

El cuerpo contiene la clave para el diseño de fármacos más seguros

Un nuevo estudio detecta por primera vez una relación directa entre la afinidad de los metabolitos endógenos humanos para sus proteínas nativas y la afinidad mínima que debe tener un fármaco dirigido a estas proteínas. Más de un 90 % de las moléculas candidatas a fármaco no llegan a superar la fase preclínica o clínica por problemas de eficacia o toxicidad.

SINC

26/9/2019 13:46 CEST



La mayoría de los fármacos son pequeñas moléculas sintéticas que ejercen su acción terapéutica interaccionando de manera óptima con una o más proteínas. / [Pixabay](#)

A partir de un estudio de 566 fármacos que interaccionan con 129 proteínas diferentes, científicos del **grupo de Farmacología de Sistemas del Programa de Informática Biomédica (GRIB)**, programa conjunto del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), se han dado cuenta que el 71% de los fármacos tienen afinidades por sus proteínas diana más potentes que las de las pequeñas moléculas internas responsables de regular sus funciones.

Este trabajo, en colaboración con investigadores de la Universidad de New Mexico, en EE UU, es pionero en establecer una **relación cuantitativa entre las afinidades de metabolitos endógenos y fármacos** para las mismas proteínas.

Los humanos tenemos miles de proteínas, cada una con una función determinada y a menudo regulada por también miles de pequeñas moléculas que nuestro cuerpo se encarga de sintetizar.

Nuestras propias moléculas establecen los marcos de referencia necesarios para diseñar de manera más eficiente fármacos más eficaces y seguros

El conjunto de estas pequeñas moléculas, también llamadas metabolitos endógenos, se le conoce como metaboloma humano. Cada una de ellas interacciona con su proteína nativa con una cierta afinidad que ha sido cuidadosamente optimizada de manera natural durante el largo proceso evolutivo. Esta puede variar entre especies y, más sutilmente, entre individuos.

La mayoría de los fármacos son pequeñas moléculas sintéticas que ejercen su acción terapéutica interaccionando de manera óptima precisamente con una o más proteínas cuya función está regulada por alguna de nuestras pequeñas moléculas internas.

"Hasta ahora, nadie había caído en que la interacción de un fármaco con su proteína diana debe tener como mínimo la afinidad de la pequeña molécula que tenemos en el cuerpo. Nosotros hemos descubierto que, nuestras propias moléculas, optimizadas de manera natural por la evolución, establecen los marcos de referencia necesarios para diseñar de manera más eficiente fármacos más eficaces y seguros", explica Jordi Mestres, coordinador del GRIB.

Problemas de toxicidad

Más de un 90 % de las moléculas candidatas a fármaco no llegan a superar

la fase preclínica (pruebas con células, tejidos, y animales) o la fase clínica (pruebas con personas) por problemas de eficacia o toxicidad y este porcentaje no se ha reducido significativamente en la última década.

"Incorporando la afinidad de las moléculas endógenas por sus proteínas nativas –como umbral de referencia durante la fase preclínica de diseño de fármacos– tendría un impacto importante en la mejora de la eficiencia del proceso de optimización y la reducción de los tests con animales y los costes económicos asociados, al tiempo que permitiría obtener una primera aproximación a los márgenes de seguridad de la molécula y reducir el riesgo de caída del fármaco en la fase clínica debido a problemas traslacionales entre especies", concluye Jordi Mestres.

La publicación del estudio se ha hecho en la revista *Drug Discovery Today*, que le ha dedicado también la editorial, y la revista *Nature Reviews Drug Discovery* ha hecho una reseña.

Referencia bibliográfica:

Artículo: Bofill A, Jalencas X, Oprea TI, Mestres J*. The human endogenous metabolome as a pharmacology baseline for drug discovery. *Drug Discov Today* 2019, 24(9), 1806-1820.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644619301047>

Editorial:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644619303125>

Reseña: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00136-2>

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

DISEÑO FÁRMACOS | METABOLITOS ENDÓGENOS | TOXICIDAD |

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)