Paul Ehrlich y ocurre entre los siglos XIX y XX, cuando las bases de la ciencia farmacéutica moderna se fundamentan sobre la base del estudio de las propiedades farmacológicas de moléculas sintéticas en células, tejidos y organismos vivos, como modelos de acción en humanos². En esencia, esta es aún la manera en que las drogas de hoy en día son descubiertas y desarrolladas. La segunda revolución ocurre durante la segunda mitad del siglo XX y es impulsada por Gertrude Elion y George Hitchings, quienes establecen un modelo experimental que permite acceder a muchas de las vías metabólicas o de señalización celular involucradas en enfermedades a través de compuestos análogos, para intervención farmacológica³. Estas dos revoluciones no escaparon de la atención de la Academia Carolina de Ciencias: Ehrlich recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1908 (compartido con Metchnikoff), mientras que Elion y Hitchings recibieron ese mismo galardón en 1988 (compartido con James Black).

Estos investigadores, sin embargo, tuvieron que vivir con el reto de explorar el vasto espacio químico con métodos sintéti-

¹ Munos, B (2009) Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat. Rev. Drug Disc.* 8, 959-68.

² Witkop, B. (1999) Paul Ehrlich and his magic bullets -revisited. *Proc. Am. Phil. Soc.* 143, 540-57.

³ Giner-Sorolla, A. (1988) The excitement of a suspense story, the beauty of a poem: the work of Hitchings and Elion. *Trends Pharmacol. Sci.* 9, 437-8.

cos terriblemente ineficientes. Esta situación no va a cambiar hasta las postrimerías del siglo XX, cuando un sinnúmero de investigadores establece métodos para síntesis paralela que permiten la construcción rápida de colecciones ("libraries") de compuestos en forma muy eficiente y barata. Es difícil poner solo un nombre a este esfuerzo, pero ciertamente H. Mario Geysen es uno de los pioneros, especialmente en la aplicación de esta tecnología a la industria farmacéutica⁴. Esto promueve a su vez el desarrollo de toda una industria dentro de la industria farmacéutica, dedicada al rastreo de alto rendimiento (high throughput screening, o HTS) de quomotipos para iniciar campañas de optimización farmacológica.

Estas tres revoluciones nos han llevado a una situación en la que es bastante frecuente disponer de varios puntos de inicio muy atractivos al comienzo de un programa de descubrimiento y desarrollo, sin importar la categoría del sistema o proteína en la mira de los cazadores de drogas. Entonces, ¿dónde está el problema?

De nuevo, el meollo del asunto reside en la biología, y tiene dos aspectos. El primero es muy simple de enunciar, a pesar de que es el más complejo de entender y atacar, además de ser el factor más común en el fracaso de las incontables medicinas que llegan a estudios clínico, tan solo para no mostrar eficiencia alguna en comparación con placebo: en realidad, nuestro conocimiento de las bases de la mayoría de enfermedades es incompleto, al punto que hoy en día no podemos asegurar cuáles son los sistemas o proteínas más importantes, y atractivos para desarrollo de drogas. Además de esto, Ehrlich solo tuvo razón hasta cierto punto: los modelos animales son, en muchos casos, suficientemente diferentes de los pacientes reales como para no permitir una "traducción" directa tanto del mecanismo patológico, como del mecanismo farmacológico.

El segundo aspecto es más abordable y, de hecho, es el actual frente de batalla para químicos y toxicólogos: metabolismo y toxicología de drogas. En la mayoría de casos, es relativamente fácil y rápido encontrar quomotipos que presenten dos propiedades farmacológicas muy valiosas: potencia para inhibir (o estimular) la proteína o sistema—blanco ("target"), y selectividad

para ejercer este efecto sin afectar otros blancos similares. El reto consiste en que, en muchos casos, estos agentes químicos son susceptibles a modificaciones por sistemas metabólicos precisamente desarrollados para eliminar compuestos xenobióticos (nuestros organismos son máquinas altamente eficientes para reconocer y eliminar lo que no forma parte de ellas). Algunos componentes de esta maquinaria también presentan barreras formidables a la absorción de drogas, por la misma razón. Disponibilidad biológica y estabilidad metabólica son dos tareas esenciales para los equipos de químicos y biólogos que trabajan de manera concertada para la optimización de fármacos y, generalmente, la resolución de problemas en estas áreas es suficiente para nominar compuestos a proseguir como candidatos a desarrollo clínico. En este punto, la toxicología pasa a ser una actividad más importante, en la cual estos equipos se enfocan en constatar que la molécula candidata no tenga otros efectos indeseables sobre los sistemas cardiovascular, nervioso, muscular, esquelético, etc. Estudios para estimar riesgos reproductivos y oncológicos se vuelven esenciales, y las moléculas que los sobreviven (¡créanme que son pocas!), son declaradas candidatas para estudios clínicos.

De esta descripción, yo creo que debiera ser claro que el reto y aliciente para el químico moderno con interés en la industria farmacéutica es entender biología tanto como sea posible. Mi experiencia profesional a través de tres compañías farmacéuticas me ha enseñado que los colegas químicos que más contribuyen al éxito de programas son aquellos que ponen el mayor esfuerzo en entender los aspectos bioquímicos y fisiopatológicos de los blancos en cuestión. Es más, yo diría que la mejor manera de planear una carrera en industria farmacéutica es comenzar con una sólida preparación en química orgánica, y abordar la biología durante la etapa de especialización (incluso tan tarde como a nivel de post-doctorado). Como dije al principio, los retos actuales de la industria farmacéutica descorazonan al más templado, pero la necesidad de descubrir nuevos antibióticos, antivirales, antiinflamatorios, anticancerígenos y otras medicinas es más importante que nunca; esto me lleva a cerrar con una frase del César de todos los poetas:

"Hay hermanos, muchísimo que hacer".

⁴ Geysen, H.M. et al. (2003) A guide to drug discovery: combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challenge. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2, 222-30.