

# ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA

## PROCESO EN EL DESCUBRIMIENTO DE UN FÁRMACO. MOLÉCULAS QUE CAMBIARÁN EL MUNDO

Discurso de ingreso leído por el Académico electo

**Ilmo. Sr. D. José Manuel Villalgordo Soto**

en el acto de la Sesión Solemne de su Toma de Posesión como Académico Correspondiente,  
celebrado el día 14 de mayo de 2024

Y discurso de contestación del Académico de Número

**Ilmo. Sr. D. Alberto Tárraga Tomás**



Academia  
asociada al  
Instituto de  
España







**ACADEMIA DE CIENCIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA**

**Proceso en el descubrimiento de un fármaco.  
Moléculas que cambiarán el mundo**

Discurso de ingreso leído por el Académico electo

**Ilmo. Sr. D. José Manuel Villalgordo Soto**

en el acto de la Sesión Solemne de su Toma de Posesión como Académico Correspondiente, celebrado el día 14 de mayo de 2024

Y discurso de contestación del Académico de Número

**Ilmo. Sr. D. Alberto Tárraga Tomás**

Murcia 2024





Este discurso se ha impreso con financiación y colaboración de la Dirección General de Universidades e Investigación de la Consejería de Medioambiente, Universidades, Investigación y Mar Menor de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

**Todos los derechos reservados.**

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. del Código Penal).

© Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2024

© José Manuel Villalgorido Soto

ISBN: 978-84-09-61139-3

Depósito Legal: MU 449-2024

Impresión: Compobell S.L., Murcia

Excmo. Sr. presidente de la Academia

Ilustrísimas Sras. Académicas

Ilustrísimos Sres. Académicos

Excelentísimas autoridades

Queridos familiares, compañeros y amigos

Señoras y señores

En cierta ocasión, un antiguo primer ministro británico, Benjamin Disraeli, en una situación probablemente similar a esta, se encontraba ciertamente abrumado y quizá algo agitado por la importancia de aquellas circunstancias, así que comenzó su discurso diciendo: *“En estos momentos, siento una sensación muy inusual: si no es indigestión, creo que debe ser gratitud”*.

Permítanme por tanto expresar aquí y ahora, mi más sincero y profundo agradecimiento a todos los miembros de la Academia por haberme concedido el enorme privilegio de acogerme en su seno como nuevo miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias de la Región de Murcia.

Hoy día resulta evidente, que nuestro modo de vida depende largamente de los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas.

Desde la invención de la rueda hasta la reciente introducción de la domótica, por ejemplo, la ciencia ha ayudado a mejorar la vida de la humanidad de muchas maneras diferentes. Aunque no seamos del todo conscientes, hay muchos pequeños detalles de nuestro día a día en los que los avances científicos y como consecuencia de ellos, el progreso tecnológico, han tenido un papel fundamental.

Desde la informática y la robótica hasta los avances en nanotecnología, este gran progreso ha permitido el comercio electrónico, el transporte autónomo y el uso de la inteligencia artificial. Dichas tecnologías han mejorado la calidad de vida de muchas personas al permitirles tener acceso a información, productos y servicios de manera más rápida y eficiente.

Asimismo, la ciencia también está contribuyendo al desarrollo de nuevas terapias médicas. Los avances en la medicina han permitido a la gente vivir más años y con mejor calidad de vida. Los avances han permitido a los científicos desarrollar tratamientos más eficaces para una más amplia variedad de enfermedades, lo que hace posible que la gente lleve una vida más sana, más larga y plena, más productiva y de mayor calidad.

Caminamos sin duda hacia una sociedad mucho más tecnificada y este proceso es irreversible. La ciencia ha conformado nuestra sociedad actual, modificando todos los aspectos de nuestra vida, nuestra visión actual del mundo y nuestras expectativas futuras... y seguirá haciéndolo.

En este contexto, resulta adecuado resaltar aquí, el muy relevante papel que la Academia de Ciencias puede y debe jugar para ayudar a conectar de forma eficaz a la sociedad con los avances científicos; y puede hacerlo mediante el fomento de la divulgación científica, la promoción de la enseñanza de las ciencias, la de facilitar y promocionar la conexión entre la investigación y el sector productivo, así como la de colaborar y proporcionar asesoramiento experto donde sea requerido para ayudar a la resolución de problemas actuales y complejos en el ámbito científico-tecnológico.

Así pues, me gustaría declarar que a partir de este momento quedo a la entera disposición de esta academia para colaborar en estas y en cuantas otras tareas que se me puedan encomendar y en las que mi modesta aportación pueda ser de utilidad.

Descartando por tanto y absolutamente, la posibilidad de una indigestión de cualquier índole, me gustaría agradecer de forma sincera a los Doctores y académicos D. Ángel Ferrández Izquierdo, D. Alberto Tárraga Tomás y a la Dra. Doña Isabel María Saura Llamas por haber promovido y avalado mi elección e ingreso como académico correspondiente de esta academia, y por lo cual me siento muy honrado.

Quisiera comenzar mi exposición de hoy con el poema de Konstantino Kavafis y su Viaje a Itaca:

*Cuando emprendas tu viaje a Ítaca  
pide que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de experiencias.  
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al colérico Poseidón,*

*seres tales jamás hallarás en tu camino,  
si tu pensar es elevado, si selecta  
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.*

*Ni a los lestrigones ni a los cíclopes  
ni al salvaje Poseidón encontrarás,  
si no los llevas dentro de tu alma,  
si no los yergue tu alma ante ti.*

*Pide que el camino sea largo.  
Que muchas sean las mañanas de verano  
en que llegues -¡con qué placer y alegría!  
a puertos nunca vistos antes.  
Detente en los emporios de Fenicia  
y hazte con hermosas mercancías,  
nácar y coral, ámbar y ébano  
y toda suerte de perfumes sensuales,  
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.  
Ve a muchas ciudades egipcias  
a aprender, a aprender de sus sabios.*

*Ten siempre a Ítaca en tu mente.  
Llegar allí es tu destino.  
Mas no apresures nunca el viaje.  
Mejor que dure muchos años  
y atracar, viejo ya, en la isla,  
enriquecido de cuanto ganaste en el camino  
sin esperar a que Ítaca te enriquezca.*



*Ítaca te brindó tan hermoso viaje.  
Sin ella no habrías emprendido el camino.  
Pero no tiene ya nada que darte.*

*Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.  
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,  
entenderás ya qué significan las Itacas.*

Cuando en el año 1982 terminé las pruebas de acceso a la universidad y con tan solo 17 años me encontraba en una encrucijada existencial: No tenía muy claro el camino a seguir. Sabía eso sí, en lo más profundo de mi ser, que quería estudiar una carrera relacionada con las ciencias, ya que durante mi bachillerato y posterior COU tuve la fortuna de tener magníficos profesores en las áreas de ciencias (Química, Física, Biología y Matemáticas). Reflexionando sobre este asunto me di cuenta no mucho después de la importancia de tener buenos profesores y maestros; ¡siempre!, pero especialmente en edades tempranas del periodo educativo por su enorme capacidad de influencia. Yo tuve la fortuna de tener a los mejores. Profesores que destilaban pasión por las materias que impartían y que me estimularon a abrir los ojos de la curiosidad para conocer las verdades del mundo. Por aquel entonces creo que me fascinaba la idea de reducir esas verdades del mundo a través de las matemáticas, que se denominaban entonces ciencias exactas y yo era un apasionado de la exactitud y la precisión y pensaba que la verdad de nuestro mundo físico solo podría encontrarse de manera justa y exacta a través de su descripción matemática. Por aquellos años, sin embargo, comentábamos entre los compañeros (¡aunque desde luego no era verdad!) que la elección de una carrera de ciencias exactas tenía pocas salidas profesionales más allá de

ejercer como docente. Por otro lado, D. Manuel Villalgordo Sánchez (mi Padre) me recomendaba que hiciera magisterio en honor a la tradición familiar. “*Una carrera corta...*” decía él.

Sin embargo, la idea de dedicarme a la docencia no me atraía demasiado ya que empezaba a ser consciente de la importancia y responsabilidad que tienen los docentes y quizá pensaba que yo nunca podría estar a la misma altura de aquellos magníficos maestros y profesores que yo había tenido. Quizá demasiada responsabilidad, estimaba yo, para la que no me sentía capacitado.

Alguien me sugirió entonces que me matriculara en la facultad de ciencias para estudiar ciencias químicas, ya que muy probablemente recibiría una magnífica formación muy completa no sólo en química sino también recibiría una buena formación en ciencias, en su sentido más amplio. Nunca me arrepentí.

He aquí, que en el curso 1983-1984, ya en segundo de carrera, tuve mi primer contacto con la Química Orgánica ya con cierta profundidad y detalle, y he aquí otra vez que tuve la inmensa fortuna de tener como primer Profesor de Química Orgánica al Prof. Dr. D. Alberto Tárraga Tomás, un magnífico docente y comunicador que inculcó en mi (aunque ni él ni yo podíamos saberlo entonces) la pasión por conocer en detalle los fundamentos de la Química Orgánica y del potencial de la Síntesis Orgánica para construir nuevas entidades químicas, lo que por aquel entonces estimulaba mi pensamiento creativo: crear nuevas cosas desconocidas a partir de cosas conocidas.

Continuando con mi buena suerte tuve la fortuna de ser alumno de otros magníficos docentes de Química Orgánica, como el Prof. Dr. D. Mateo Alajarín Cerón, o el Prof. Dr. D. Pedro Molina (del que guardo también un grato recuerdo), entre otros, y que me reafirmaron en mi voluntad de finalmente formarme con la mayor profundidad posible en esta área de conocimiento.

Al terminar el tercer curso de carrera ya tenía claro que elegiría la especialidad de Química Orgánica, (por aquel entonces existían las llamadas especialidades).

Por lo que creo era amor por la Química Orgánica, sin ningún tipo de financiación o beca, y tan solo financiado por mis extraordinarios padres e impartiendo clases particulares los fines de semana en la Academia de mi amigo y compañero D. Francisco Montañó, inmediatamente después de terminar las asignaturas de la licenciatura, comencé mi primer trabajo experimental en síntesis orgánica a través de mi tesis de licenciatura (Julio 1987-Julio 1988) o "Tesina" bajo la diligente y estimulante dirección de la Profesora Dra. Doña Amparo Velasco y el Profesor Dr. D. Antonio Arques, y bajo la supervisión general del Profesor Dr. D. Pedro Molina. De esa tesina, titulada "*Síntesis de Tiazoles fusionados a partir de la 3-aminotiazolina-2-tiona*", a pesar de los relativamente escasos medios materiales de entonces, se publicaron 2 trabajos en revistas internacionales. Estos trabajos me reafirmaron en mi idea sobre el poder de la Síntesis Orgánica para crear cosas desconocidas a partir de cosas conocidas y me reafirmaron también en la idea de querer dedicarme profesionalmente y para siempre a la investigación.

Durante la realización de la tesina y henchido por ese tipo de soberbia que generalmente produce la ignorancia y la inocencia de la juventud, a iniciativa propia envié varias cartas (no existían los correos electrónicos todavía) a la compañía F. Hoffmann-La Roche de Basilea (Suiza) solicitando que me acogieran en sus laboratorios en régimen de prácticas.

Nuevamente la diosa fortuna me sonrió y por algún motivo, me ofrecieron una estancia de 3 meses en prácticas en los laboratorios centrales de investigación bajo la supervisión del Dr. Andreas Knierzinger para trabajar en mi primer proyecto de química médica en la síntesis de péptidos híbridos macrocíclicos como nuevos agentes inhibidores del cáncer. Esta estancia, marcó un antes y un después en mi vida y en mi carrera. Quedé fascinado; no solo por los extraordinarios medios técnicos puestos a mi disposición y el gran nivel científico de los colegas que me rodeaban, sino que también, creo, capté el valor que tiene la conexión entre la investigación y su potencial aplicación a resolver problemas reales de la sociedad y que en este caso además pudieran tener un impacto positivo sobre la vida y la salud de las personas.

De mi paso por Hoffman-La Roche, surgió la posibilidad de realizar, becado por la fundación nacional suiza para la ciencia, una tesis doctoral bajo la dirección del Prof. Dr. Heinz Heimgartner, que naturalmente acepté.

De este gran profesor, mi maestro, investigador concienzudo, extraordinario docente y de grandes cualidades personales, guardo un imborrable recuerdo de gratitud y afecto por las muchas cosas que me enseñó y por su gran influencia y contribución a mi formación tanto como investigador como en valores.

Una vez finalizada mi tesis doctoral en el grupo del Prof. Heimgartner (diciembre 1992) y una breve estancia postdoctoral (hasta abril-mayo de 1993) en el mismo grupo, accedí a una beca del ministerio de educación y ciencia de entonces, dentro de un programa de reincorporación de doctores en el extranjero y me incorporé al grupo del Prof. Dr. Claudio Palomo de la Universidad del País Vasco en San Sebastián para trabajar en la síntesis de nuevos auxiliares quirales.

Ya en noviembre de 1994 accedí a una plaza como profesor interino de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Girona, por aquel entonces una escisión del colegio universitario dependiente de la Universidad Autónoma de Barcelona. Como se podrá imaginar, la reciente escisión de la Universidad Autónoma de Barcelona para pasar a ser la Universidad de Girona significaba disponer de medios muy escasos para la investigación y puedo decir que no teníamos casi ni laboratorios para prácticas docentes, y cuanto menos, laboratorios dedicados a la investigación.

En cualquier caso, durante aquel periodo inicial y junto a la Profesora Dra. Doña Montserrat Ventura (a la sazón ya cercana a su retiro) nos dedicamos con entusiasmo a buscar financiación en colaboraciones con empresas de la zona, solicitud de proyectos públicos, etc.... y poco a poco fuimos dotando de medios, ya en un nuevo edificio, a nuestros laboratorios de investigación.

En 1996, adquirí la condición de funcionario de carrera al ser nombrado Profesor Titular de Universidad que ejercí con plena dedicación hasta 2002. Durante este periodo (1994-2002) creé mi grupo de investigación para

trabajar en síntesis paralela en disolución y en fase solida de librerías de nuevas moléculas heterocíclicas con potencial actividad terapéutica.

De este periodo surgieron 3 tesis doctorales y otras tantas tesinas de licenciatura.

Justo después de acceder a la titularidad como profesor de Química Orgánica de la Universidad de Girona, y junto a un estimado conmlitón y colega de la Universidad de Murcia, D. Enrique Aller y a un empresario catalán pero afincado parcialmente en Murcia, D. Roque Vidal creamos en Murcia nuestra primera compañía: Roviall Química S.L., como una empresa cuyo objetivo sería el de proporcionar servicios de síntesis orgánica de alta calidad a la industria bio-farmacéutica global para el descubrimiento de nuevas sustancias bioactivas. Pero antes incluso de comenzar las operaciones, D. Enrique Aller, decidió apartarse del proyecto de Roviall para iniciar otro proyecto profesional.

D. Roque Vidal y yo, sin embargo, decidimos continuar adelante con el proyecto de Roviall. Por aquel entonces, diseñamos y construimos una especie de “robots” para sintetizar en fase sólida y en paralelo colecciones o librerías de moléculas orgánicas en escalas de entre 15-25 mg y purezas superiores al 90% que se enviaban a la industria farmacéutica o biotecnológica para su cribado o “screening” biológico en diferentes indicaciones terapéuticas.

La visión inicial consistía en lo siguiente: En mi grupo de trabajo de la Universidad de Girona, se pondría a punto lo que entonces denominábamos la fase de Química exploratoria desde un enfoque totalmente académico hacia la síntesis de una clase particular de compuestos con potencial interés

en química médica y estudiábamos el alcance y limitaciones de estas nuevas metodologías publicando los resultados correspondientes en publicaciones, tesinas, tesis, etc...

En Roviall, a partir de estos resultados, se diseñaban colecciones o librerías de moléculas orgánicas mediante técnicas de química combinatoria y se generaba la correspondiente librería virtual con diferentes elementos de diversidad molecular. Estas librerías virtuales se enviaban a los posibles clientes, que seleccionaban los elementos de diversidad molecular que deseaban instalar en nuestras estructuras centrales. Puesto que previamente se había optimizado la ruta sintética y las condiciones de reacción, y sabiendo las limitaciones, en Roviall se comenzaba con su síntesis en paralelo (bien en disolución o bien en fase sólida). Por aquel entonces preparábamos librerías molecularmente diversas, basadas en nuestras estructuras centrales o “*scaffolds*” de entre 200-1.500 moléculas por librería.

Este modelo de negocio comenzó a funcionar correctamente. Teníamos la ambición de ser “el primer eslabón en el descubrimiento de un nuevo fármaco” y queríamos convertirnos una empresa auxiliar de la industria farmacéutica global que aportara un valor añadido.

Nuevamente el destino y la casualidad quiso que entrara en contacto con el Dr. D. Víctor Sipido (a la sazón vicepresidente de la compañía Belga, Janssen Pharmaceutica N.V y director de la oficina de externalización de servicios de síntesis en etapas tempranas del descubrimiento de nuevos fármacos) que se interesó por nuestro proyecto.

Con el Dr. Víctor Sipido, que en el pasado había contribuido notablemente como químico médico al descubrimiento y desarrollo de los antibióticos del tipo quinolona, y ahora dedicado a tareas de gestión dentro de Janssen Pharmaceutica, establecí una relación profesional intensa de muchos años basada en el respeto mutuo y el afecto, que derivó en una gran amistad. De su gran experiencia y sabios consejos aprendí la mayor parte de las cosas que sé de la industria farmacéutica. Se convirtió para mí en una especie de mentor y guiado por sus conocimientos, Roviall comenzó a crecer y a profesionalizarse. Hoy ya y con una salud muy deteriorada, quiero también tener un recuerdo muy especial de cariño y afecto para con mi mentor y amigo, el Dr. Víctor Sipido.

Con el crecimiento exponencial de Roviall (llegamos a contar con un equipo de unos 20 químicos sintéticos), la carga de trabajo comenzó a ser importante y comencé a tener ciertas dificultades para compaginar con solvencia mi labor académica en la Universidad de Girona con las actividades empresariales. Es por ello, que, junto con otros factores de índole personal, como el fallecimiento de mi añorado padre en 2001, decidí solicitar la excedencia en 2002 de la Universidad e instalarme en Murcia para dedicarme plenamente a Roviall.

Sin embargo, el 17 de Julio de 2003 un accidente fortuito en forma de incendio acabó con los laboratorios de Roviall en su totalidad. Aunque, afortunadamente, no se produjeron daños personales fue un golpe muy duro de encajar, ya que por aquel estábamos en pleno proceso de expansión y crecimiento y mirábamos con gran optimismo al futuro.

Fue inevitable, al menos durante un tiempo no caer en el desánimo y el pesimismo. Este desánimo, junto a las tensiones producidas por la



situación me llevó a decidir romper la sociedad con D. Roque Vidal y abandonar el proyecto Roviall. Por aquel entonces había decidido volver de nuevo a la Universidad y recuperar mi plaza de la Universidad de Girona tan pronto como administrativamente me fuera posible.

Sin embargo, dos nuevos acontecimientos contribuyeron a darle un nuevo giro a la historia: Por una parte, el feliz nacimiento de mi tercer y último hijo, Manuel el 18-08-2003, un mes y un día después del incendio, y por otro la visita del Dr. Víctor Sipido a finales de agosto de ese mismo año.

El nacimiento de mi hijo, en aquellas circunstancias, fue una nueva inyección de ilusión que me ayudó a recuperar las ganas de volver a intentarlo con el convencimiento de que fuese lo que fuese lo que deparara el destino, con Manuel ya entre nosotros, y junto a Borja y David (mis otros dos hijos) todo valdría la pena.

Y casi en paralelo, el Dr. Víctor Sipido se desplazó a Murcia, para, por un lado, comprobar personalmente la magnitud del desastre y por otro para tratar de convencerme de que este “*contratiempo*” no debía hacerme abandonar el camino iniciado. En su opinión, había un gran valor en lo que había tratado de construir con el proyecto de Roviall.

Janssen deseaba que continuara con este tipo de actividad (que ellos juzgaban muy valiosa) para lo cual estaban dispuestos a ayudarme financieramente para comenzar de nuevo. A principios de septiembre de 2003, Janssen me invitó a tener una reunión de alto nivel en Beerse (Bélgica) con el equipo del Dr. Víctor Sipido y el director financiero de Janssen en aquel momento el Sr: D. Víctor Maes. En la misma me hicieron ver que la actividad que había comenzado a desarrollar con Roviall, tenía

gran importancia para ellos desde el punto de vista estratégico y probablemente para otras compañías farmacéuticas en el futuro. El Sr. Víctor Maes, había incluso diseñado un plan financiero para ayudarme a restablecer la actividad, en forma de una nueva sociedad, esta vez ya sin ningún otro socio. Ahí nació la actual **VillaPharma Research S.L.**, y el 19 de septiembre de 2003 fue registrada oficialmente ante notario.

Mientras que localizábamos y acondicionábamos un nuevo espacio donde reiniciar de nuevo la actividad con nuevos laboratorios, llevábamos a cabo los procesos de selección y contratación de colaboradores, etc... Recibí la inestimable ayuda del Prof. Dr. D. Mateo Alajarin Cerón cediéndome temporalmente (hasta Marzo 2004) un espacio en su laboratorio de la Universidad de Murcia, a través del correspondiente convenio, para poder compartir su infraestructura de investigación y donde instalé a 3 Químicos que empezaron a trabajar en nuevos proyectos, mientras que finalizábamos la instalación y obras de los nuevos laboratorios de VillaPharma en el polígono Industrial Oeste de Alcantarilla.

El 21 de marzo de 2004, iniciamos la nueva andadura con VillaPharma Research S.L. con un equipo de unos 10 químicos sintéticos, departamento de purificación y de análisis, y con una infraestructura y equipamiento muy adecuadas y retomamos la actividad de "*Hands-On, Wet Chemistry*" y nos pusimos de nuevo a crear cosas desconocidas a partir de cosas conocidas. De esta forma este año de 2024 celebramos nuestro 20 aniversario.



Debido a la calidad y profesionalidad del trabajo realizado (cuyo mérito es exclusivo de todo el fantástico equipo humano que conformaba y conforma la compañía), pronto empezamos a crecer y ya en 2006 adquirimos unos terrenos en el llamado Parque Tecnológico de Fuente-Álamo (promovido por el INFO de Murcia) con la idea de trasladarnos allí en instalaciones más amplias y totalmente diseñadas acorde a la actividad a desarrollar y con una capacidad para albergar hasta 85 químicos entre químicos orgánicos sintéticos y químicos analíticos y con experiencia en cromatografía, además del personal de apoyo (mantenimiento, administración....). A finales del 2006 comenzamos la construcción de nuestro nuevo edificio y en julio 2008 inauguramos una nueva etapa en el Parque Tecnológico de Fuente Álamo, incluyendo también la adquisición de nuestro primer equipo de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), de 300 MHz.

En nuestras nuevas instalaciones, año a año continuamos creciendo hasta prácticamente completar su aforo de 15 laboratorios de síntesis en 2015. Durante 2016 ya habíamos elaborado y planificado los planes de expansión con la construcción de un segundo edificio que duplicaría nuestra capacidad en el mismo campus del Parque Tecnológico de Fuente Álamo.

Con el único objetivo de consolidar la compañía en el seno de la sociedad murciana e internacionalizar y ampliar aún más nuestra actividad, en 2017 decidimos entrar a formar parte del grupo *Eurofins*, dentro de una división o grupo entonces en construcción que denominamos “*Discovery*” donde conservando nuestra idiosincrasia, autonomía y nuestro modelo de negocio basado en proporcionar servicios de síntesis orgánica y química médica, nos complementaríamos con otro grupo de otras pequeñas empresas, situadas en Francia, Reino Unido, EE.UU e incluso en Taiwan pero dedicadas todas ellas a diferentes aspectos en el ámbito de la biología y enfocadas al descubrimiento de nuevos fármacos. Era un buen encaje y nos complementábamos. Actuando en conjunto de forma coordinada, podríamos ofrecer una oferta más amplia y acceder a un mayor número de proyectos integrados, cubriendo prácticamente todas las fases del proceso; desde la síntesis de una nueva molécula o “Hit” hasta obtener un candidato a ensayos clínicos.

En enero de 2021, inauguramos nuestro segundo edificio, con 27 nuevos laboratorios adicionales para síntesis orgánica, laboratorios de análisis, control de calidad y resonancia magnética nuclear con 3 nuevos equipos de 400 MHz, laboratorios de purificación cromatográfica de alto rendimiento, un laboratorio de ADME, laboratorio de escalado, y un laboratorio robotizado para síntesis en paralelo de librerías o quimiotecas, de acuerdo a nuestros planes originales de expansión duplicando nuestra capacidad operativa y al mismo tiempo ampliando nuestra capacidad de desarrollar proyectos tecnológicamente más complejos.

En la actualidad, somos un equipo humano de unas 250 personas, de las cuales unas 230 son químicos, entre Doctores en Química Orgánica,

licenciados, masters en química y técnicos de Formación Profesional superior en Química. Para el Laboratorio de ADME, contamos con 1 Dr. En microbiología, 1 licenciado en farmacia y 4 licenciados en biología molecular y desarrollamos y colaboramos en proyectos en el descubrimiento de fármacos en fases tempranas para la industria farmacéutica de los EE.UU, Reino Unido, Alemania, Francia e Italia entre otros. Como argonautas, el viaje hacia nuestra Ítaca aún continúa ...

## 1. ¿Qué es una enfermedad?

Podríamos definir la enfermedad como cualquier desviación dañina del estado estructural o funcional normal de un organismo, generalmente asociada a ciertos signos y síntomas de naturaleza diferente a una lesión física. Un organismo enfermo generalmente presenta signos o síntomas indicativos de su estado anormal.

La OMS define el concepto de enfermedad como *“Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible”*.

Una enfermedad puede contraerse como resultado de una infección, en la que un virus, una bacteria o cualquier otro organismo viviente (hongos, protozoos, parásitos), invade nuestro organismo, pero también debido a un trastorno genético o como resultado de las condiciones ambientales como malnutrición, intoxicaciones o las diferentes condiciones de stress a las que pueda someterse el cuerpo.

Las enfermedades pueden clasificarse atendiendo a diferentes criterios. Uno de los sistemas más ampliamente utilizados para clasificar las enfermedades se basa en los siguientes:

- Por región o sistema corporal. Criterio topográfico
- Por órgano o tejido. Criterio Anatómico.
- Por función o efecto. Criterio Fisiológico
- Por la naturaleza de la enfermedad. Criterio Patológico.

- Por la causa u origen. Criterio Etiológico.

En la actualidad, según la base de datos mundial armonizada para las enfermedades humanas ([www.malacards.org](http://www.malacards.org)) se han compilado 22.811 tipos diferentes de enfermedades humanas.

En nuestro organismo, todos los procesos vitales, de una u otra forma, están regulados por nuestras proteínas. Las proteínas son macromoléculas formadas por secuencias de los 20 aminoácidos naturales.

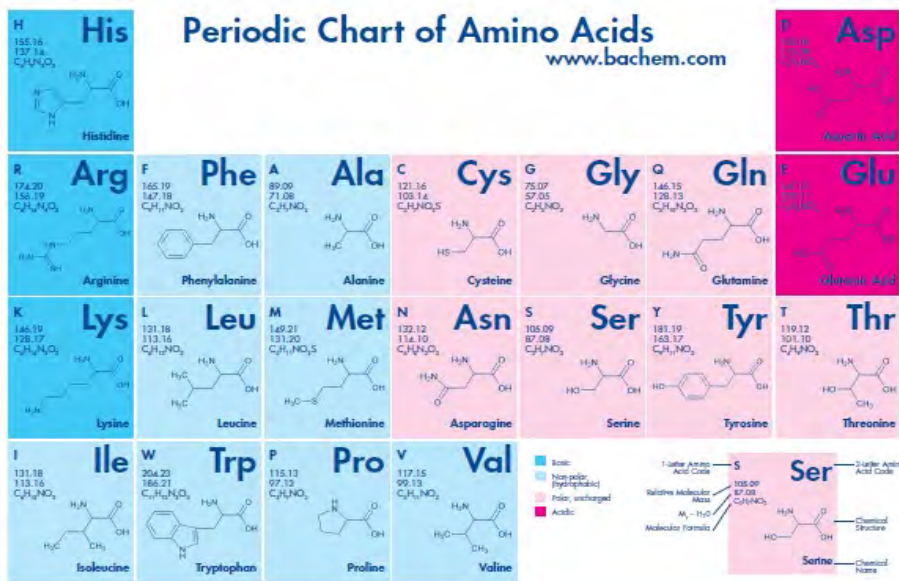


Figura 1. Los 20 amino ácidos naturales constituyentes de la vida

Las proteínas generalmente están formadas por secuencias de entre 100 y 300 aminoácidos aunque algunas pueden tener más de un millar de aminoácidos. Estas biomoléculas son esenciales para la vida ya que realizan

la mayor parte de las funciones clave en nuestro organismo y constituyen alrededor del 50% del peso seco de los tejidos.

Su función depende de su estructura tridimensional, que a su vez viene determinada por su secuencia concreta de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos que se va generando, a través de enlaces por puentes de hidrógeno intramoleculares del esqueleto peptídico, y dan lugar en zonas bien definidas de la proteína, a la formación estructuras secundarias (bien de forma hélice- $\alpha$  o bien de lámina plegada- $\beta$ ).

Además, a través de interacciones entre las cadenas laterales de la secuencia peptídica, se produce un proceso de plegamiento interno ("*Protein folding*") dando lugar a su estructura tridimensional perfectamente definida, de la cual dependerá su función dentro del organismo. La llamada estructura terciaria.

La estructura cuaternaria se da en proteínas compuestas por más de una cadena de aminoácidos.

Cualquier cambio de esa estructura tridimensional y de su conformación provocará cambios en su función.



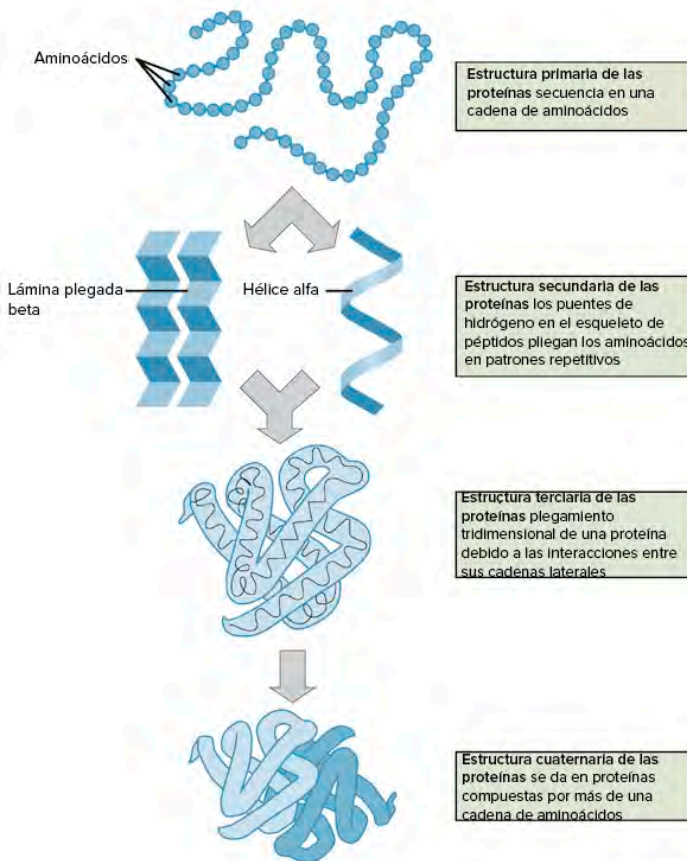
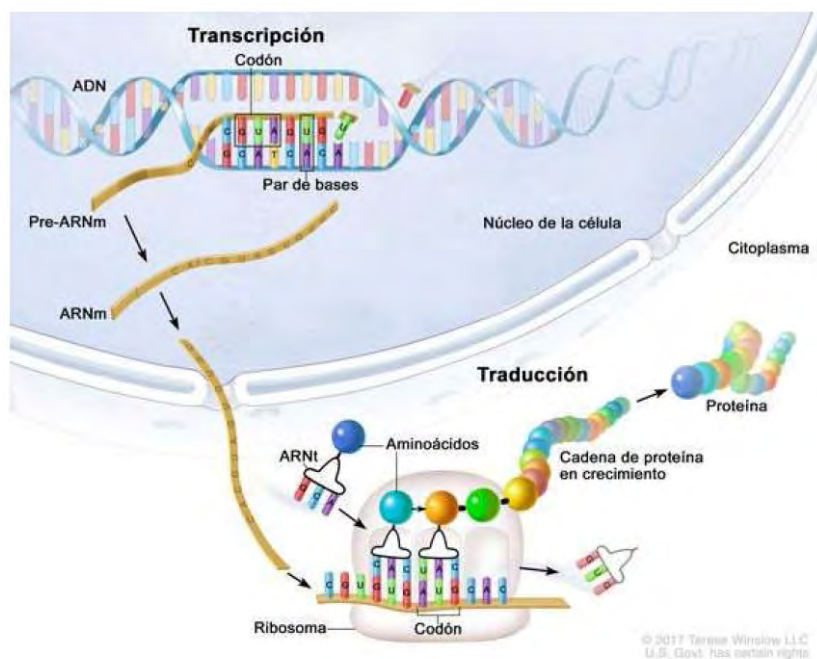


Figura 2. La estructura de las proteínas

Hasta la fecha, la determinación de la estructura tridimensional de una proteína sólo era posible mediante el empleo de la difracción de rayos-X o mediante el empleo de técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Hoy día y desde 2019, es posible predecir con un alto nivel de precisión la estructura tridimensional de una determinada proteína a partir de su secuencia de aminoácidos usando la inteligencia artificial: Lo que antes

podría suponer años de trabajo, ahora mediante el empleo de este tipo de técnicas de IA y *Deep learning* se puede reducir a unos pocos días<sup>1</sup>.

Cada proteína tiene su propia secuencia de aminoácidos que está especificada por la secuencia del gen que la codifica. Todas las proteínas que nuestro organismo necesita para poder funcionar, se elaboran a partir de la información almacenada en las secuencias de bases del ADN a partir de procesos de transcripción y traducción. *Figura 3*.



*Figura 3. Proceso de transcripción y traducción en la biosíntesis de las proteínas*

Durante la transcripción, una porción de ADN que codifica un gen específico se copia en un ARN mensajero (ARNm) en el núcleo de la célula.

Posteriormente, el ARNm lleva la información genética del ADN al citoplasma, en donde ocurre la traducción.

Durante la traducción, se elaboran las proteínas usando la información almacenada en la secuencia de ARNm. El ARNm se une a una estructura llamada ribosoma que puede leer la información genética. A medida que el ARNm pasa a través del ribosoma, otro tipo de ARN llamado ARN de transferencia (ARNt) lleva hacia el ribosoma los correspondientes aminoácidos que formaran las proteínas.

El ARNt que porta el aminoácido se une a una secuencia de ARNm compatible. A medida que cada ARNt se une con la cadena de ARNm, el aminoácido que transporta se enlaza con los otros aminoácidos para formar una cadena peptídica. Cuando todos los aminoácidos codificados en una porción de ARNm se han unido, la proteína completa se desprende del ribosoma, adoptando su conformación estructural específica para así realizar las funciones para las cuales han sido generadas a partir de nuestra información genética.

En resumen, en nuestro organismo, todos los procesos vitales de una u otra forma están regulados por nuestras proteínas. Las proteínas, realizan la mayor parte del trabajo en las células, y son necesarias para la estructura, función y regulación de los tejidos y órganos del cuerpo y de su correcto funcionamiento.

Las proteínas, en nuestro organismo, interaccionan entre ellas. Se comunican a través de cambios conformacionales, provocan reacciones bioquímicas en cascada que a su vez estimulan los efectos fisiológicos que hacen que la maquinaria de la vida funcione.

Cualquier desregulación en el funcionamiento de alguna de nuestras proteínas puede provocar un malfuncionamiento del equilibrio biológico y generar una patología.

Para restaurar el buen equilibrio biológico es necesario “reparar” la(s) proteína(s) que se han desregulado.

Esto puede realizarse tratando la proteína defectuosa o mal funcionante, inhibiendo su acción o activando otras proteínas que a su vez restauren el equilibrio y “*reparen*” el sistema biológico y por tanto el problema.

Esta inhibición (antagonismo) o activación (agonismo) se lleva a cabo mediante el uso de moléculas apropiadas, sintéticas o de origen natural que actúen frente a la proteína de interés. **Los fármacos.**

## **2. ¿Qué es un fármaco?**

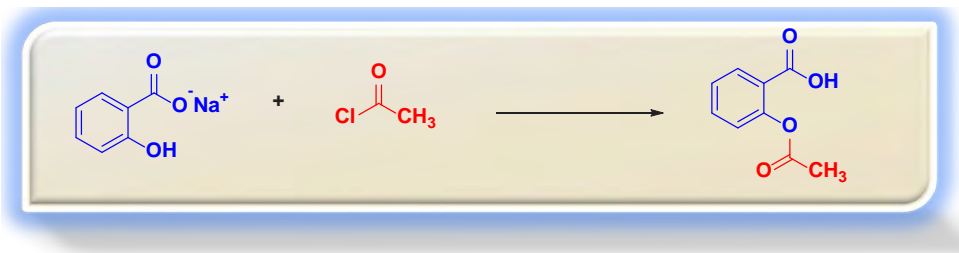
La palabra fármaco procede del griego ***Phármakon***, que significa tanto remedio, como cura, antídoto o droga.

En la actualidad, un fármaco se define como *cualquier sustancia utilizada en el diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad o dolencia o para aliviar sus síntomas o como componente de un medicamento reconocido o definido por la EMA (European Medicines Agency) y/o la FDA (Food and Drug Administration, EE.UU).*

En este sentido, “*un fármaco es cualquier sustancia química o biológica de origen sintético o no sintético (de origen natural) que introducida en el organismo vivo puede modificar una o más de las funciones de este*”.

Ya Hipócrates, allá por el siglo V a.C., describía en uno de sus textos, la primera receta farmacéutica: Un brebaje que se obtenía de la corteza y de las hojas de un tipo de sauce (*Salix latinum*) y que se usaba para aliviar tanto la fiebre como los dolores. Posteriormente se confirmaría la presencia de ácido salicílico en las hojas de sauce.

El ácido acetil salicílico, un derivado del ácido salicílico, fue sintetizado por primera vez por el químico francés Charles Frédéric Gerhardt en 1853 combinando el salicilato de sodio con cloruro de acetilo. *Figura 4.*



*Figura 4. Primera síntesis del ácido acetil salicílico 1853.*

En la segunda mitad del siglo XIX otros químicos describieron su estructura química e idearon métodos más eficientes para su síntesis. En 1897 (44 años después), científicos de la compañía Bayer comenzaron a estudiar las propiedades del ácido acetil salicílico como un posible reemplazo menos irritante que el salicilato, y ya en 1899 comenzaron a comercializarlo bajo el nombre de Aspirina.

Todavía hoy día es uno de los fármacos más utilizados en el mundo. Su consumo mundial estimado es de 40.000 toneladas/año y está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (medicamentos básicos que todo sistema de salud debería tener).

### **3. El proceso en el descubrimiento de un fármaco**

Durante gran parte del siglo XX, el descubrimiento de nuevas sustancias bioactivas y de nuevos fármacos se ha basado fundamentalmente en la observación cuidadosa de la naturaleza, y en ensayos prueba-error y en la serendipia, es decir en descubrimientos casuales o accidentales, como por ejemplo el caso de la penicilina.

Sin embargo, desde hace unas pocas décadas, en la actual era post-genómica, se han venido acumulando una ingente cantidad de datos biológicos, que, junto con el desarrollo de nuevas herramientas bioinformáticas, han revolucionado el paradigma del descubrimiento de nuevas moléculas con actividad farmacológica relevante, transformando así el proceso del descubrimiento de un nuevo fármaco en un proceso mucho más sofisticado, racional y eficiente.

En nuestros días, el proceso en el descubrimiento de un nuevo fármaco, es un proceso largo, complejo y muy costoso:

- Suele llevar entre 12 y 15 años de investigaciones.
- Implica necesariamente la colaboración coordinada de diferentes áreas de conocimiento y diferentes profesionales del ámbito sobre todo Químico-Médico-Biológico.
- Supone una inversión de entre 1.500-2.000 Millones de €.

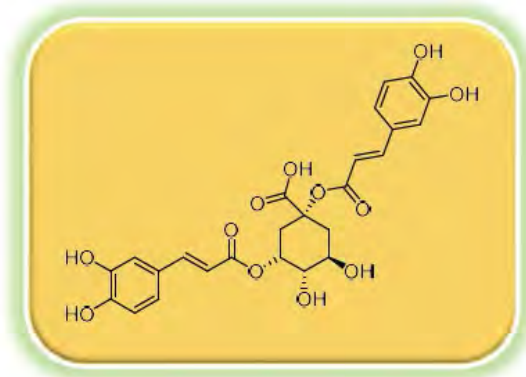
#### 4. Diferencia entre un fármaco y extractos de plantas medicinales

El uso de remedios de origen vegetal se remonta a la prehistoria, y ha sido una de las formas más usadas de la medicina. En todas las culturas conocidas se tienen evidencias del uso medicinal de algunas plantas.

Si bien, el uso de especies vegetales con fines terapéuticos es muy antiguo, en un principio también estuvo ligada a la magia, y cada cultura construyó sus creencias en un intento de comprender su medio inmediato. Algunas culturas hasta el día de hoy conservan estas creencias.

En la actualidad existen al menos 120 sustancias químicas derivadas de plantas que se consideran fármacos importantes y actualmente están en uso en uno o más países. Algunos de estos fármacos son simplemente extractos de plantas que se formulan en forma de cápsula, pastilla o líquido.

Por ejemplo, en Europa, la molécula de cinarina se fabrica mediante síntesis y se usa para tratar la hipertensión, los niveles altos de colesterol y enfermedades del hígado. *Figura 5.*



*Figura 5. Estructura química de la cinarina*

El fármaco es simplemente esta única sustancia química pero también se ha usado y se usa un extracto líquido de la alcachofa que ha sido concentrado y manipulado químicamente para contener una cantidad de esta sustancia química específica. Es lo que se conoce como extracto estandarizado.

Sin embargo, en los EE. UU, los extractos de alcachofa se comercializan como productos naturales en comercios de suplementos dietéticos naturales. Algunos de estos extractos estandarizados están fabricados para contener una cantidad específica de cinarina y se pueden comprar sin prescripción médica.

En realidad, muy posiblemente no exista diferencia entre el fármaco producido en Europa (cinarina) y el extracto estandarizado de alcachofa producido y comercializado en EE. UU considerando que contienen, dosis a dosis, la misma cantidad del fármaco.

Mientras que muchos de nuestros fármacos actuales se han originado a partir de plantas, los usos medicinales de extractos de plantas medicinales, pueden atribuirse a diversas sustancias químicas presentes en el extracto.

Existe una diferencia clara entre un fármaco y un extracto de planta medicinal: Mientras que un fármaco se compone de una única sustancia como principio activo, un extracto puede contener hasta 400 o más sustancias diferentes. Es evidente que resulta mucho más fácil estudiar la actividad, toxicidad y efectos secundarios de una sola sustancia que no la de un extracto conteniendo cientos de componentes. Los médicos, siempre prefieren y preferirán prescribir el uso de fármacos y no de extractos de plantas medicinales.



## **5. El comienzo del proceso en el descubrimiento de un nuevo fármaco**

Previo al abordaje de un proyecto encaminado hacia el descubrimiento de un nuevo fármaco nos hemos de plantear las siguientes cuestiones:

- En primer lugar, se ha de identificar una necesidad médica y evaluar las terapias existentes.
- Posteriormente, debemos preguntarnos ¿Cómo podemos mejorar esa terapia?
- Además, debemos conocer al máximo detalle posible los mecanismos a nivel molecular que desencadenan la enfermedad, y evaluar potenciales objetivos biológicos, para así poder establecer una hipótesis razonable de trabajo.
- Fijar los objetivos específicos. Es decir, definir como ha de ser la terapia que queremos desarrollar; recursos disponibles, población objetivo, dosificaciones, formas farmacéuticas...
- Comenzar el proyecto.

Básicamente, todo el proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco se divide en dos grandes áreas: los estudios preclínicos y los estudios clínicos.

Los estudios preclínicos comprenden la fase de investigación básica; una fase de descubrimiento y una fase de ensayos en modelos animales.

La fase de estudios clínicos, comprende fundamentalmente la fase de desarrollo, desde ensayos clínicos en humanos hasta su salida al mercado y posterior monitorización postclínica y farmacovigilancia. *Figura 6.*

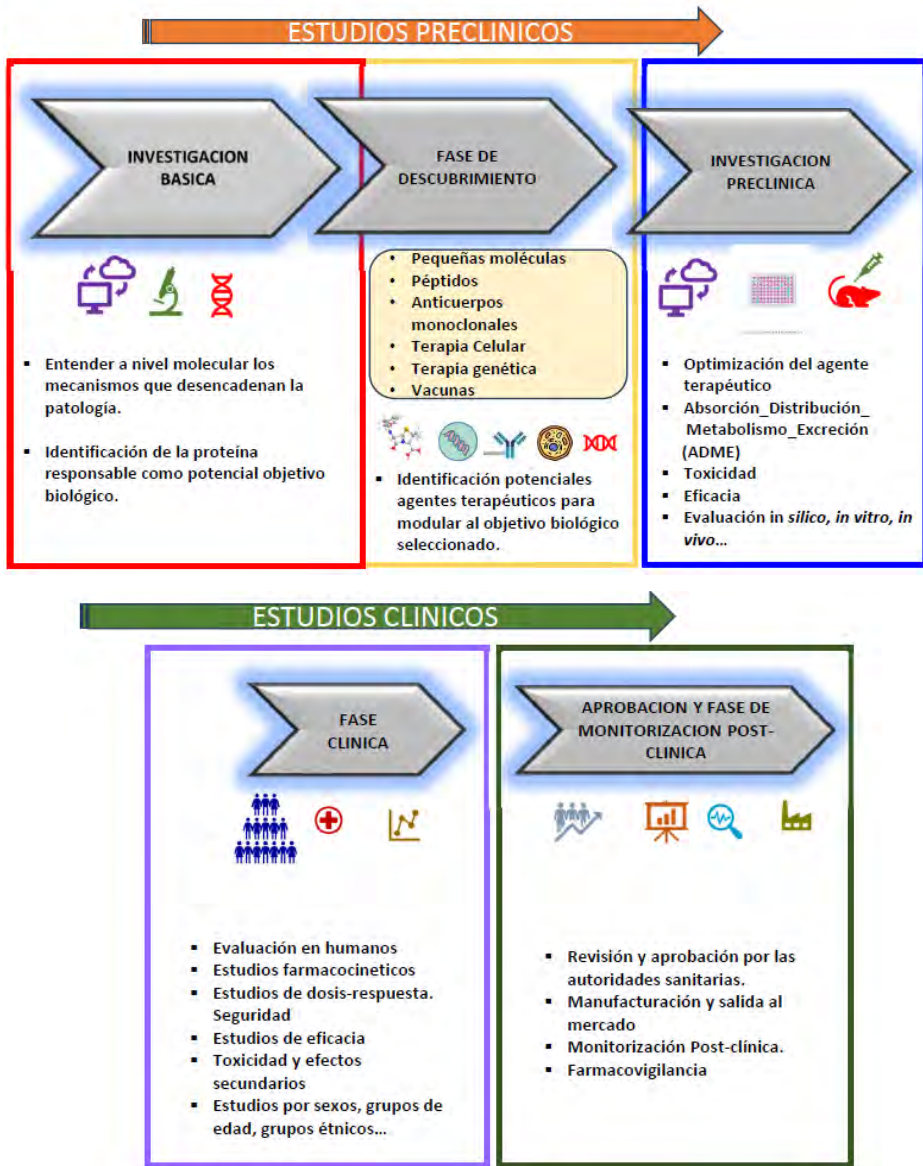


Figura 6. Esquema general. Proceso de descubrimiento de un fármaco: Desde la investigación básica hasta su salida al mercado

## **6. Investigación Preclínica. Investigación básica estratégica**

El primer paso por tanto para comenzar con un nuevo proyecto para descubrir un nuevo fármaco ha de partir necesariamente de una fase de investigación básica para tratar de descubrir y entender en profundidad los mecanismos moleculares que subyacen en el desencadenamiento de una determinada patología. Esto pasa por identificar la o las proteínas responsables y si efectivamente éstas pueden ser potenciales objetivos biológicos (validación del objetivo biológico; “*Target Validation*”. En esta primera fase, a nivel de investigación, juega un papel muy importante la colaboración entre el mundo académico y la industria biotecnológica.

## **7. Investigación preclínica. Investigación exploratoria**

Una vez determinado nuestro objetivo biológico, nuestra proteína objetivo, es muy importante conocer su secuencia de aminoácidos, así como, su estructura 3D.

En paralelo se necesita poner a punto un bioensayo *in vitro* adecuado que permita evaluar convenientemente de forma cualitativa pero también cuantitativa las posibles interacciones entre nuestra proteína objetivo y los compuestos o sustancias con las que pretendemos empezar a trabajar.

Generalmente la puesta a punto de estos bioensayos o “test” incluyen su automatización para poder evaluar la acción de miles de moléculas en tiempos relativamente cortos. Es lo que se denomina “*High-Throughput Screening*” o HTS.

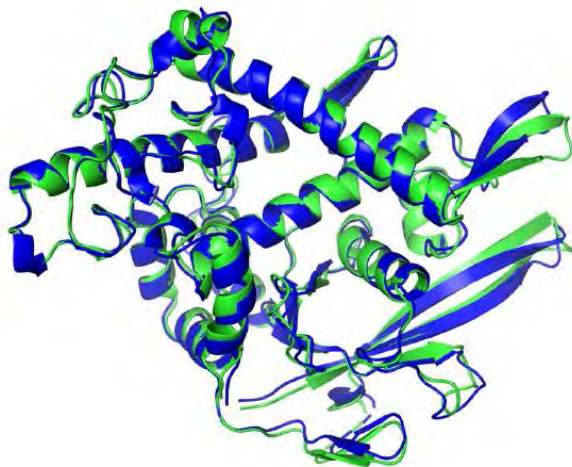
Dependiendo de la naturaleza del proyecto, y dependiendo de la patología que queramos resolver, para la identificación de nuevos potenciales agentes terapéuticos que puedan interaccionar con nuestro objetivo biológico seleccionado (“*target*”), utilizaremos para nuestro bioensayo colecciones de pequeñas moléculas orgánicas, librerías o quimiotecas de origen natural o puramente sintético, moléculas peptídicas o ya a otro nivel, podrían usarse anticuerpos monoclonales, terapias celulares, terapias genéticas y vacunas.

### **8. Descubrimiento de moléculas bioactivas. Obtención de Hits (“*Hit Identification, Hit ID*”)**

En el caso en que nuestro objetivo sea el de descubrir una nueva pequeña molécula orgánica bioactiva, en primer lugar, resulta muy útil si conocemos la secuencia y la estructura tridimensional de la proteína objetivo, bien sea a partir de difracción de Rayos-X o RMN pero más recientemente, mediante el uso de software predictivo como por ejemplo Alpha-fold<sup>2</sup>. Figura 7.

*El papel práctico de la predicción de la estructura de las proteínas es ahora más importante que nunca. Los actuales esfuerzos en la secuenciación a gran escala, como el Proyecto Genoma Humano generan cantidades masivas de secuencias de proteínas. A pesar de los enormes esfuerzos de la comunidad científica en genómica estructural, los resultados de la determinación experimental de las estructuras proteicas (normalmente mediante la muy laboriosa y relativamente cara cristalografía de rayos X, o por espectroscopia de RMN) quedan rezagados frente al uso de herramientas predictivas basadas en Inteligencia artificial y aprendizaje*

*profundo (Deep learning) para que a partir de las secuencias proteicas poder predecir su estructura tridimensional<sup>1</sup>.*



*Figura 7. Las estructuras de una proteína predichas por la inteligencia artificial (azul) y determinadas experimentalmente (verde). Coinciden casi a la perfección*

Utilizando herramientas de química computacional y particularmente a través de técnicas de “*blind virtual docking*” se puede proceder a un cribado virtual de colecciones de moléculas orgánicas ya sean de origen natural o puramente sintético.

Mediante este tipo de técnicas, es posible detectar el centro activo de la proteína, el tamaño y geometría tridimensional de la misma y nos puede ya dar una idea sobre qué tipo o tipos de estructuras químicas podríamos necesitar para obtener una interacción detectable. Nos puede dar ya una idea sobre el farmacóforo que se precisaría.

El siguiente paso, una vez a punto el correspondiente bioensayo “*in vitro*” consistiría en llevar a cabo una campaña de cribado o evaluación biológica (“*screening*”) de las correspondientes librerías o quimiotecas de moléculas orgánicas. Si nuestra aproximación al problema es acertada, lo habitual es que de esa quimioteca se obtengan una serie de moléculas pertenecientes a una o más series que presenten cierta bioactividad (obtención de “Hits”).

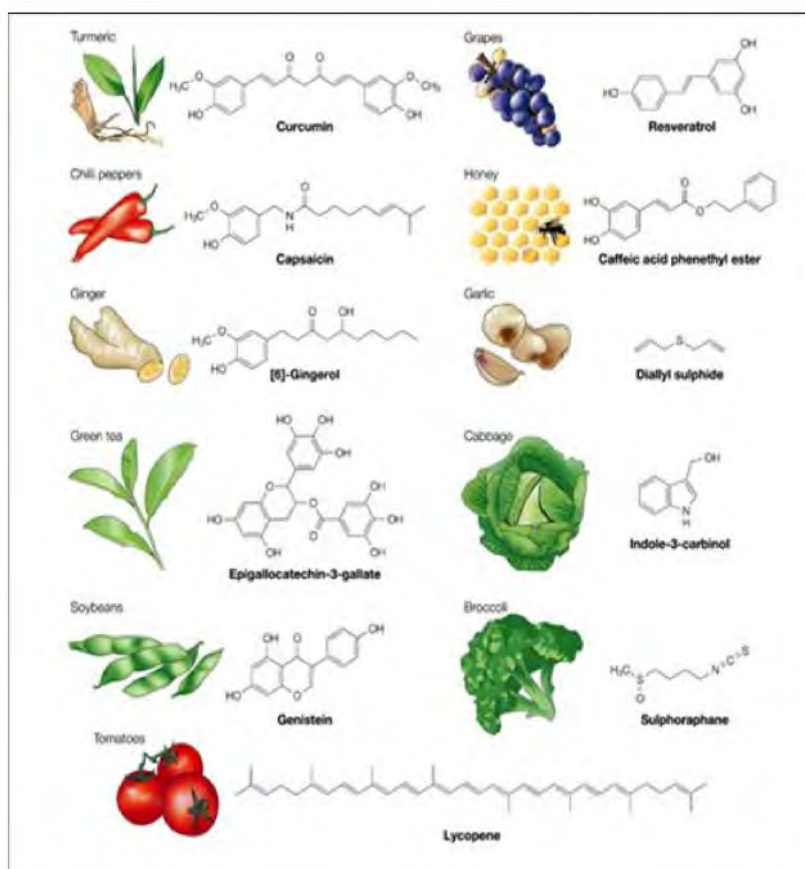


Figura 9a. Ejemplo de moléculas accesibles de origen natural

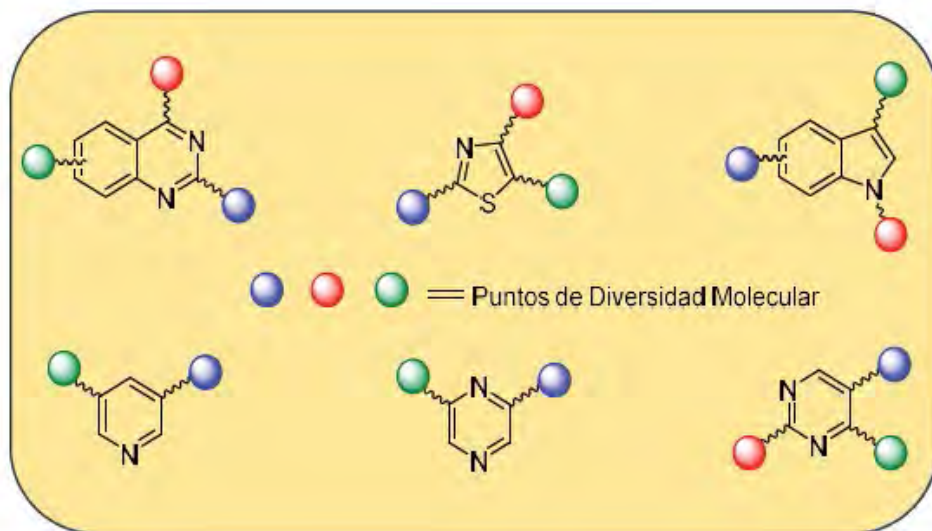


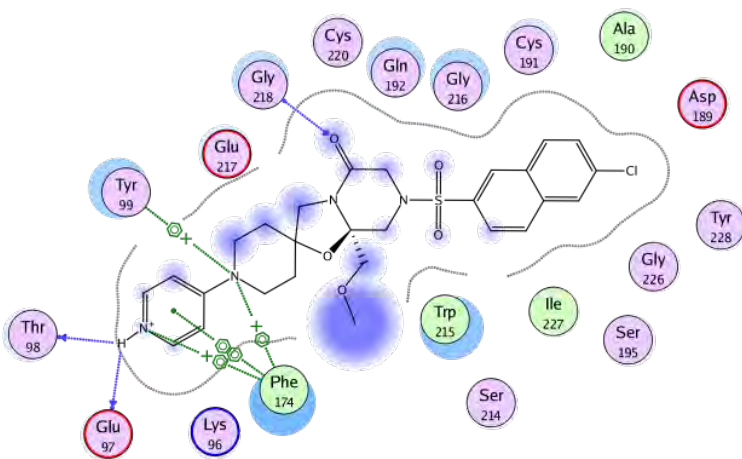
Figura 9b. Representación general de moléculas de origen sintético

## 9. Descubrimiento de moléculas bioactivas. Obtención de relaciones estructura-actividad

Mediante los datos experimentales cuantitativos de bioactividad entre nuestra proteína y las diferentes moléculas de la quimioteca de una o más series de compuestos, podemos establecer para series homólogas las llamadas tablas de relación estructura-actividad (“*Structure-Activity Relationships*”, SAR), es decir, vamos correlacionando una determinada estructura con una determinada actividad y vamos determinando los elementos estructurales que son indispensables para la bioactividad y los que *a priori* no son (tan) necesarios o tan solo accesorios. En definitiva, vamos, con ayuda nuevamente de la química computacional, definiendo el denominado farmacóforo.



A partir de técnicas de difracción de Rayos-X de monocristal de proteínas y utilizando herramientas de química computacional es posible visualizar en 3D las interacciones que se establecen entre la molécula bioactiva o ligando (hit) y la proteína objetivo dentro de su centro activo (*"binding site"*), visualizando así las interacciones que se producen entre ambos (enlaces por puente de hidrogeno, interacciones iónicas, interacciones de tipo Van der Waals, interacciones  $\pi$ - $\pi$ ...). De esta forma podemos determinar los elementos estructurales de nuestro ligando que son importantes e incluso imprescindibles para su actividad. El farmacóforo, es la unidad estructural mínima e imprescindible para que haya actividad biológica en esa proteína. *Figura 10.*



*Figura 10. Ejemplo de visualización de un farmacóforo en el centro activo de una proteína objetivo* **Farmacóforo:** Conjunto de rasgos estéricos y electrónicos necesarios para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares con un objetivo biológico específico y desencadenar (o bloquear) su respuesta biológica.

## 10. Transformación de un compuesto bioactivo (Hit) en un compuesto cabeza de serie o Lead.

Una vez establecida de forma consistente la relación estructura-actividad y determinado el farmacóforo probable, se procede mediante una nueva ronda de síntesis orgánica, para transformar un “hit” en un “lead” o compuesto cabeza de serie, sintetizando nuevas series de compuestos y mientras que, manteniendo los elementos estructurales mínimos e imprescindibles para la actividad, vamos modificando y variando los que son accesorios con el objetivo de encontrar el compuesto más potente posible. Nuevamente, el uso aquí de la Química computacional es de gran ayuda para asistir en el diseño de nuevos compuestos, lo que se conoce como diseño de fármacos asistidos por ordenador. (*CADD*; “*Computer Aided Drug Design*”)³.

Fundamentalmente, en este ámbito, se utilizan dos aproximaciones dependiendo del nivel de conocimiento que tengamos sobre la estructura de la proteína objetivo: lo que se conoce como diseño de fármacos basados en la estructura (“*Structure-Based Drug Design, SBDD*”) o diseño de fármacos basados en el ligando (“*Ligand-Based Drug Design, LBDD*”).

En esta etapa es ya necesario medir también ciertos parámetros físico-químicos como son solubilidad, logD (medida de la lipofilia), permeabilidad, estabilidad metabólica, genotoxicidad, etc.... ya que, si no conseguimos una molécula con buenas propiedades de ADME, aunque sea muy potente en términos de bioactividad, será imposible progresar con ella para que sea un fármaco real. Al final de esta fase, un “lead” deberá ser un compuesto con un balance óptimo de potencia y de propiedades de físico-químicas aceptables *in vitro*.

## **11. Transformación de un compuesto cabeza de serie o Lead en un cabeza de serie optimizado o Lead Optimizado; (“*Lead Optimization*”)**

La bioactividad y las buenas propiedades ADME obtenidas *in vitro* del compuesto cabeza de serie o lead seleccionado, no garantiza que pueda llegar a ser un fármaco útil. Es necesario abordar un proceso de optimización del lead mediante una nueva ronda de síntesis adicional para obtener nuevos derivados que presenten un balance adecuado de bioactividad y propiedades ADME pero ahora ya en ensayos celulares y ensayos “*in vivo*”.

Una vez optimizado el compuesto cabeza de serie mediante la obtención de un compuesto con el mejor balance posible de actividad *in vivo*, con propiedades ADME, toxicidad, etc... se progresa con este compuesto para el comienzo de los ensayos preclínicos en modelos animales. En paralelo, en esta etapa ya se comienza a estudiar el proceso de manufactura en planta a gran escala bajo normas GMP, así como de ensayos de formulación en modelos animales y dosificación.

En resumen, la fase de descubrimiento que va desde la obtención de un compuesto bioactivo, “Hit ID” hasta la optimización del compuesto cabeza de serie, “Lead Op”, se lleva a cabo mediante ciclos iterativos de “Diseño-Síntesis-Test-Analysis”, Ciclos DMTA en inglés (“*Design-Make-Test-Analysis*”). El papel de la Química Orgánica y disciplinas relacionadas tales como Síntesis Orgánica, Química Médica y Química Computacional, juegan un papel de fundamental importancia. *Figura 11.*

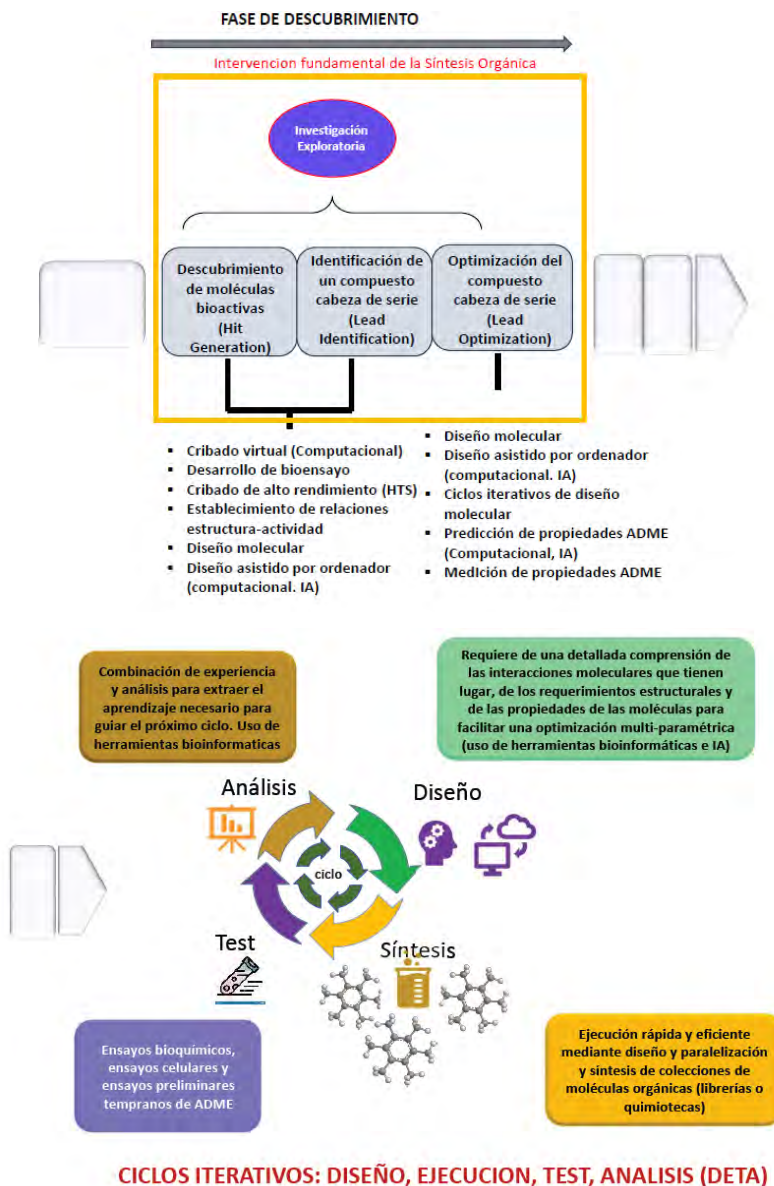


Figura 11. Ciclos iterativos de diseño-síntesis-test-análisis desde hit ID hasta Lead-op.

## **12. Estudios clínicos. Fase de Desarrollo.**

Una vez demostrada la eficacia de nuestro compuesto cabeza de serie optimizado y sobre todo la ausencia de efectos tóxicos en ensayos en modelos animales, se procede a declarar oficialmente al compuesto como nuevo fármaco investigacional o IND (en sus siglas en inglés) presentando la documentación correspondiente a las autoridades sanitarias y solicitando los correspondientes permisos para comenzar con los ensayos clínicos en humanos. Los estudios clínicos en humanos se llevan a cabo en tres fases selectivas y de carácter eliminatorio: Fase-I, Fase-II, Fase-III.

### **12.1 Estudios clínicos de fase-I. Seguridad.**

En esta fase, se llevan a cabo estudios fundamentalmente de seguridad.

Así, se procede a estudiar el compuesto en un número reducido de voluntarios sanos (10-20) con el objetivo de verificar la seguridad del fármaco, es decir de la ausencia de efectos tóxicos y que el compuesto es esencialmente seguro e inocuo para aquellos pacientes sanos y que no presentan la patología que se pretende tratar con este compuesto. Una vez superada esta fase-I y comprobado que es esencialmente un fármaco seguro, el compuesto progresa y pasa a ser estudiado en la siguiente fase.

### **12.2 Estudios clínicos de fase-II. Eficacia.**

En esta fase, se seleccionan un buen número de pacientes (unos pocos cientos) que sufren de la patología que se quiere tratar o resolver, administrándole el nuevo potencial fármaco. Se ajustan los parámetros

dosis-respuesta y se observa si los pacientes responden positivamente a este tratamiento, es decir, si es eficaz frente a la patología y de si supone una ventaja sustancial frente a tratamientos preexistentes. Se monitorizan gran cantidad de parámetros bioquímicos, la vía de excreción, posibles efectos secundarios, etc... Si los resultados demuestran ser positivos, se progresa con el compuesto a la fase-III.

### **12.3 Estudios clínicos de fase-III.**

En esta fase, análoga a la fase-II, se reclutan un gran número de pacientes (varios miles, generalmente a nivel mundial) para realizar estudios discriminando por grupos de edad, sexo, etnias... así como monitorizar sus posibles interacciones con otros fármacos y posibles efectos secundarios de cierta relevancia. Una vez obtenidos los correspondientes resultados y juzgados como aceptables en tanto suponen una mejora real sobre terapias anteriores, se procede a someter toda la documentación a las correspondientes agencias y autoridades sanitarias para su aprobación y eventualmente su salida al mercado. Para estas fechas ya se debe tener a punto una síntesis técnica a gran escala que cubra las necesidades del mercado.

En resumen, una vez identificada y validada una proteína como posible objetivo biológico para resolver una determinada patología, desde que se comienza con la búsqueda de un hit hasta que eventualmente, a través de las diferentes etapas o fases obtenemos un compuesto con utilidad farmacéutica, se han debido sintetizar y evaluar y estudiar unos 30.000 compuestos diferentes ya sean tanto de origen natural como inspirados en la naturaleza o como de origen puramente sintético, ya que además, los posibles candidatos a fármacos han de ser moléculas noveles, no descritas

con anterioridad y por tanto pueden ser patentables. Este proceso requiere, desde que se sintetiza por primera vez una molécula novel en el laboratorio, hasta que eventualmente pueda estar disponible en las farmacias, de unos 12-15 años. Figura 12.

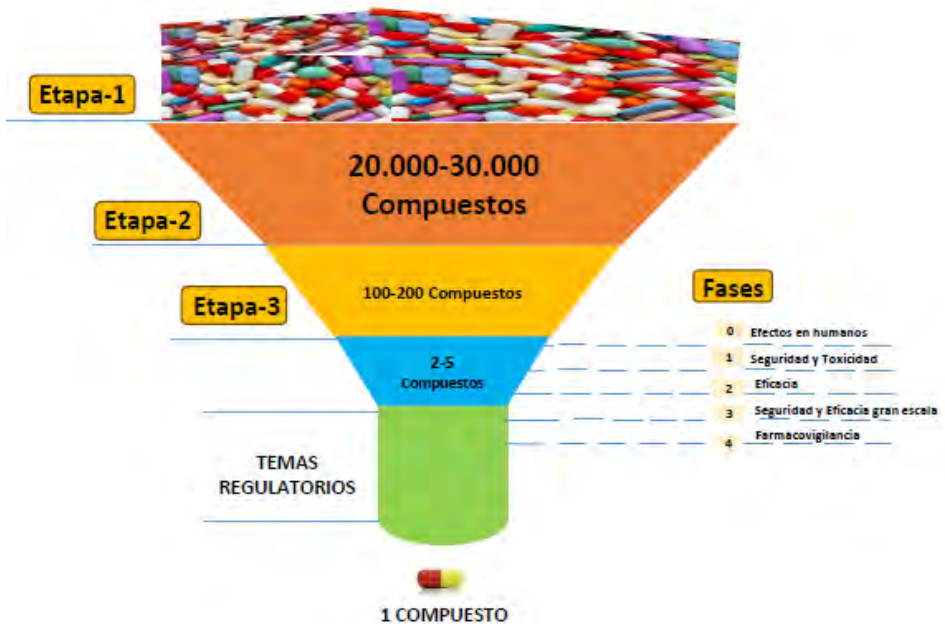


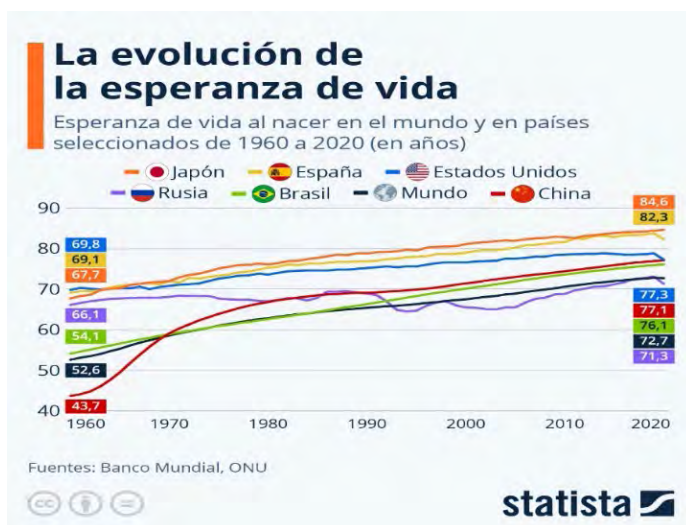
Figura 12. Proceso de filtrado desde la búsqueda de un “Hit” hasta la obtención de un nuevo fármaco.

### 13 Moléculas que cambiaron el mundo.

Hoy día, nos resulta evidente el gran impacto positivo que el desarrollo de nuevos fármacos (bien sean de origen natural o inspirados en fuentes naturales, o bien sean de origen puramente sintético) ha tenido y tiene en

nuestra sociedad. Ya en pleno siglo XXI es evidente que gozamos de una mayor esperanza de vida y además con una mayor calidad.

Si analizamos con perspectiva histórica la evolución de los últimos 80 años, se observa claramente la relación directa existente entre el avance del conocimiento científico en el estudio y la síntesis de nuevas moléculas con el incremento en nuestra calidad y esperanza de vida. En el mundo, la esperanza de vida media ha pasado de ser de 52,6 años en 1960 a 72,7 años en 2020. En el caso de España, hemos pasado de 69,1 a 82,3 años de media para el mismo periodo. *Figura 13.*



*Figura 13. Evolución de la esperanza de vida en los últimos 60 años.*

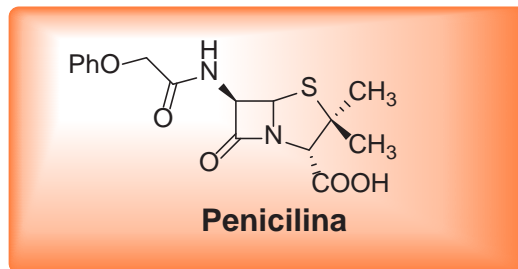
En este contexto, si repasamos la historia, posiblemente podríamos citar varias decenas de pequeñas moléculas cuyo descubrimiento y aplicación han tenido un impacto extraordinario sobre nuestra sociedad y sobre nuestro



modo de vida, cambiando para siempre el curso de la historia, de nuestro mundo y dando lugar a la sociedad que hoy conocemos.

De esas decenas de pequeñas moléculas citaré aquí sólo unas pocas no sólo por la importancia del impacto global causado a lo largo de nuestra historia, sino también porque esconden una historia interesante detrás que ilustran los diferentes caminos que han llevado hacia su descubrimiento.

### 13.1 Penicilina.



*Figura 14 Estructura química de la penicilina G. Referente del grupo.*

Quizá uno de los compuestos que más han impactado en nuestra historia sea el de la penicilina. El descubrimiento de la penicilina por parte del médico escocés Alexander Fleming en 1928 cambió el mundo de la medicina moderna al introducir la era de los antibióticos.

La penicilina ha salvado, y sigue salvando, a millones de personas en todo el mundo.

El laboratorio de Fleming estaba habitualmente desordenado, lo que resultó una ventaja para su siguiente descubrimiento. El 28 de septiembre de 1928, estaba realizando varios experimentos en su laboratorio y al

inspeccionar sus cultivos antes de destruirlos notó que la colonia de un hongo había crecido espontáneamente, como un contaminante, en una de sus placas de Petri sembradas con *Staphylococcus aureus*. Fleming observó más tarde las placas y comprobó que las colonias bacterianas que se encontraban alrededor del hongo (más tarde identificado como *Penicillium notatum*) eran transparentes debido a una lisis bacteriana. Para ser más exactos, *Penicillium notatum* es un moho que resultó ser un productor de una sustancia natural que tenía efectos antibacterianos: la penicilina.

La lisis significaba la muerte de las bacterias, y en este caso, la de las bacterias patógenas (*Staphylococcus aureus*) sembradas y crecidas en la placa Petri.

Aunque él reconoció inmediatamente la trascendencia de este hallazgo, sus colegas lo subestimaron. Fleming comunicó su descubrimiento sobre la penicilina en el *British Journal of Experimental Pathology* en 1929.

Fue un descubrimiento casual, pero que ciertamente cambiaría el curso de la historia. El ingrediente activo de ese moho, al que Fleming dio el nombre de penicilina, resultó ser un agente de gran potencia para combatir las infecciones.

Cuando finalmente se reconoció por lo que era, el fármaco más eficaz del mundo para salvar vidas, la penicilina cambiaría para siempre el tratamiento de las infecciones bacterianas. A mediados del siglo XX, el descubrimiento de Fleming había generado una enorme industria farmacéutica, produciendo penicilinas sintéticas que acabarían con algunos de los flagelos más antiguos y peligrosos de la humanidad, como la sífilis, la gangrena y la tuberculosis.

## 13.2 Acido Ascórbico o Vitamina C

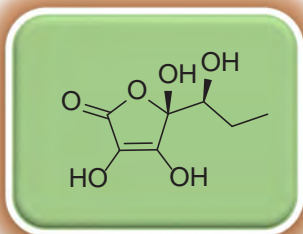


Figura 15. Estructura química de la Vitamina C.

Es imposible hablar de la Vitamina C sin referirnos a la enfermedad del escorbuto. Aunque ya había sido mencionada por Hipócrates alrededor del año 400 A.C, no es hasta finales del siglo XV, a raíz de los grandes viajes trasatlánticos y tras el descubrimiento del nuevo mundo, cuando aparece esta desconocida y temida enfermedad que afectaba a la tripulación de los barcos.

Un nombre destacado de nuestra historia es la del médico de cámara de Felipe II, Agustín Farfán, quien tras enviudar se fue a Nueva España (actual Méjico) y se hizo fraile.

Allí también fue inspector de Farmacia y decano de la universidad local. En el siglo XVI escribió, en suelo americano, algunos de los primeros tratados de Medicina de dicho territorio, en los que, sin mencionar al escorbuto, describe su sintomatología ('hinchazón de encías, caída de dientes, etc...') y recoge como tratamiento el "extracto de cítrico y alumbre".

Este sevillano renacentista, en resumen, sobresale por dos hechos importantes:

- Por ser el autor del primer tratado sobre Medicina Interna de la época, editado en el Nuevo Mundo, en Nueva España, Méjico, con dos ediciones, en 1579, y en 1592 (Tratado breve de medicina y de todas las enfermedades) esta última edición, muy ampliada con respecto a la primera.
- Su recomendación del uso de un extracto de cítricos, añadiendo alumbre (sulfato de aluminio y potasio) quemado, para el tratamiento de la “hinchazón de las encías” (escorbuto).

El alumbre recomendado por Farfán, de propiedades astringente-energéticas, se usó ampliamente a lo largo de los siglos posteriores como antiescorbútico en la curación de las aftas bucales y en la cicatrización de pequeñas heridas, además de tener virtudes como hemostático.

En 1747, el cirujano James Lind, médico de la Armada Real Británica, da la primera base científica para la causa de esta enfermedad. Estando en el mar, 12 marineros cayeron enfermos. Lind, les proporcionó dietas diferentes separándolos en grupos de a dos. A los 2 hombres a los que se les suministró porciones de naranjas y limones diariamente, evolucionaron favorablemente en sólo 6 días. Este acontecimiento se consideró en la historia de la ciencia como el primer ensayo clínico controlado.

No obstante, es interesante resaltar que el Almirante Antonio de Ulloa, durante su segundo viaje a América (1758), a bordo del buque San

Rafael, utilizó zumo de limón puro, administrándolo por la mañana a los miembros de la tripulación. Es la primera vez que se documenta el uso del zumo de limón como práctica específica contra el escorbuto, adelantándose así a los navegantes ingleses.

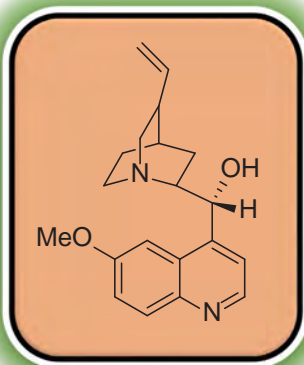
Aunque en ese momento no se reconoció el escorbuto como una enfermedad carencial, al menos se supo que, introduciendo en la dieta el limón y la naranja, se podía curar y prevenir.

Probablemente, este descubrimiento facilitó y permitió la exploración y conocimiento del mundo a través de la navegación, impactando a todos los niveles en la sociedad; Conocimiento del mundo, el comercio....

Entre 1928 y 1933, los científicos húngaros, Joseph L. Siverbely, Albert Szent-Gyorgy (ganador de un premio Nobel) y el británico Charles Glen King, aislaron la vitamina C, y en 1933, los químicos británicos Walter Norman Haworth, Edmund Hirst y Tadeus Reichstein sintetizaron la vitamina C por primera vez.

Haworth ganó el premio Nobel de Química en 1937, y estos estudios sobre la vitamina-C abrieron el campo de la investigación sobre las vitaminas.

### 13.3 Quinina



*Figura 16. Estructura química de la Quinina.*

El nombre chinchona (nombre original, que se transformó en quinina por influencia del idioma inglés), procede de la condesa de chinchón (a la sazón, esposa del Virrey del Perú, Luis Fernández de Cabrera).

Cuenta la historia que la condesa de chinchón contrajo la malaria en 1632. Aunque los pobladores andinos de la zona conocían el remedio para esta enfermedad a través de un brebaje basado en la extracción de una sustancia de la corteza de un árbol denominado quino, este remedio lo mantenían oculto a los conquistadores españoles. Sin embargo, cuando la condesa contrajo la malaria, una sirvienta nativa, con la que la condesa mantenía una relación de afecto, se apiadó de ella y le dio a probar el extracto medicinal a pesar de la prohibición de su pueblo de facilitarle este tratamiento y conocimiento a los nuevos pobladores españoles. La condesa se recuperó de la malaria gracias a esta corteza, lo cual según la tradición, daría a conocer la quinina en Europa. En el Colegio San Pablo de Lima, del

Virreinato del Perú, fundado por los padres Jesuitas en 1568 se creó el laboratorio farmacéutico que difundió por toda Europa la quinina.

Es fácil imaginar que, sin el uso de este remedio contra la malaria, la conquista del nuevo mundo hubiera podido tener otro devenir. Por tanto, su principio activo, la quinina, como se determinó posteriormente, tuvo un gran impacto en la configuración del mundo tal y como lo conocemos hoy.

El árbol quino sigue siendo la única fuente útil de quinina. Sin embargo, en tiempos de la segunda guerra mundial, debido al problema de la malaria de soldados norteamericanos en las batallas del Pacífico, se intensificaron los esfuerzos para lograr su síntesis total.

Los químicos americanos R.B. Woodward y W.E. Doergin lograron sintetizarla en 1944. Desde entonces, se han conseguido otras síntesis totales más eficaces, aunque ninguna de ellas puede competir a nivel económico con las técnicas de aislamiento y purificación del alcaloide a partir de fuentes naturales.

#### 13.4 Taxol®

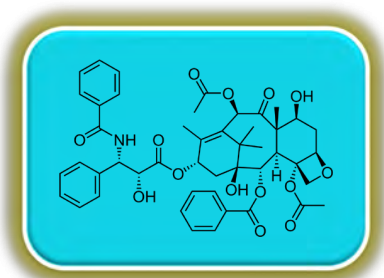


Figura 17. Estructura química del taxol®.

El taxol® está relacionado con la enfermedad del cáncer. Esta es una palabra que inmediatamente nos provoca miedo porque la asociamos con enfermedad, dolor y muerte.

La enfermedad se caracteriza por la proliferación anormal de células que invaden y destruyen tejidos y órganos; puede aparecer de manera localizada para después extenderse por todo el cuerpo. Su origen es multifactorial y su tratamiento requiere de la intervención de un equipo multidisciplinar.

Uno de los primeros tratamientos exitosos para el cáncer se dio con el descubrimiento de un compuesto derivado del árbol *Taxus brevifolia* y al que se denominó Taxol®.

Este compuesto ha salvado y mejorado incontables vidas humanas alrededor del mundo. Los investigadores observaron que un extracto crudo de *Taxus brevifolia* poseía actividad citotóxica extraordinaria frente a células con leucemia y otras variedades de células cancerosas.

Posteriormente, se requirió de varios científicos y muchísimo trabajo para elucidar y entender el mecanismo de acción de esta molécula como agente anticancerígeno, pero una vez comprendido el potencial del Taxol® como agente terapéutico, se requirió del ingenio de los químicos orgánicos sintéticos para preparar a escala industrial este compuesto.

Para darnos una idea de lo complicado que sería extraer el compuesto bioactivo debemos saber que se requiere sacrificar 38.000 árboles de esta especie para obtener únicamente 25 kilogramos de Taxol®. Además, el árbol, originario de Europa, crece lentamente, lo que implica que



desde el punto de vista logístico no resulta viable usarlos para extraer grandes cantidades.

Afortunadamente, los químicos sintéticos fueron capaces de construir esta molécula en el laboratorio a escala industrial, y esto ha permitido contar con un efectivo agente terapéutico en la guerra contra el cáncer.

Actualmente el Taxol® se comercializa bajo el nombre de Paclitaxel, y ha servido de inspiración para preparar más compuestos con actividad anticancerígena (Taxanos).

La historia del Taxol comienza en 1958 en un estudio que encargó el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos a botánicos del Departamento de Agricultura de EE.UU para recolectar muestras de más de 30.000 especies de plantas y comprobar sus propiedades anticancerígenas.

Arthur S. Barclay, uno de los botánicos, recogió 8 Kg. de ramas, agujas y corteza del llamado tejo del Pacífico en un bosque cercano al Monte Saint Helens (Estado de Washington).

Algún tiempo más tarde, en 1963, Monroe E. Wall descubrió que las extracciones realizadas de la corteza poseían cualidades antitumorales, comenzando a revelar los tesoros escondidos de este árbol. Poco después, Wall y su colega Mansukh C. Wani aislaron y purificaron los componentes para pruebas anticáncer en el Research Triangle Institute de Carolina del Norte (EE.UU). En 1967 el equipo consiguió aislar el principio activo y anunció su descubrimiento. Sus resultados se publicaron, incluyendo la

estructura química, en un número de 1971 de la revista Journal of the American Chemical Society.

El espectro de enfermedades neoplásicas que se tratan con taxol son: carcinoma de ovario avanzado, carcinoma gástrico, carcinoma de colon, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, adenocarcinoma metastásico de mama, carcinomas testiculares, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma metastásico, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielocítica aguda.

El descubrimiento y el uso tan exitoso de este compuesto para el tratamiento de tumores tan agresivos y con, tan hasta ahora, mala prognosis como los mencionados anteriormente, no solo ha despejado el camino a tratamientos más elaborados y exitosos al proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo de ciertos tumores, sino que también ha cambiado sustancialmente la percepción que la sociedad tiene del cáncer como enfermedad incurable, transformando esa percepción inicial en otra en la que ahora muchos tumores son tratables y que es posible convivir con ellos con una calidad de vida aceptable. Poco a poco se instala en la mentalidad de nuestra sociedad que la victoria en la batalla contra el cáncer está cada vez más cerca. Indudablemente el Taxol<sup>®</sup> marcó un antes y un después en nuestra historia.

### 13.5 Noretindrona ó 19-Norestisterona

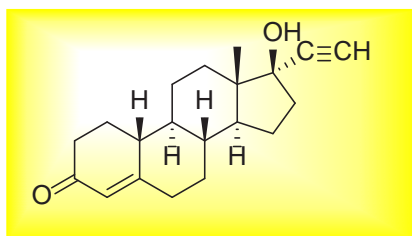


Figura 18. Estructura química de la noretindrona.

Margaret Louise Higgins (1879-1966) nació en Corning, Nueva York y era hija de padres irlandeses, emigrados desde Irlanda por la gran hambruna y tuvo una madre fervientemente católica, fe que ella siguió en sus primeros años.

Fue educada en una escuela privada y se convirtió en enfermera. Una vez terminados sus estudios, conoció a su primer esposo, el arquitecto William Sanger, de quien tomó su apellido.

Desde muy joven, Margaret Sanger experimentó en primera persona el sufrimiento de su madre por sus numerosos embarazos. Su madre falleció joven, a los 49 años, por agotamiento y con una salud muy deteriorada después de 18 embarazos, 11 de los cuales salieron adelante.

Impresionada por la mala salud de las mujeres y las altas tasas de mortalidad materna, de las que fue testigo mientras trabajaba como enfermera en la parte sureste de Nueva York, Margaret Sanger tuvo éxito al establecer algunas clínicas de control de natalidad en Estados Unidos, y una organización internacional para promover la investigación en anticonceptivos.

Uno de sus propósitos era el de encontrar un método de anticoncepción para mujeres que estuviera separado del coito y que idealmente pudiera ser oral. Sanger era apoyada en su trabajo por la sufragista Katherine McCormick, quien durante años había hecho campaña para el control de la natalidad en los suburbios de Nueva York, donde el empobrecimiento de las mujeres estaba relacionado con su falta de capacidad para controlar su fertilidad.

Habiendo heredado de su esposo una gran fortuna, McCormick se convirtió en la mayor patrocinadora del desarrollo de la píldora en los años cincuenta, ya que contribuyó con varios millones de dólares a la investigación.

En su búsqueda para que alguien tomara el proyecto del desarrollo de la píldora, Sanger y McCormick encontraron al biólogo Gregory Pincus, que trabajaba en la *Worcester Foundation for Biological Research*, una institución a la que McCormick había previamente apoyado para llevar a cabo investigaciones en esquizofrenia. Pincus era la persona indicada para llevar a cabo el desarrollo de la píldora anticonceptiva oral. Desde sus años de estudio de posgrado había estudiado el mecanismo de fertilización, y para principios de los años cincuenta era un experto en fisiología sexual de los mamíferos.

La investigación de Pincus para entender el proceso de desarrollo de la fertilización se enfocaba en ayudar a los expertos médicos a prevenir el aborto espontáneo y los problemas menstruales.

En enero de 1952, Pincus dio a conocer que la progesterona había suprimido de manera eficaz la ovulación y evitado el embarazo sin destruir la fertilidad de los animales a largo plazo.

Por aquel entonces, La única fuente de progesterona era el tejido ovárico de los animales, y se requerían miles de ovarios para producir unos pocos miligramos de progesterona.

Paralelamente entre 1927 y 1935, Russel Marker (1902-1995), profesor de química del Instituto Rockefeller, estudiaba la posibilidad de obtener progesterona de cerdos, obteniendo de 2.500 ovarios de cerdas preñadas tan sólo 1 mg de la hormona. Descubrió al mismo tiempo que una especie de planta, el *Trillium* mejicano, ñame o yam conocido como “cabeza de negro” que es “*un tubérculo utilizado para el dolor menstrual, síntomas de la menopausia y para evitar los abortos*”, contenía un esteroide, la *sapogenina diosgenina*.

En 1942 visita México y recolecta 10 toneladas de raíces de la planta y de vuelta a EE.UU. logra transformar por un proceso químico la *sapogenina diosgenina* a progesterona, y sintetiza 2.000 gramos de hormona.

En 1947 Marker comparte su estudio y crea junto a Emeric Somlo y Frederic Lehman la empresa mexicana Syntex S.A. que recluta al húngaro-mexicano George Rosenkranz (1916-1996), químico especialista en esteroides para continuar los estudios. Él, junto al científico mexicano Luis Ernesto Miramontes Cárdenas (1925- 2004) químico, y al Austriaco-Americano Dr. Carl Djerassi (1923-2015), químico, novelista y dramaturgo,

trabajaron en la síntesis de una progestina oral altamente activa, la 19-noretisterona o noretindrona, en 1951.

Aunque la FDA aprobó el primer anticonceptivo oral (noritendrona) en 1960, los anticonceptivos no estuvieron disponibles para todas las mujeres casadas en todos los estados hasta 1965 y no estuvieron disponibles para todas las mujeres solteras en todos los estados hasta 1972. En España, su legalización no llegó hasta 1978.

Hoy día, resulta evidente que la píldora anticonceptiva ha generado cambios profundos en nuestra sociedad impactando sobre algunos de los pilares que sustentaban el entramado social, cultural y económico. A medida que su uso se fue consolidando se han ido forjando profundas transformaciones también en el psiquismo femenino, transformaciones que van mucho más allá del control de la natalidad.

Una de los principales aspectos que generó la irrupción de la píldora fue que las mujeres pasaron de ser objeto de las circunstancias a ser sujetos de sí mismas. Por primera vez, la mujer disponía de herramientas para planificar su futuro y era libre para decidir los hijos que quería tener y en qué momento. En suma, tenían el control de su propio cuerpo, lo que supone una liberación sexual de gran calado social. Ellas entonces pudieron planificar su vida, incorporarse al mundo del trabajo y a la sociedad en condiciones de mayor igualdad; plantearse proyectos personales, definir su futuro más allá de la maternidad. Esto cambió la relación con su propio cuerpo, así como la concepción de su sexualidad. La relación de pareja se ha ido transformando desde una relación de proveedor/madre-ama de casa hacia una relación de mayor igualdad y compañerismo. Debido por tanto al gran impacto transformador en nuestro sistema social, cultural y económico,

posiblemente el descubrimiento de la noretisterona sea una de las invenciones más significativas de los últimos 2.000 años.

## **14 Nuevas estrategias, conceptos y metodologías**

### **14.3 Química Computacional**

Identificar y desarrollar un nuevo agente terapéutico, donde converge la química con la biología puede ser, y es de hecho, una aventura incierta, compleja, larga y costosa. Históricamente, este viaje se ha basado en descubrimientos fortuitos o tradicionales; metodologías de prueba y error, que a menudo consumen décadas y recursos sustanciales sin un resultado garantizado.

El final del siglo XX presagió una época transformadora para este campo. con la introducción del diseño de fármacos asistido por computadora (CADD, "*Computer Aided Drug Design*"), que combina las intrincadas complejidades de los sistemas biológicos con el poder predictivo de los algoritmos computacionales y el desarrollo de bases de datos seleccionadas con datos químicos y biológicos.

El principio central que sustenta CADD es la utilización de algoritmos informáticos basados en sistemas químicos y de datos biológicos para simular y predecir cómo interactuará una molécula de fármaco con su objetivo biológico; generalmente una proteína o también una secuencia de ADN.

Esto abarca desde comprender la estructura molecular del objetivo del fármaco hasta predecir cómo actuará y predecir los efectos farmacológicos y los posibles efectos secundarios.

El nacimiento de CADD se vio facilitado por dos avances cruciales: el floreciente campo de la biología estructural, que reveló las arquitecturas tridimensionales de las biomoléculas, y el crecimiento exponencial del poder computacional, que hizo factible realizar simulaciones complejas en períodos de tiempo relativamente más cortos.

Una de las primeras y más celebradas aplicaciones de CADD fue la del diseño del fármaco antigripal Zanamivir. Este proceso mostró el potencial de este enfoque para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco. En esencia, CADD se subdivide en dos categorías principales: diseño de fármacos basado en estructura (SBDD) y diseño de fármacos basado en ligandos (LBDD). El uso del enfoque SBDD requiere del conocimiento de la estructura tridimensional del objetivo biológico, y tiene como misión la de comprender cómo los medicamentos potenciales pueden adaptarse e interactuar con él. Por el contrario, LBDD no requiere conocimiento de la estructura del objetivo biológico, sino que se centra en moléculas de fármacos conocidas y sus perfiles farmacológicos para diseñar nuevos candidatos a fármacos por farmacóforoanalogía.

El auge de CADD es sinónimo de cambio de paradigma en el descubrimiento de fármacos, donde el proceso ha pasado de ser en gran medida empírico a volverse más racional y objetivo. Sin embargo, como ocurre con cualquier metodología científica, CADD tiene desafíos. Mientras predecir el comportamiento de sistemas biológicos basándose únicamente en simulaciones por computadora es interesante, es importante reconocer



los peligros inherentes. Por ejemplo, consideremos el hipotético escenario donde una simulación por computadora modela con precisión las interacciones bioquímicas entre un receptor y su objetivo. Si la simulación carece de elementos y datos cruciales del mundo real, datos sobre factores ambientales externos o respuestas biológicas inesperadas, las predicciones pueden desviarse significativamente de los resultados reales. Estos modelos, aunque sofisticados, siempre requieren de validación experimental para confirmar sus predicciones.

En conclusión, CADD significa la combinación armoniosa de biología y tecnología, con el objetivo de acelerar la obtención de medicamentos. Si bien ya ha logrado avances significativos en este campo, todavía todo su potencial está aún por realizarse.



Figura 19. Representación esquemática de la aplicabilidad de la modalidad de diseño de fármacos asistido por ordenador.

## 14.2 Técnicas y enfoques clave en CADD

### 14.2.1 Modelización Molecular

Abarca una amplia gama de técnicas computacionales utilizadas para modelizar o imitar el comportamiento de moléculas. Se trata de crear modelos tridimensionales de estructuras moleculares, a menudo de proteínas y ligandos. Métodos como las simulaciones de dinámica molecular

(MD) pueden pronosticar el comportamiento dependiente del tiempo de moléculas, capturando sus movimientos e interacciones a lo largo del tiempo a través de diversas herramientas informáticas.

### **14.2.2 Docking and virtual screening. Acoplamiento y cribado Virtual**

Las técnicas de docking (acoplamiento) implican predecir la orientación y posición de una molécula cuando interacciona con su proteína objetivo en el sitio de unión ("*binding site*"). Estima la fuerza (energía) de la interacción entre el fármaco y la proteína, lo cual es crucial en el diseño de fármacos.

Utilizando herramientas como AutoDock Vina, AutoDock GOLD, Glide, DOCK, Ligand-Fit y SwissDock, los investigadores pueden predecir afinidades y orientaciones de unión con precisión. La detección virtual, un enfoque complementario, implica examinando vastas librerías de compuestos o quimiotecas, la identificación de posibles candidatos a fármacos. Herramientas como DOCK, LigandFit y ChemBioServer facilitan este proceso, al evaluar interacciones e identificar compuestos con altas afinidades de unión.

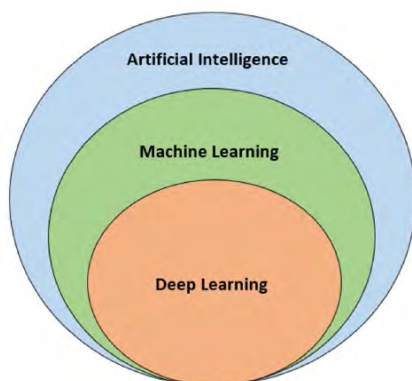
### **14.2.3 Integración del aprendizaje automático y de la inteligencia artificial en CADD.**

El Aprendizaje automático (ML) y la inteligencia artificial (AI), en los últimos años, se han posicionado a la vanguardia de las técnicas disponibles para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Estos métodos computacionales, cuya característica principal es la de la capacidad de toma de decisiones basadas en datos, han comenzado a influir significativamente en el ámbito del diseño de fármacos asistido por ordenador (CADD).

El aprendizaje automático (ML), un subconjunto de la IA, depende de algoritmos que pueden aprender de patrones de grandes conjuntos de datos sin ser programado explícitamente para tareas específicas. En el descubrimiento de fármacos, el aprendizaje automático está siendo fundamental para predecir propiedades moleculares, la comprensión de las interacciones fármaco-receptor (proteína) y la predicción de respuestas biológicas basadas en estructuras químicas.

Técnicas como el aprendizaje profundo, que utiliza redes neuronales imitando al cerebro humano, muestra un inmenso potencial para predecir resultados complejos relacionados con los medicamentos con notable precisión.



*Figura 20. Los conceptos de aprendizaje profundo y aprendizaje automático quedan englobados en el más amplio de inteligencia artificial.*

¿Qué papel puede jugar y juega el aprendizaje automático (ML) en CADD?

- Predecir las interacciones entre fármacos (*drug-drug interactions*). Uno de los desafíos en el descubrimiento de fármacos es comprender cómo un nuevo medicamento puede interactuar con otros medicamentos que podría estar tomando un paciente. Los algoritmos de aprendizaje automático pueden procesar grandes bases de datos de interacciones medicamentosas conocidas para predecir posibles combinaciones dañinas para nuevos compuestos.
- En el reposicionamiento de fármacos. La reutilización de medicamentos implica encontrar nuevas aplicaciones terapéuticas para los medicamentos existentes. Al analizar grandes conjuntos de datos, el aprendizaje automático puede identificar posibles nuevas dianas terapéuticas para

medicamentos ya existentes, ahorrando así tiempo y costes asociados con los métodos tradicionales de descubrimiento de fármacos.

- Redes generativas adversarias (*Generative Adversarial Network, GAN*) en el diseño de fármacos. Las GAN son una forma de IA donde se entrenan dos redes neuronales (un generador y un discriminador) en conjunto. El generador crea estructuras moleculares mientras el discriminador las evalúa. Con el tiempo, el generador se vuelve experto en crear moléculas factibles y potencialmente bioactivas. Estructuras que pueden sintetizarse y probarse en el laboratorio.
- Toxicología predictiva: una de las principales razones por las que los candidatos a fármacos fracasan en los ensayos clínicos es una toxicidad imprevista. Los modelos de aprendizaje automático pueden ayudar a predecir posibles efectos adversos mediante el análisis de datos históricos sobre toxicidades inducidas por fármacos, filtrando así compuestos potencialmente tóxicos en una fase temprana en el proceso de descubrimiento. Además, utilizando descriptores como peso molecular, lipofiliidad y propiedades electrónicas, los modelos QSAR predicen efectos toxicológicos correlacionando la estructura de una molécula con su toxicidad potencial. Descriptores adicionales, como solubilidad, estabilidad metabólica e identificación de toxocóforos, proporcionan información facilitando la identificación temprana de alertas y la priorización de compuestos para pruebas experimentales en toxicología.

La integración de AI y ML en CADD significa mucho más que la simple adopción de nuevas tecnologías. Representa un cambio de paradigma con respecto a la investigación tradicional. Pasamos de trabajar basándonos en hipótesis a trabajar hacia el descubrimiento basado en datos, aprovechando el poder del “*big data*” y la destreza computacional para facilitar la toma de decisiones en cada paso del descubrimiento de fármacos.

Sin embargo, aunque estas tecnologías prometen una revolución en el descubrimiento de fármacos, los desafíos persisten. Cuestiones como la calidad de los datos, la interpretabilidad de los modelos de IA y la necesidad de validación experimental continúan siendo áreas de atención en esta integración.

En esencia, la sinergia de ML, AI y CADD promete sentar las bases para una nueva era en el descubrimiento de fármacos. Una era caracterizada por un aumento en la eficiencia, costos reducidos y una entrega rápida de terapias efectivas a los pacientes que las necesitan. Abre las puertas definitivamente a la medicina personalizada.

### **14.3 Reposicionamiento de Fármacos**

Es una estrategia basada en la poli farmacología cuyo objetivo en este caso es generar valor adicional a partir de fármacos para su uso en otras indicaciones médicas diferentes de aquellas para las cuales fueron inicialmente diseñadas.

Esta estrategia presenta ventajas significativas sobre el descubrimiento de nuevas moléculas:

- Son moléculas cuyas síntesis y proceso de manufactura están ya establecidos
- Los estudios de seguridad, toxicidad y propiedades farmacocinéticas están ya realizados y son conocidas.

Por tanto, el reposicionamiento de fármacos ya existentes, o de moléculas que alcanzaron fase-II o fase -III para una indicación determinada, constituye una estrategia atractiva en tanto en cuanto reduciría notablemente los ciclos de tiempo y los costes necesarios para su desarrollo en otra indicación médica.

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de herramientas tales como AI y ML están demostrando ser de gran utilidad en esta estrategia.

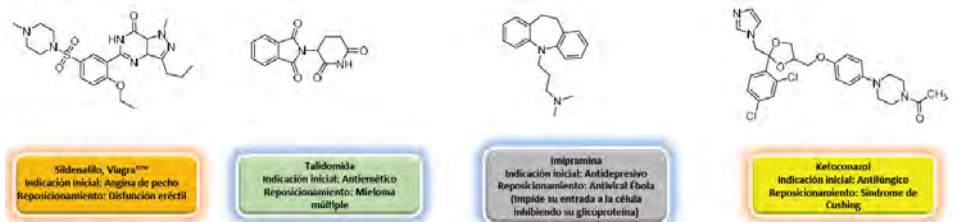


Figura 21. Ejemplos de moléculas reposicionadas con éxito.

#### 14.4 Degradación de Proteínas. Protacs

En los últimos años, ha emergido con fuerza un nuevo concepto en química médica que promete ser una herramienta especialmente útil, sobre todo en el área de oncología no sólo modulando la proteína desregulada causante de ese cáncer específico, sino degradándola. Esencialmente, no sólo persigue la modulación de proteínas desreguladas causantes del tumor,



sino de su destrucción y por tanto la curación mediante su eliminación.... Si ello es posible.

Este nuevo concepto consiste en el diseño y síntesis de quimeras dirigidas a la proteólisis. En lengua inglesa: PROTACs [Proteolysis Targeting Chimeras].

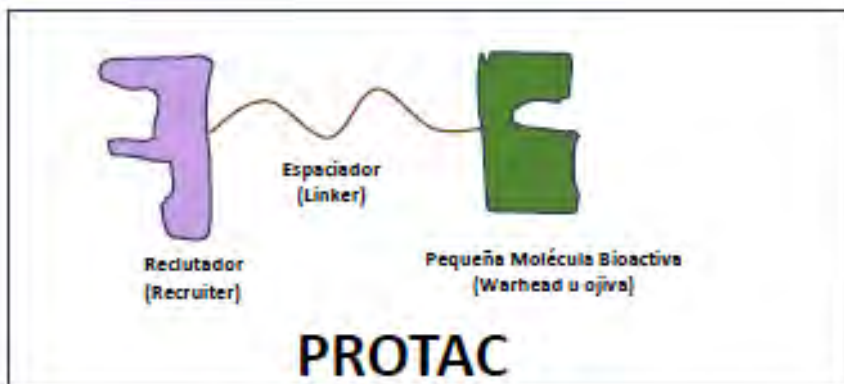
En la mitología clásica, una quimera se describía como un monstruo híbrido imaginario que vomitaba llamas y tenía cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón que aterrorizaba a las poblaciones engullendo animales, y hasta rebaños enteros. Figura 22.



*Figura 22. Representación de una quimera. Una bestia mitológica híbrida.*

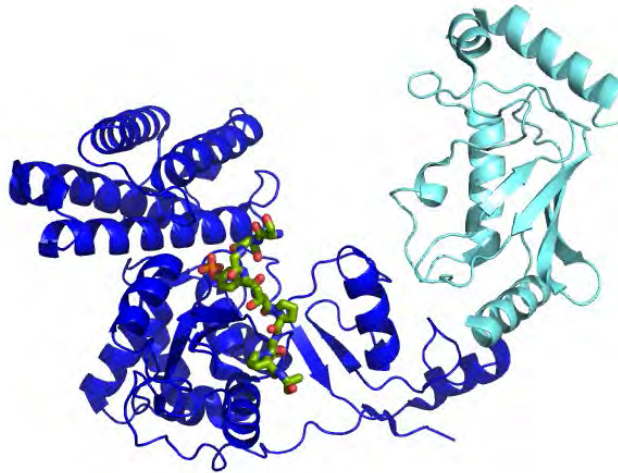
Se trata de diseñar, sintetizar y utilizar con fines terapéuticos pequeñas moléculas híbridas, hetero bifuncionales con tres elementos:

- Un ligando conocido, selectivo y potente que interaccione con la proteína objetivo de interés y a la que se quiere degradar o destruir. **Warhead (ojiva) o agente citotóxico**
- Un segundo ligando que interaccione con la proteína específica ubiquitina ligasa E3. **Reclutador o Recruiter**
- Un espaciador bifuncionalizado que una y conjugue ambos ligandos. **Linker o espaciador.**



*Figura 22. Representación esquemática de un PROTAC y los elementos que la componen.*

Esta estrategia PROTAC, consiste en hacer uso de una enzima, que de forma natural se encuentra en nuestro organismo. La ubiquitina ligasa E3. Figura 23.



*Figura 23. Estructura de la E3 ubiquitina ligasa (PDB: 4A4C)*

El proceso/concepto consiste en lo siguiente:

- La E3 es una proteína que recluta a otra enzima la E2.
- A su vez, la E2, que es una enzima conjugada con ubiquitina y que cataliza de forma natural la transferencia de la ubiquitina a otras proteínas o sustratos.
- La ubiquitina (que se encuentra en la mayor parte de las células eucarióticas; ubicuidad, de ahí su nombre) marca al sustrato para que el proteosoma proceda a la degradación de la proteína sustrato.
- El Proteosoma es un complejo de proteínas (proteasas) presentes en nuestro organismo de forma natural cuya función es la de degradar proteínas que ya no son necesarias

o son defectuosas. Constituye un mecanismo natural de limpieza de aquellas proteínas defectuosas o inservibles.

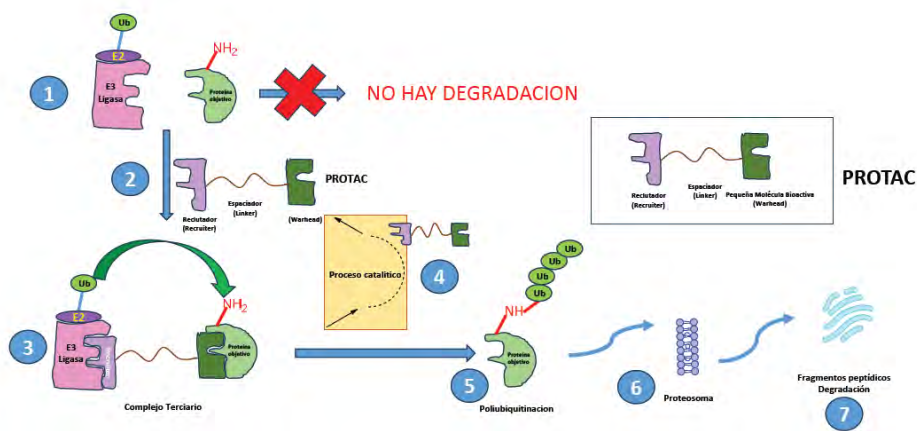


Figura 24. Proceso de degradación de nuestra proteína objetivo mediada por un PROTAC.

Así, según se muestra en la figura 24:

1. Cuando confrontamos el complejo E3/E2/Ub con nuestra proteína objetivo, nada sucede y por supuesto no hay degradación de la proteína objetivo.
2. Cuando introducimos nuestro PROTAC (molécula híbrida o quimera), por una parte la parte del reclutador se “enlaza” a la proteína E3 y la parte de “warhead” u Ojiva se “enlaza” a la proteína de interés; nuestro objetivo biológico. Warhead y reclutador forman parte de la misma molécula a través del espaciador o linker.

3. Se forma el llamado complejo ternario y comienza un proceso de transferencia de unidades de ubiquitina desde el complejo E3/E2 hacia nuestra proteína objetivo. Nuestro objetivo biológico.
4. Este proceso es un proceso catalítico.
5. Por una parte, nuestra proteína objetivo sufre un proceso de poliubiquitinación y el protac se desprende del complejo ternario ya que es un proceso catalítico e inicia un nuevo ciclo.
6. La ubiquitina presente ahora en nuestra proteína de interés, llama al proteosoma, y este con su carga de proteasas degrada la proteína objetivo en fragmentos peptídicos que son excretados posteriormente. Figura 24.

De esta manera, aplicando este concepto, no solo modulamos una proteína desregulada y que provoca la enfermedad, sino que la destruimos completamente, por lo tanto, podría suponer una “cura definitiva”, lo que constituye una promesa muy atractiva frente a enfermedades como el cáncer.

En la actualidad ya existen varios compuestos tipo PROTAC en diferentes fases de ensayos clínicos en humanos. Figura 25.

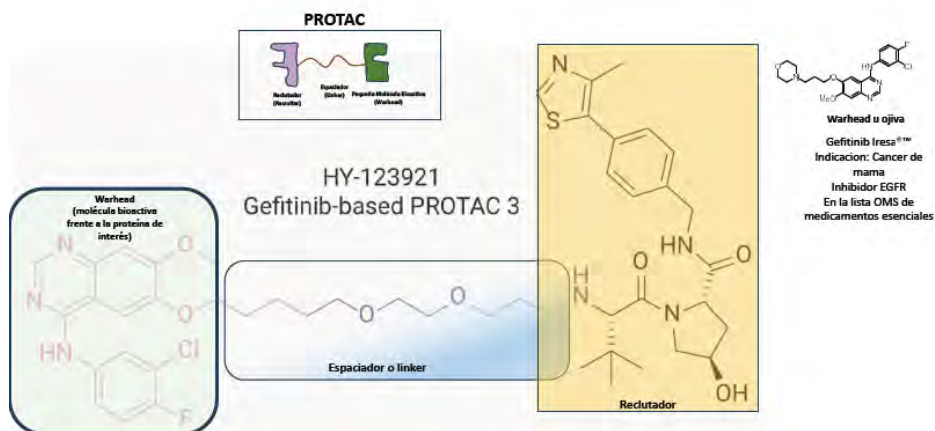


Figura 25. Ejemplo de PROTAC en ensayos clínicos frente al cáncer de mama.

## 14.5 Conjugados anticuerpo-fármaco

El sistema inmunológico humano es un sistema extraordinario y tan perfectamente orquestado en el cuerpo humano, que cada vez que un elemento extraño (xenobiótico) se introduce en nuestro organismo, las células del sistema inmunológico comienzan a actuar, iniciando operaciones sobre los elementos extraños para destruirlos dentro del cuerpo. Siempre que existe alguna amenaza por parte del elemento extraño que no forma parte del cuerpo, a éste se le considera un antígeno, y las sustancias que ayudan a destruir el antígeno se conocen como anticuerpos.

Un anticuerpo monoclonal es un tipo de anticuerpo que puede actuar contra un **solo** tipo de antígeno. Por eso se le llama anticuerpo monoclonal. Estos anticuerpos pueden elaborarse en los laboratorios.

Medicamentos basados en anticuerpos ya están disponibles en el mercado. Los llamados "*Biológicos.*"

La estructura del anticuerpo monoclonal tiene forma de "Y". Está compuesto íntegramente de proteínas. Hay dos tipos de cadenas proteicas presentes: Las cadenas ligeras (L) y las cadenas pesadas (H). A su vez éstas se dividen entre zonas constantes y zonas variables. Las zonas variables son específicas para cada antígeno y son las zonas donde se produce la unión con el antígeno. De las cadenas proteicas, las pesadas entre sí y las cadenas L-H están unidas a través de puentes de disulfuro (Cistinas). *Figuras 26 y 27.*

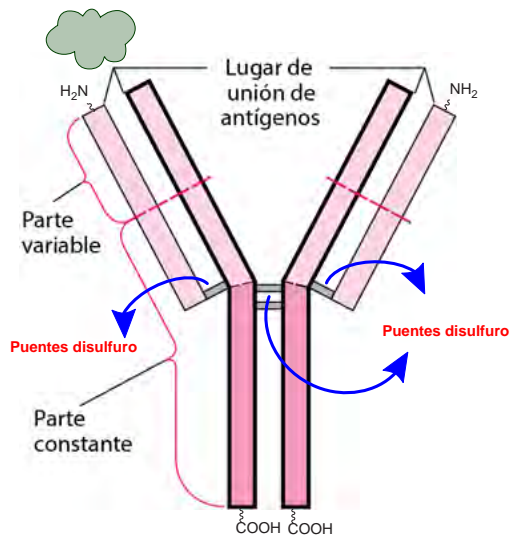
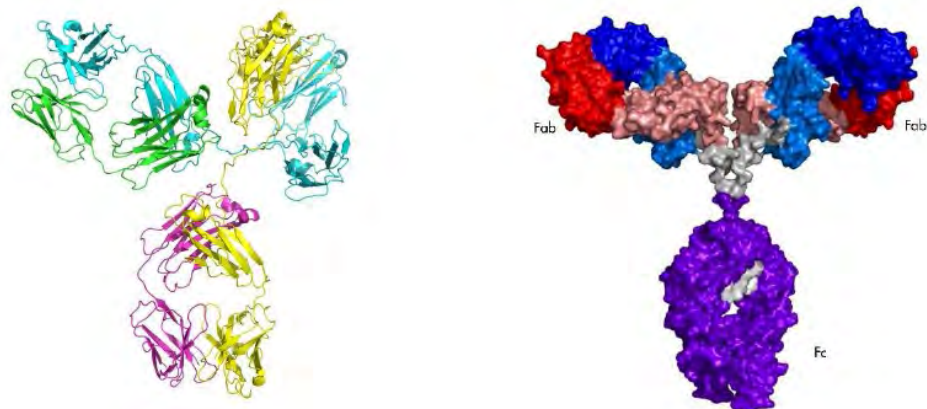


Figura 26. Esquema de un anticuerpo monoclonal.



*Figura 27. Estructura de un anticuerpo monoclonal obtenida partir de difracción de rayos-X.*

Los conjugados anticuerpo-fármaco (*“Antibody Drug Conjugates”* ADC) son una familia de agentes terapéuticos diseñados para combatir el cáncer. El desarrollo de ADC’s es un campo de investigación reciente pero que está en rápida expansión.

En esencia un conjugado anticuerpo-fármaco consta de los siguientes elementos:

- Anticuerpo monoclonal
- Agente citotóxico o *“pay-load”*
- Linker o espaciador

#### **14.5.1 Anticuerpos Monoclonales**

El componente anticuerpo de los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC’s) desempeña una función dual: Por una parte, ser el agente

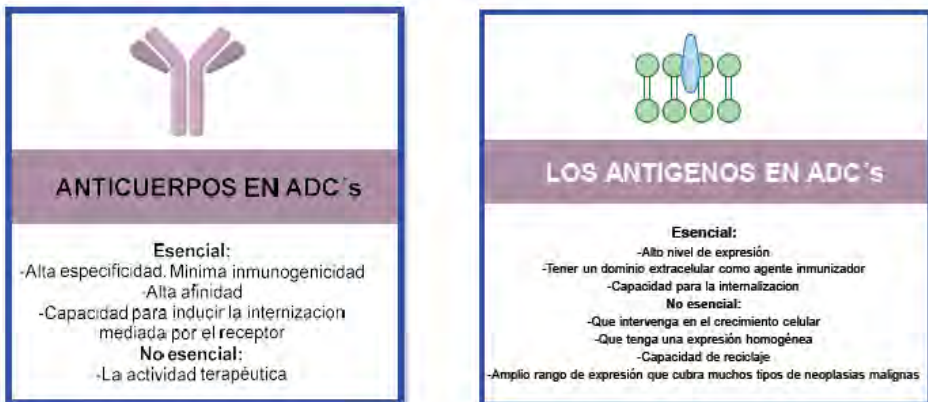


transportador y por otra, además, el más importante, el de ser el agente de focalización (especificidad).

La alta especificidad de focalización y la mínima inmunogenicidad son características esenciales del componente anticuerpo en los ADC's.

Estas características previenen reacciones cruzadas de anticuerpos a otros antígenos, evitando así tanto la toxicidad como la eliminación/eliminación del ADC antes de llegar a la célula tumoral.

La alta afinidad de los anticuerpos por una absorción eficiente en las células diana es otro factor importante en el diseño de ADC's. En general, una afinidad de unión inferior a 10 nM ( $K_d < 10 \text{ nM}$ ) es comúnmente necesario para el que el componente anticuerpo y en consecuencia un ADC sea efectivo. *Figura 28*



*Figura 28. Características esenciales y no esenciales de un anticuerpo monoclonal y de un antígeno.*


### 14.5.2 Agente citotóxico o “*pay-load*”

Debido a su estructura, anticuerpo monoclonal en el ADC es incapaz de llevar una gran cantidad de carga útil citotóxica. El agente citotóxico insertado en el anticuerpo monoclonal generado debe por tanto ser altamente tóxico para erradicar la mayoría de las células tumorales incluso con un mínimo de entrega de carga útil.

La tasa de absorción de un anticuerpo monoclonal por parte de las células tumorales oscila aproximadamente entre el 0.003-0.08% de la dosis inyectada por gramo en un tumor. Además, la baja expresión y escasa actividad interiorizadora de los antígenos asociados a tumores pueden generar un ADC ineficaz por su bajo nivel de entrega del agente citotóxico a las células diana del tumor.

Por lo tanto, los ADC´s equipados con una carga útil altamente citotóxica son imprescindibles, porque deben mostrar efecto terapéutico aun en muy bajas concentraciones. El agente citotóxico debe de exhibir una IC50 <10nM.

Pero quizá el problema más importante para disponer de un ADC eficaz sea la del hallazgo de agentes citotóxicos que además presenten un bajo potencial inmunogénico en el cuerpo. *Figura 29.*



**LOS ANTIGENOS CITOTOXICOS O PAY-LOADS**

**Esencial:**

- El pay-load ha de ser super-tóxico
- Ha de tener una baja inmunogenicidad

-Han de ser estables durante su preparación, almacenaje y circulación

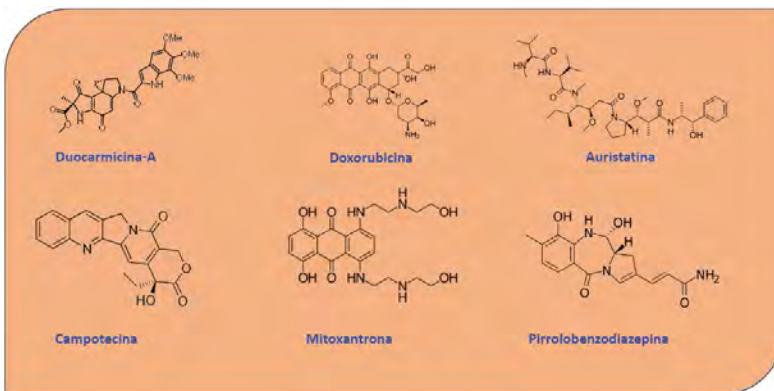
- Susceptible de ser modificados químicamente

**No esencial:**

- No es esencial que sean efectivos en células iniciadoras de tumores
- No es necesario identificar todos los metabolitos
- Solubilidad acuosa

*Figura 29. Características esenciales y no esenciales del agente citotóxico*

No obstante, dentro de nuestro arsenal de moléculas citotóxicas disponibles, se han encontrado algunas, de origen natural, que cumplen con los requisitos necesarios. Figura 30.



*Figura 30. Algunos agentes citotóxicos o "pay-loads" usados frecuentemente en la preparación de ADC's*

Además, nuestra molécula citotóxica o “*pay-load*” seleccionada debe contener un grupo funcional adecuado para permitir, a través de un espaciador o linker bifuncional, su unión al componente del anticuerpo del ADC.

### 14.5.3 Linker o espaciador

Uno de los campos de investigación más dinámicos en la síntesis de ADC's. es el diseño de los espaciadores o “*linkers*” para la conjugación del anticuerpo con la carga útil citotóxica, ya que juega un gran papel en el equilibrio entre la eficacia terapéutica del ADC y toxicidad.

La homogeneidad y estabilidad del enlace entre anticuerpo y el espaciador portando la carga citotóxica son parámetros muy importantes que deben ser considerados en la conjugación.

Los anticuerpos monoclonales disponen en sus cadenas peptídicas de cadenas laterales de lisina con grupos  $-NH_2$  disponibles que pueden ser manipuladas químicamente.

Teóricamente, la vinculación de cargas útiles citotóxicas a los residuos de lisina (unos 40 aproximadamente), expuestos en la superficie del anticuerpo monoclonal se produce tanto en las cadenas H como en las cadenas L. La experiencia adquirida través de estudios de espectrometría de masas (ESI-TOFMS), muestra que en general se produce una carga útil citotóxica de 0 a 8 enlaces por anticuerpo y una heterogeneidad de aproximadamente una entre varios millones de especies diferentes de ADC's.

También para conjugar el anticuerpo monoclonal con el espaciador y la carga citotóxica puede realizarse a través del grupo tiol -SH.

Los grupos tiol (-SH) se obtienen después de la reducción de cuatro disulfuros intercatenarios dando como resultado ocho grupos -SH expuestos. La vinculación de fármacos por anticuerpo puede variar de cero a 8 moléculas, generando una población heterogénea de ADC (Más de cien especies diferentes de ADC's).

La baja estabilidad y propiedades de seguridad de productos farmacéuticos con contenidos heterogéneos, son complejos para poder predecirlos con precisión en términos de eficacia o ventana terapéutica. Esto es una grave limitación. Por lo tanto, la mejora de métodos de conjugación para lograr ADC's homogéneos es crucial.

Para superar esta limitación, se han desarrollado y se siguen desarrollando métodos de conjugación usando técnicas de ingeniería proteica, en los que un número conocido de cargas citotóxicas son constantemente conjugadas a sitios definidos en de los anticuerpos monoclonales. Se llevan a cabo sustituciones por cisteínas en posiciones definidas de las cadenas ligeras y pesadas que proporcionan grupos -SH reactivos y que no perturban el plegamiento y ensamblaje de las inmunoglobulinas ni alteran la unión al antígeno<sup>4</sup>. *Figura 31.*

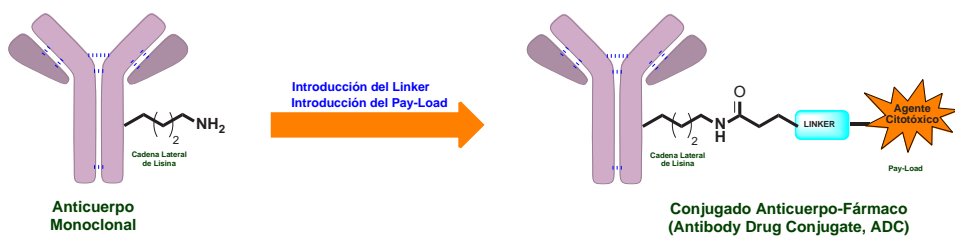
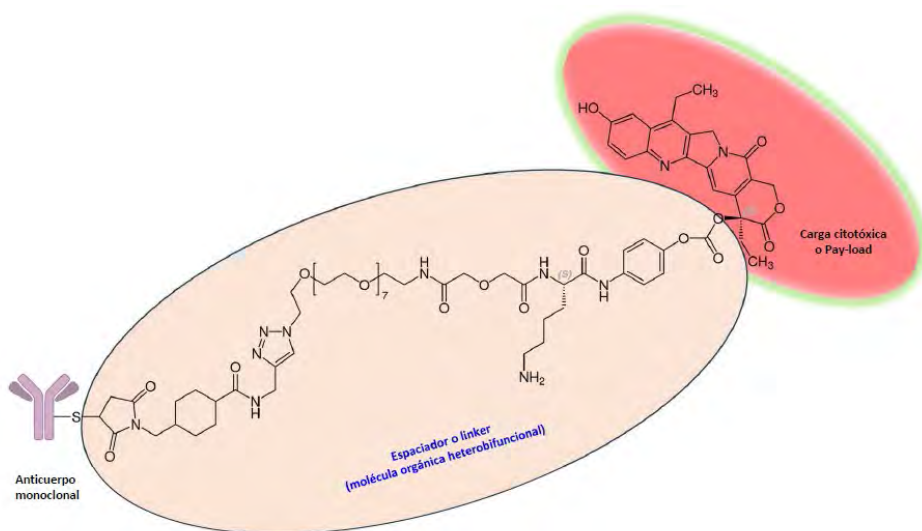


Figura 31. Esquema de construcción de un conjugado fármaco-anticuerpo.

En la actualidad hay más de 80 ADC's actualmente en desarrollo clínico y once ADC (nueve que contienen cargas útiles de moléculas pequeñas y dos con toxinas biológicas) aprobados para su uso por la FDA.

En comparación con las tradicionales pequeñas moléculas orgánicas, los ADC pueden ofrecer una mayor selectividad y orientación frente a las células cancerosas junto con efectos secundarios tóxicos reducidos, convirtiéndolos en una perspectiva atractiva en el campo de la oncología.



*Figura 32. Estructura del conjugado fármaco-anticuerpo (ADC) **Sacituzumab govitecan. Aprobado por la FDA en 2023. Indicaciones terapéuticas:** En monoterapia para: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.*

## **15 Moléculas que cambiarán el Mundo.**

### **15.1 Senescencia celular, Las parcas, la proteína Kloto (Klothos) y un nuevo paradigma: Los Senolíticos.**

En el ámbito de la biología, **la senescencia celular** es un proceso natural que abarca el proceso de envejecimiento de las células hasta que dejan de dividirse, pero no mueren. Responden generalmente a daños y agresiones celulares desencadenando el proceso de senescencia. Con el tiempo las células envejecidas o senescentes se acumulan en los tejidos del cuerpo. Estas células permanecen en un estado latente o “Zombie” y liberan sustancias dañinas que producen inflamación y lesiones en las células vecinas. La senescencia celular constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada o apoptosis. Ambos mecanismos poseen características en común, sin embargo, mientras la apoptosis mata y elimina a las células potencialmente cancerígenas, la senescencia detiene irreversiblemente su crecimiento, construyendo barreras que las células deben vencer para progresar hacia la malignidad. Su acción es de vital importancia para suprimir la formación de células cancerosas.

La senescencia celular está por tanto asociada a los procesos de supresión y promoción de tumores simultáneamente, al igual que en el

envejecimiento y simultáneamente en la reparación de tejidos, roles que son diametralmente opuestos.

Cuando las células senescentes se acumulan alrededor de órganos vitales, éstas segregan citoquinas que dañan los tejidos y órganos, y se han relacionado con el establecimiento de varias patologías asociadas al envejecimiento que incluso también podrían desembocar en un cáncer.

Lo normal es que las células senescentes se “suiciden” al cabo de un tiempo por medio de la apoptosis y/o que el sistema inmunitario las elimine. La eliminación de células senescentes, que es un proceso natural de “limpieza” y que sirve para regenerar nuestros tejidos y mantener los órganos en forma óptima, con el paso del tiempo, este proceso natural se va ralentizando tornándose más ineficaz, provocando la acumulación de células senescentes alrededor de órganos fundamentales y provocando patologías asociadas al envejecimiento, incluyendo el cáncer.

En la mitología clásica, la diosa Temis (*Themis*, que significa “ley de la naturaleza”) no era el único apoyo que secundaba a Zeus en el gobierno del mundo universal. Sus tres hijas, las Moiras o Parcas, ayudaban también a su madre en la tarea de mantener a los hombres en el respeto al orden y a la ley divina. Habitaban un palacio de bronce, en cuyos muros solían inscribir los destinos humanos y trazaban la ruta que debía seguir el movimiento que arrastra a los astros. Nada podía borrar lo que ellas escribían.

En múltiples representaciones, estas tres diosas, las parcas, sentadas en tronos deslumbrantes, hilaban también los días de los mortales y fijaban sus destinos. La más joven, **Kloto**, tenía la rueda e hilaba. **Láquesis**, giraba el huso y devanaba la suerte concerniente a cada hombre y **Atropos**,



cortaba con tijeras el hilo, que medía la longitud de la vida que irrevocablemente fijaba el momento de la muerte.

Para decretar el destino y otorgar a los hombres, acatando las órdenes de Zeus naturalmente, los bienes y males que en vida habían de hallar en la tierra, las Parcas hilaban, se decía, lana blanca entreverada de hilos de oro para indicar los días dichosos, y lana negra para designar los días infaustos.



*Figura 32. Representación pictórica de las parcas: Kloto, Láquesis y Átropos*

El envejecimiento es un gran factor de riesgo para numerosas patologías humanas (cardiovascular, musculoesquelético, metabólico, neurodegenerativo y varias otras enfermedades malignas).

Si bien, nuestra comprensión de los procesos de envejecimiento está todavía lejos de ser profundos, recientes avances han mostrado que atacando procesos clave que se dan durante el proceso de envejecimiento, se pueden retrasar, prevenir o aliviar enfermedades asociadas al envejecimiento.

Recientemente se ha observado, que la eliminación de las células senescentes que se acumulan sobre los tejidos y órganos disminuye las afectaciones relacionadas con el envejecimiento y mejora la calidad y la esperanza de vida en modelos de experimentación animal.

Estos descubrimientos han generado en la comunidad científica un gran interés de búsqueda para encontrar fármacos o moléculas que eliminen de manera selectiva a las células senescentes y que puedan ser usados en humanos sin generar efectos secundarios. A estas moléculas se les conoce como **SENOLÍTICOS**. Una nueva área de investigación que ha despertado notable interés y que está en franca expansión.

Por otra parte, el gen  $\alpha$ -kloto (nombrado así en honor a la parca kloto) se descubrió como gen antienvjecimiento en 1997. Pronto se demostró que en aquellos ratones manipulados genéticamente donde se suprimía la presencia de este gen, los ratones morían prematuramente después de 8-9 semanas y mostraban claros signos de envejecimiento prematuro: arteriosclerosis, osteoporosis, enfisema, infertilidad, atrofia de la piel...

Por otra parte, experimentos en ratones transgénicos con sobreexpresión del gen  $\alpha$ -kloto produjo de media una extensión en la esperanza de vida del 30% comparando con un ratón normal.

Posteriores estudios han podido establecer relaciones directas entre las deficiencias o mutaciones del gen  $\alpha$ -kloto con la patogénesis de enfermedades relacionadas con el envejecimiento como enfermedades cardiovasculares, renales, musculoesqueléticas, neurodegenerativas y en diferentes tipos de cánceres (páncreas, mama, colorrectal...).

El gen  $\alpha$ -kloto codifica la proteína kloto fundamentalmente en el riñón y en el cerebro. La proteína kloto es una proteína de transmembrana de 1012 amino ácidos y que cuando se libera al torrente sanguíneo ejerce como una hormona peptídica actuando en los órganos donde sea requerida como agente antienvjecimiento actuando sobre las células senescentes.

Estas y otras muchas evidencias han posicionado a la proteína kloto como un potencial objetivo biológico antienvjecimiento y ya se ha comenzado a detectar moléculas senolíticas a partir de cribados o evaluaciones biológicas de moléculas principalmente de origen natural pero también algunas sintéticas.

Ya se tienen claras evidencias científicas<sup>5</sup> de que cuando los niveles de  $\alpha$ -Kloto disminuyen, se acumulan células senescentes con el efecto de provocar procesos relacionados con el envejecimiento en ratones y en humanos. En ratones, con niveles de  $\alpha$ -Kloto-deficientes, los ratones exhiben fenotipos similares al envejecimiento acelerado.

Asimismo, La acumulación de células senescentes reduce la expresión de la proteína  $\alpha$ -kloto en células no-senescentes<sup>5</sup> que a su vez está asociada a la disfunción en múltiples órganos relacionados con la edad. Por el contrario, la eliminación de células senescentes aumenta la concentración de la proteína  $\alpha$ -Kloto aumentando la esperanza de vida en modelos animales, retrasando o previniendo la aparición de muchos procesos patológicos relacionados con el envejecimiento.

En definitiva, la senescencia celular y la proteína  $\alpha$ -kloto están inversamente relacionados y relacionadas causalmente con la génesis y progresión de enfermedades relacionadas con la edad.

En la actualidad un enfoque terapéutico particularmente activo consistiría en la eliminación de células senescentes mediante focalización genética o fármacos dirigidos a células senescentes (senolíticos) que incrementarían los niveles de  $\alpha$ -kloto (que actuaría como agente geroprotector). Asimismo, la  $\alpha$ -kloto también puede ser un biomarcador útil para medir la carga de células senescentes o para medir la actividad de fármacos senolíticos en ensayos clínicos.

En modelos preclínicos, los senolíticos retrasan, previenen o alivian la fragilidad, el cáncer y los trastornos cardiovasculares, neuropsiquiátricos, hepáticos, renales, musculoesqueléticos, pulmonares, oculares, hematológicos, metabólicos y cutáneos, así como las complicaciones del trasplante de órganos, la radiación y el tratamiento del cáncer.

En la actualidad se están llevado a cabo varios estudios clínicos con pequeñas moléculas bien sean de origen natural o bien de origen puramente

sintético<sup>6</sup> como senolíticos eficaces en un buen número de enfermedades de diversa índole pero relacionadas con los procesos de envejecimiento.<sup>7</sup>

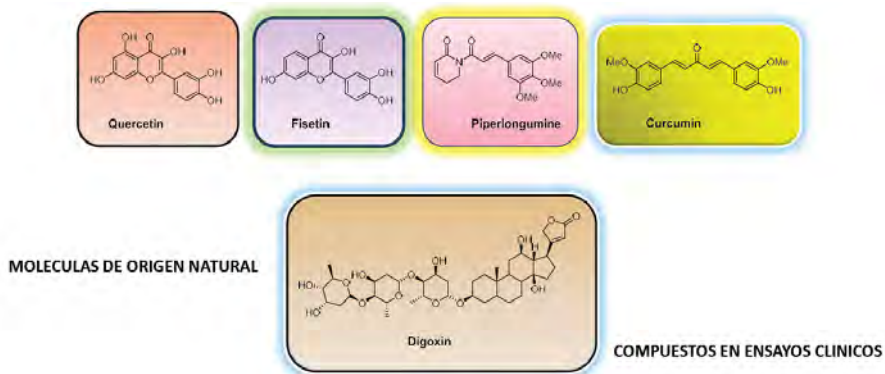


Figura 33. Moléculas de origen natural actualmente en ensayos clínicos como senolíticos eficaces

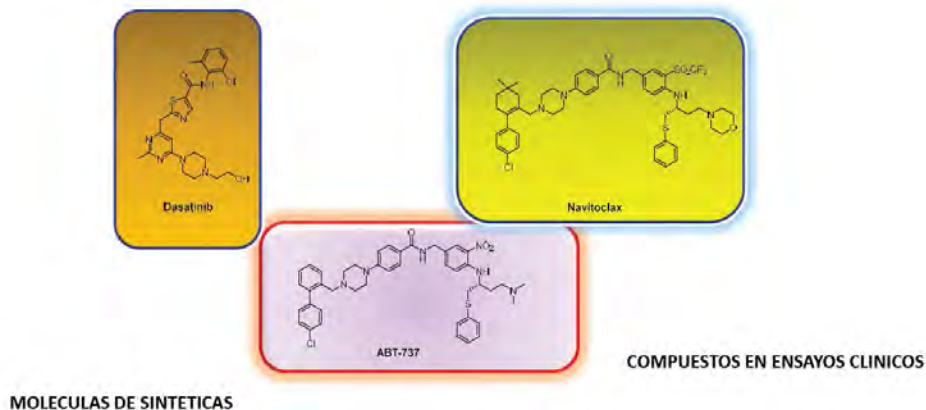


Figura 34. Moléculas sintéticas actualmente en ensayos clínicos como senolíticos eficaces.

Dado que la eliminación de las células senescentes con fármacos senolíticos es un paradigma terapéutico completamente nuevo, se necesita una estrategia novedosa para trasladar los senolíticos en intervenciones para humanos. En particular, deben abordarse las cuestiones éticas de riesgo/beneficio, ya que aún se desconocen en detalle los potenciales efectos secundarios a corto y medio plazo producidos. Las situaciones en las que los fármacos senolíticos entran en los primeros ensayos clínicos deberían ser, idealmente, graves y aquellas para las que los tratamientos actualmente disponibles son ineficaces como la fibrosis pulmonar idiopática, las complicaciones de una enfermedad avanzada como la diabetes, insuficiencia cardíaca diastólica, osteoporosis avanzada, demencias o COVID-19.

Los datos preliminares de estos ensayos clínicos con senolíticos de primera generación como los mostrados anteriormente, aunque todavía muy tempranos y no fácilmente interpretables aún en su totalidad, parecen ser prometedores.

Es muy posible que alguno o algunos de estos compuestos puedan ser, con el devenir de los años, nuevas moléculas o inspirar otras que cambiarán de nuevo el mundo ya que sin duda estos descubrimientos, cada vez más próximos, provocarán un tremendo y nuevo impacto en la sociedad, en nuestro modo de vida futuro y en nuestra mentalidad y expectativas. En cualquier caso, Ítaca nos brindará un nuevo y hermoso viaje.

