



## Tecnología versus intuición en el descubrimiento de fármacos

22 de mayo de 2019

El éxito en la búsqueda de un nuevo medicamento para tratar una determinada enfermedad depende de múltiples factores: conocimiento de la etiopatogenia de esa enfermedad, validación de una diana biológica, diseño, síntesis y caracterización farmacológica de un compuesto dirigido a esa diana, demostración de su eficacia y seguridad en experimentos de laboratorio y el broche de oro, explorar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos con pacientes; sin olvidar el azar, la intuición del investigador y la suerte. Lo ilustro con dos ejemplos, uno de repetidos y frustrantes fracasos y otro de brillante éxito.

Amanecía el siglo XX cuando al observar a su paciente Auguste D., el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer dibujó un nuevo cuadro clínico centrado en la pérdida de memoria. Años después completaría el cuadro con la observación posmortem, en el cerebro de Auguste D., de las dos alteraciones anatomopatológicas centrales de esa nueva enfermedad, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Más tarde, se propuso que se denominara enfermedad de Alzheimer.

Casi un siglo después, cuando el envejecimiento de la población convirtió el alzhéimer en una pandemia en los países desarrollados, los grandes laboratorios farmacéuticos (Pfizer, Lilly, Janssen, etc.) emprendieron millonarios proyectos enfocados fundamentalmente a una diana, el péptido amiloide beta cuya agregación origina las placas seniles. La química computacional, las grandes quimiotecas de millones de moléculas, los robots de cribado farmacológico masivo, el trabajo

de miles de científicos en centros públicos y privados de investigación especializados en demencias, ha servido nada más que para certificar el fracaso de más de 2000 ensayos clínicos realizados en pacientes de alzhéimer, un resultado claramente frustrante. En esos ensayos clínicos se han estudiado hasta una treintena de dianas farmacológicas diferentes. A día de hoy, no hay atisbos de que a corto o medio plazo, aparezca un medicamento capaz de retrasar el estallido de la enfermedad de Alzheimer o de frenar su progresión, una vez diagnosticada.

En el lado opuesto de esta estrategia tecnológica masiva en la búsqueda de un nuevo medicamento se encuentra la pausada observación de los experimentos dirigidos de laboratorio y la intuición del investigador. Ejemplo paradigmático de la misma fue el doctor Paul Janssen, quien en la segunda mitad del siglo XX tuvo un extraordinario éxito en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos.

Aunque era médico, Paul Janssen dominaba con soltura la química. Pronto descubrió que una estructura sencilla, la fenil-propil-amina, estaba presente en muchos compuestos biológicamente activos. Reparó en el hecho de que las moléculas de varios opioides analgésicos como la morfina y la petidina, esta última conocida también como meperidina, tuvieran en su estructura el grupo fenil-propil-amina. Sabía que una pequeña variación química podía ocasionar grandes diferencias en el perfil farmacológico-clínico de



una determinada estructura química. Introduciendo variaciones en la fenil-propil-amina llegó a obtener analgésicos narcóticos 100 veces más potentes que la morfina, caso del fentanilo que todavía hoy tiene indicaciones clínicas para tratar el dolor crónico, en forma de parches transdérmicos.

En la criba de nuevas moléculas para conocer su potencial efecto analgésico central, en Janssen se utilizaba una prueba sencilla, la placa caliente. Cuando se coloca el ratón sobre la placa cuya temperatura se va elevando gradualmente, el animal comienza a lamerse las patas, está muy nervioso e intenta escapar de la placa caliente. Un día se inyectó a los ratones un nuevo compuesto y, sorprendentemente, se quedaron tranquilos, sin moverse cuando se iba aumentando la temperatura de la placa. Janssen intuyó que este nuevo compuesto podría tener indicaciones en enfermedades del sistema nervioso. Por ello, envió una muestra de polvo del compuesto R-1625, sintetizado el 11 de febrero de 1958, a un amigo psiquiatra de la Universidad de Lieja.

Poco después, en la clínica psiquiátrica ocurrió un hecho espectacular. Un joven ingresó con un cuadro de psicosis aguda, con acusados síntomas de agresividad y alucinaciones. El psiquiatra decidió administrar unos miligramos del compuesto R-1625 al paciente, ya que Paul le había comunicado que en ratas y perros tenía un buen perfil de seguridad. A los pocos minutos, ante la sorpresa del grupo de psiquiatras, el cuadro psicótico del paciente había remitido completamente.

Para hacernos una idea cabal del tremendo impacto mundial que pronto tuvo este hallazgo,

podríamos hacer una incursión por la extraordinaria película "Amadeus", que narra la vida de Wolfgang Amadeus Mozart y de su envidioso contemporáneo Antonio Salieri, en la corte del emperador José II de Habsburgo. La cámara nos muestra las imágenes de un antiguo manicomio, con enfermos desnutridos, en posturas estereotipadas y otros encadenados a las paredes. Salieri era uno de aquellos pacientes; había enloquecido de envidia porque, a pesar de ser un gran compositor, la genialidad de Mozart había ensombrecido su obra. El manicomio presentado con tanta crudeza en la película, era el modelo de "hospital psiquiátrico" al uso, hasta que a finales de los años 50 del siglo pasado, el compuesto R-1625 de Janssen irrumpiera en la clínica psiquiátrica y convirtiera la dantesca imagen de los manicomios en la mucho más humana imagen de los modernos hospitales psiquiátricos.