Permítanme terminar agradeciendo a mis profesores, mentores, colegas y colaboradores pasados, presentes y futuros por haberme acompañado en este, nuestro viaje, nuestra Ítaca. Sin estos argonautas nada hubiera sido posible.

Gracias a todos ustedes por su amable atención

He dicho.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kathryn Tunyasuvunakool, J. A., Zachary Wu, Tim Green, Michal Zielinski, Augustin Židek, Alex Bridgland, Andrew Cowie, Clemens Meyer, Agata Laydon, Sameer Velankar, Gerard J. Kleywegt, Alex Bateman, Richard Evans, Alexander Pritzel, Michael Figurnov, Olaf Ronneberger, Russ Bates, Simon A. A. Kohl, Anna Potapenko, Andrew J. Ballard, Bernardino Romera-Paredes, Stanislav Nikolov, Rishub Jain, Ellen Clancy, David Reiman, Stig Petersen, Andrew W. Senior, Koray Kavukcuoglu, Ewan Birney, Pushmeet Kohli, John Jumper, Demis Hassabis. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature* **2021**, 596, 590-596.
- (2) Ken A. Dill, S. B. O., M. Scott Shell, Thomas R. Weikl. The Protein Folding Problem. *Annu Rev Biophys.* 2008 June 9; 37: 289–316. **2008**, 37, 289-316. Wei Chen, 2 Xuesong Liu, 3 Sanyin Zhang, 1,2 and Shilin Chen 1,2. Artificial intelligence for drug discovery: Resources, methods, and applications. *Molecular Therapy: Nucleic Acids* **2023**, 31, 691-702.
- (3) Jr., W. Y. A. D. M. Computer-Aided Drug Design Methods. *Methods Mol Biol.* **2017**, 1520, 85–106.
- (4) Jagath R Junutula, H. R., Suzanna Clark, Sunil Bhakta, Douglas D Leipold, Sylvia Weir,; Yvonne Chen, M. S., Siao Ping Tsai, Mark S Dennis, Yanmei Lu, Y Gloria Meng,; Carl Ng, J. Y., Chien C Lee, Eileen Duenas, Jeffrey Gorrell, Viswanatham Katta, Amy Kim,; Kevin McDorman, K. F., Rayna Venook, Sarajane Ross, Susan D Spencer, Wai Lee Wong,; Henry B Lowman, R. V., Mark X Sliwkowski, Richard H Scheller, Paul Polakis, William Mallet. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index. *Nature Biotechnology* **2008**, 26 (8), 925-932.
- (5) Yi Zhu, Larissa G.P. Langhi Prata, E. O. W. G., Jair Machado Espindola Netto, Tamar Pirtskhalava, Nino Giorgadze, U. T., Christina L. Inman, Kurt O. Johnson, Ailing Xue, Allyson K. Palmer, Tingjun Chen, Kalli Schaefer, J. N. J., Anoop M. Nambiar, Nicolas Musi, Stephen B. Kritchevsky, J. C., Sundeep Khosla, Diana Jurk, Marissa J. Schafer, Tamar Tchkonina, James L.



Kirkland. Orally-active, clinically-translatable senolytics restore  $\alpha$ -Klotho in mice and humans. *eBioMedicine* 2022;77:103912 **2022**, 77, 103912-103927.

(6) Bellinda Benhamú , M. M.-F., Henar Vázquez-Villa , María L. López-Rodríguez and; Ortega-Gutiérrez, S. New Trends in Aging Drug Discovery. *Biomedicines* **2022**, 10, 2006-2033.

(7) L. Kirkland, T. T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med* **2020**, 288, 518-536.



**Discurso de Contestación del Académico de  
Número**

**Ilmo. Sr. D. Alberto Tárraga Tomás**



Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia

Ilustrísimas Señoras Académicas

Ilustrísimos Señores Académicos,

Autoridades, señoras y señores, amigas y amigos

Me siento muy afortunado de haber sido designado, por el excelentísimo Sr. Presidente y Junta de Gobierno de esta Academia de Ciencias, para ocupar hoy esta tribuna, al objeto de pronunciar la "*laudatio*" y contestación al discurso del Dr. José Manuel Villalgorido Soto en su toma de posesión como "Académico Correspondiente" de esta institución. He de subrayar que estas obligaciones reglamentarias, más que un deber, son un honor para quien las recibe.

Por tanto, muchas gracias, Sr. Presidente, por haberme asignado este cometido, que me permitirá dar una visión de lo que representa el Dr. Villalgordo en el panorama científico y empresarial de esta Región, y destacar distintos aspectos de su figura: un verdadero ejemplo de fortaleza y coraje para superar adversidades al diseñar, construir y situarse al frente de una empresa cuya verdadera razón de ser es la I+D+i (Investigación, Desarrollo e Innovación), no sólo en el ámbito regional sino, también, nacional e internacional. Un verdadero legado para el futuro de esta Región.

El Dr. Villalgordo nació en Murcia y, entre 1978-1982, cursó sus estudios de Bachillerato en el "INB Francisco Salzillo" de Murcia. Posteriormente (1982-1987), realizó sus estudios de Licenciatura en Química en la Universidad de Murcia, en cuyo Departamento de Química Orgánica realizó su Tesis de Licenciatura. Sin embargo, su verdadera formación científica se inició y empezó a desarrollarse en Suiza, a donde se trasladó en 1988 para realizar una estancia predoctoral - dentro de la multinacional LA ROCHE, en Basilea - , y cuyo trabajo estuvo centrado en "Synthesis of macrocyclic peptides as DNA intercalating agents".

Inicia, así, un idilio con el país helvético donde, inmediatamente, se incorpora al Laboratorio del Profesor Heinz Heimgartner en la Universidad de Zurich para la realización de su Tesis Doctoral - "A new synthesis of 3-amino-2*H*-Azirines: Useful tolos in Heterocyclic and Peptide Chemnistry" -, financiada por la Swiss National Science Foundation que concluyó en 1992. Financiado por esta misma institución, prolongó su formación postdoctoral en el laboratorio del Prof. Heimgartner trabajando en el proyecto "Diazo transfer reactions using diphenyl phosphorazidate".

En abril de 1993, se incorpora - con una beca del Ministerio de Educación y Ciencia de España - al Grupo de Investigación del Prof. Claudio Palomo - en la Universidad del País Vasco (San Sebastián) - para trabajar en “Nuevos auxiliares quirales para uso en transformaciones asimétricas”.

En noviembre de 1994, ante la imposibilidad de incorporarse al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, como era su deseo, accede a la Universidad de Gerona, donde consigue una plaza de Profesor Titular de Universidad, creando su propio grupo de investigación. Una Universidad, la de Gerona, en formación - creada dos años antes, por la escisión del Colegio Universitario dependiente de la Universidad Autónoma de Barcelona - y con una Facultad de Ciencias muy embrionaria. Indudablemente, a años luz de la Universidad suiza en la que se había formado como investigador.

La actividad científica desarrollada en Suiza y España ha abarcado diferentes líneas de investigación centradas en: i) la síntesis de compuestos heterocíclicos sobre soportes sólidos; ii) en el diseño y síntesis de nuevos peptidomiméticos mediante química combinatoria; iii) en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la preparación de unidades estructurales a utilizar en programas de química médica; y iv) en la preparación de inhibidores selectivos de quinasas.

Por otra parte, hay que destacar que su actividad investigadora ha cristalizado en la codirección de tres tesis doctorales y la publicación de medio centenar de trabajos en revistas internacionales de elevado índice de impacto científico. Así mismo, es coautor de dos patentes (Publication Numbers:

WO/2008068272 y US/20200063026), del volumen 17 de la colección "Tetrahedron Organic Chemistry Series" - publicado en Pergamon -, y es autor del capítulo "Solid phase and combinatorial chemistry in the heterocyclic field", incluido en el Vol 4 de la colección "Modern Heterocyclic Chemistry", publicada por la editorial Wiley-VCH.

No obstante, es importante subrayar que, a la vez que se consolidaba como profesor en la universidad catalana, su espíritu innovador, su deseo de llevar a la práctica sus conocimientos de Química Orgánica y también empresariales - aprendidos en su contacto con la helvética Roche -, le llevaron a crear en Murcia - su tierra - la empresa "ROVIALL QUÍMICA S.L.", junto a sus socios Roque Vidal Peñaranda y Enrique Aller González. Una empresa para el desarrollo de productos de interés para la industria farmacéutica, donde ocupó el puesto de Director de Proyectos de Investigación y Director Ejecutivo (CEO, Chief Executive Officer) de la empresa, con labores gerenciales. Fue una decisión arriesgada, pues apostando por la Región de Murcia, dejaba atrás un grupo de investigación en consolidación, una universidad nueva - que le prometía un rápido acceso en el escalafón universitario-, y una región, la catalana, con muchas oportunidades para el desarrollo tecnológico e industrial.

Sin duda alguna, el Dr. José Manuel Villalgordo es el arquetipo de emprendedor pues, en su primera aventura empresarial, demostró creatividad, liderazgo, determinación y empuje para lograr un sueño, apostando por su tierra murciana, creando una empresa de alto valor añadido y generando riqueza y puestos de trabajo de alta cualificación en una Región donde el sector agroalimentario era el predominante. Ingenio y pasión son las otras características del ADN del emprendedor, a las que, en este caso, hay que añadir también la función de la verdadera transferencia del conocimiento:



desde el laboratorio a la empresa. Sin duda alguna, la aventura suiza le caló profundamente. Estamos, pues, ante un innovador que, inicialmente y a través de la química combinatoria y de una empresa instalada en un polígono de Alcantarilla, transforma una idea en un producto rentable a utilizar en la industria farmacéutica.

Pero los comienzos de una empresa son complicados y los obstáculos son muchos. Más en una región, como la murciana, donde el sector industrial no era el preponderante. Pese a ello, el Dr. Villalgordo consolidó su idea de negocio y vio cómo sus ideas aportaban valor y resultados. Sin embargo, un incendio ocurrido el 17 de julio de 2003 - que destruyó la fábrica -, pudo echar al traste la carrera empresarial de nuestro nuevo Académico Correspondiente. Sin embargo, una vez más, con valentía, con una inquebrantable voluntad, y contando con ayudas financieras de la empresa Janssen Pharmaceutica y con el uso de las infraestructuras cedidas por el Prof. Mateo Alajarín - Investigador Principal del grupo de investigación "Química Orgánica Sintética" del departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia -, consiguió poner en marcha, en febrero de 2004 y en el Parque Tecnológico de Fuente Álamo, una nueva empresa: "Villapharma Research S.L.", que también desarrolló su actividad en el sector farmacéutico, diseñando y sintetizando colecciones de moléculas orgánicas para la obtención de nuevos fármacos.

Presumo que es con la creación de la empresa "Villapharma", cuando el Dr. Villalgordo encontró el trabajo al que, en realidad, quería dedicarse, aunque, en ese momento, no pensase en ello como si fuera un verdadero trabajo - en el sentido habitual de la palabra - sino, más bien, como si fuera la necesidad personal de desarrollar una labor creativa, basada en generar ideas,

analizarlas, perfeccionarlas y, muy importante, hacerlas realidad en la tierra que le vio nacer.

Sin duda que, para ello, hubo de vencer - como ya he señalado -, frustraciones y problemas de muy diversa índole, pero estoy seguro de que ahora siente un profundo sentimiento de satisfacción al constatar lo acertado de aquella decisión que tomó, aunque no estoy tan seguro de que en ese momento fuese totalmente consciente de que, al hacerlo, iniciaba un camino nada cómodo por el que, seguro, habría de pagar un precio personal y familiar. Pero, como dijo Nelson Mandela: *“Aprendí que el coraje no es la ausencia de miedo, sino el triunfo sobre él. El hombre valiente no es aquel que no siente miedo, sino el que sabe conquistarlo”*. Y el Dr. Villalgordo lo conquistó, afrontando y venciendo las circunstancias adversas que aparecieron en su camino, hasta alcanzar sus sueños.

Es cierto que, sin creatividad, ingenio y pasión, las ideas y el trabajo pueden no servir de nada. Pero es igualmente cierto que, para emprender, también es preciso confiar en las personas, en los equipos y en el talento. De ahí que el Dr. Villalgordo haya procurado, desde sus inicios como empresario, captar el talento mejor formado. Y lo ha hecho, fundamentalmente, en centros de formación murcianos, de tal manera que sus empresas se han nutrido y nutren de graduados y técnicos de nuestras universidades y centros de Formación Profesional, aunque ello no le haya impedido apostar, también, por el capital humano foráneo.

En consecuencia, el camino no lo recorrió sólo. Desde el primer momento entendió que sólo es posible conseguir unos objetivos si eres capaz de interactuar con otras personas con intereses y compromisos análogos a los tuyos. Entendió, en definitiva, la importancia de buscar la colaboración de otras

personas que compartieran la misma pasión por la ciencia que se iba a desarrollar en sus laboratorios. Dicho en otras palabras: por crear verdaderos equipos compuestos por investigadores con habilidades que fuesen complementarias entre sí y comprometidos con un proyecto empresarial y científico que se consolida cada día, como demuestra la internacionalización de sus clientes y su cuenta de resultados.

En marzo de 2017, nuestro flamante nuevo Académico Correspondiente dio un paso de gigante para consolidar la empresa, incrementar su internacionalización, potenciar sus resultados y abrir nuevas vías de negocio en el diseño y síntesis de nuevas moléculas orgánicas con potencial actividad terapéutica y útiles para el desarrollo de nuevos fármacos. Para ello, se incorporó a la multinacional francesa “Eurofins”, constituyéndose “Eurofins-Villapharma Research”, empresa que se conforma como: i) una de las dos que hay en España para proveer al sector farmacéutico de moléculas con fines terapéuticos; ii) la principal de la Región de Murcia, en el ámbito de la Química Orgánica Farmacéutica, y iii) una de las principales empresas españolas de estas características.

“Eurofins-Villapharma Research” es una empresa totalmente innovadora, cuyo principal activo es el talento de su capital humano: más de 250 trabajadores, de los que el 80 % del personal son químicos orgánicos, fundamentalmente, y tres de cada cuatro contratados son Doctores o Graduados con máster en Química Orgánica. “Tienen voluntad de servicio, profesionalidad, talento, honestidad, vocación científica y hasta un cierto altruismo en la posibilidad de contribuir al descubrimiento de un nuevo fármaco que mejore las condiciones de vida de los pacientes”, declara con orgullo su

CEO, el Dr. Villagordo. Creo no equivocarme si afirmo que, en la comunión de talento, voluntad y trabajo, está el éxito de esta empresa, bajo el liderazgo de nuestro nuevo Académico, que, en la apuesta por su tierra - por su Región -, ha promovido convenios con nuestras Universidades y Centros de Formación Profesional. Citaremos como ejemplo, la creación, en la Universidad de Murcia, de la Cátedra Universitaria "Villapharma Química Médica", que - bajo la dirección conjunta de los Dres Villagordo y Alajarín -, está dedicada a la investigación, formación y divulgación en las áreas de la química orgánica sintética y de la química médica. En el caso de la Formación Profesional, hay que destacar la colaboración con el Centro Integrado de Formación Profesional (CIFP) "Politécnico de Cartagena" (I.E.S. Politécnico de Cartagena), donde se imparten los módulos de Química, en la modalidad de Formación Profesional dual.

Pese a su actividad investigadora y empresarial y estar excedente en la universidad pública, el Dr. Villagordo no olvida su actividad docente y formativa, por lo que, desde septiembre de 2016, imparte clases de Química Farmacéutica, como profesor asociado, en la UCAM (Universidad Católica San Antonio, de Murcia).

Sus éxitos empresariales le avalan como un excelente emprendedor que decidió empeñar su vida personal y profesional para conseguir un sueño: una empresa que aúna conocimiento, creatividad e investigación en el campo de la Química Farmacéutica, que tan bien conoce. Por otra parte, en su curriculum académico e investigador resalta su excelente formación, conocimiento y compromiso con la ciencia. Fruto de ello, ha surgido el brillante discurso que ha pronunciado.

Un discurso en el que tras mostrarnos que “la vida es un proceso químico” - como diría Arthur Kornberg, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1959, junto con Severo Ochoa, por la biosíntesis de ácidos nucleicos -, y el papel que juegan los fármacos en dichos procesos, nos ha ilustrado sobre los distintos factores que influyen en el proceso de descubrimiento de fármacos. Dicho en otras palabras: el largo camino de investigación a recorrer desde la iniciación de un proyecto hasta el lanzamiento al mercado de un nuevo medicamento. Un camino que ha de ir completando distintas etapas: i) identificación y optimización de un prototipo o cabeza de serie; ii) estudios preclínicos; y iii) estudios clínicos – en sus distintas fases -, hasta llegar a la última etapa iv) de comercialización, una vez cumplidas las estrictas exigencias de las agencias reguladoras para la aprobación de medicamentos, que velan por la seguridad de los pacientes.

Un discurso en el que nos ha aportado datos sobre la fuerte inversión en I+D+i a realizar por la industria farmacéutica para desarrollar y comercializar un nuevo fármaco, y sobre el tiempo medio exigido hasta su puesta en el mercado. Una inversión que requiere en torno a los dos mil millones de euros en investigación, por cada nuevo fármaco lanzado al mercado, y que se explicaría por el hecho de que, de las decenas de miles de moléculas inicialmente prometedoras con las que se inicia el proyecto de investigación, menos de una decena lleguen a la etapa final.

Un discurso en el que no ha abordado, por razones obvias, ninguna de las líneas de investigación en las que están inmersos en su empresa. Sin embargo, haciendo alarde de una sobresaliente manera para comunicar, y utilizando algunos ejemplos paradigmáticos, ha puesto de manifiesto la

relevancia que la química terapéutica ha ejercido y seguirá ejerciendo en la esperanza y calidad de vida de la humanidad.

Un discurso basado en una sutil mirada retrospectiva hacia la Química Orgánica en la historia médica (“*moléculas que cambiaron el mundo*”) y en una visión sobre la influencia de la química de hoy y del futuro en la Medicina (“*moléculas que cambiarán el mundo*”) pues, como escribió Paul Doughty Bartlett – uno de los grandes químicos del siglo XX -: “*all life depends on organic reactions*”.

Un discurso pronunciado por un auténtico químico. Un químico orgánico enamorado de su disciplina y convencido de que, como ha ocurrido a lo largo de la historia de la ciencia, la aparición de descubrimientos inesperados abrirá, de repente, nuevas y fructíferas áreas de investigación para combatir la enfermedad y el envejecimiento.

Un discurso pronunciado por un científico a la altura de la ciencia de los tiempos presentes, consciente de la fecunda alianza, tradicional y actual, entre ciencias como la Química, Bioquímica, Farmacología, Medicina, Biología, Biotecnología, Genómica, Proteómica, etc, que han sido, son y serán fundamentales para el descubrimiento de nuevas moléculas que solucionen las disfunciones que puedan originarse en ese complejísimo “sistema químico” que llamamos “vida”.

Debo concluir.

Sr. Presidente, señoras académicas y señores académicos, señoras y señores, las cualidades profesionales, académicas y científicas del Dr. José Manuel Villalgordo le hacen acreedor, sin duda alguna, a integrarse como

nuevo Académico Correspondiente en esta corporación. La Academia de Ciencias de la Región de Murcia, con esta decisión, reconoce la capacidad y la ilusión por emprender, pero también la de gestionar y organizar profesionalmente un proyecto innovador, donde la ciencia y el conocimiento se dan la mano para producir elementos que contribuyen a mejorar la salud y el bienestar de la humanidad.

Desde la cercanía y amistad mantenida desde aquellos años en que compartimos aula, permíteme, José Manuel, que te felicite y te dé la bienvenida a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia, donde esperamos y deseamos contar con tu colaboración para impulsar, conservar, difundir y promocionar la ciencia y el conocimiento, pues, si las Academias representan la excelencia, la experiencia y el buen hacer, la Academia de Ciencias de la Región de Murcia es tu casa.

Enhorabuena, José Manuel.

Muchas gracias,

He dicho

Este trabajo ha sido publicado con el patrocinio de la  
Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