El compuesto R-1625 se bautizó con el nombre de haloperidol. Recibió este nombre porque en la molécula del opioide meperidina, los químicos de Janssen sustituyeron el grupo propiofenona por el grupo de butirofenona, con dos grupos halogenados en su molécula. Resultó que este fármaco había perdido sus efectos tipo morfina y había ganado lo que se dio en llamar efecto neuroléptico. Entusiasmados con sus efectos en el joven paciente psicótico, los psiquiatras de Lieja planificaron ensayos clínicos y en tan solo un año confirmaron la eficacia del haloperidol en la psicosis paranoide crónica, la manía o la esquizofrenia crónica rebelde al tratamiento. En octubre de 1959, el haloperidol sería comercializado en Bélgica con el nombre de Haldol. El uso en psiquiatría del haloperidol se extendió rápidamente por toda Europa y en el resto del mundo. Redujo drásticamente el tiempo de



estancia en los hospitales de los enfermos psicóticos, la Organización Mundial de la Salud lo incluyó en su lista de medicamentos esenciales, y contribuyó a potenciar el estudio de la patogénesis de la esquizofrenia y al desarrollo de la psiquiatría biológica. Pero con ser todo ello importante, quizás lo más relevante fue el hecho de que se convirtiera en el patrón de referencia para el ulterior desarrollo de otros muchos antipsicóticos, con eficacia similar pero con menos efectos adversos, sobre todo, los relacionados con el párkinson medicamentoso, el temblor muscular y la acatisia.

Con estos dos ejemplos no soy yo quien pretenda sustituir una estrategia por la otra, en el complejo proceso del descubrimiento y desarrollo de fármacos. La exclusión del método farmacológico intuitivo clásico, en favor de las modernas estrategias tecnológicas masivas, la han hecho los científicos y directivos de las grandes compañías farmacéuticas. Tan es así que en los últimos años, conscientes del bajo rendimiento de esas estrategias, las grandes empresas están externalizando muchos proyectos de investigación; buscan la colaboración de pequeños grupos de investigación que trabajan en universidades e institutos validando nuevas dianas y compuestos con potencial farmacoterápico. Esto no resulta tan extraño si consideramos que el 90% del rico panel de fármacos descubiertos en la segunda mitad del siglo XX, ha tenido como fundamento las hipótesis e ideas generadas en universidades y organismos de investigación. Esa es la clave: combinar dos estrategias que sin duda se complementan.

Me parece interesante contarles las circunstancias en que tuve la suerte de conocer al doctor Janssen, y de relacionarme con él en años sucesivos.

Cuando en fechas prenavideñas de 1992 llegué a la residencia de invitados de los Laboratorios Janssen en Beerse, al norte de Bélgica, una amable señora me acomodó en una confortable habitación del primer piso de la casa, que antaño había sido la vivienda de la familia Janssen. Me comunicó que a las 19 horas tendría una cena con el doctor Paul Janssen, con su colaborador doctor Marcel Borgés y con el profesor Theophille Godfraind, un farmacólogo de la Universidad de Lovaina.

Durante la cena, el doctor Paul, que así le llamaban sus colaboradores, nos contó que la comida la habían preparado los estudiantes de una escuela de hostelería que patrocinaba el Laboratorio, y que los camareros que la servían estaban haciendo prácticas. Durante la cena hablamos de la farmacología de los canales de calcio que se activan por el voltaje. En mi laboratorio y en el de Godfraind se habían hecho experimentos con dos fármacos de Janssen, la flunarizina y la cinarizina, que se utilizaban para el tratamiento de vértigos, mareos y en la profilaxis de la migraña. Precisamente, el objetivo de mi viaje a Beerse obedecía a la invitación del doctor Paul para que expusiera mis resultados en una conferencia que impartiría al día siguiente en la empresa farmacéutica belga.

Pero aquella noche prenavideña, el doctor Paul Janssen estaba más interesado en tocar el piano, que dominaba con maestría, que en hablar de ciencia. Nos ofreció algunos de los villancicos navideños de varios países incluida España que había recogido, con música y letra, en un voluminoso libro lujosamente encuadernado, que me regaló al final de la memorable velada. Paul Janssen fue un hombre de excepcional talla científica, con una sorprendente intuición que le



llevaría al descubrimiento, con sus centenares de colaboradores, de 80 fármacos que están en uso clínico en distintas enfermedades. Pero el descubrimiento de Janssen que más ha llamado mi atención, por el asombroso impacto social y sanitario que tuvo, fue el haloperidol.

Antonio G. García  
Catedrático Emérito de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando