

EL RETO DE LA OPTOFARMACOLOGÍA

La ciencia avanza hacia fármacos que se activan cuando les da la luz

▶ Las moléculas fotosensibles circulan por la sangre sin perder sus propiedades

▶ El objetivo es aplicarles un led o un láser desde el exterior en el lugar deseado

ANTONIO MADRIDEJOS
BARCELONA

Muchos fármacos de eficacia comprobada ocasionan efectos secundarios porque no son suficientemente selectivos: circulando por la corriente sanguínea, pueden llegar a todo el cuerpo y actuar en un órgano no deseado. Para evitar estos inconvenientes, un equipo coordinado por Pau Gorostiza, profesor de investigación ICREA en el Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), trabaja en una nueva estrategia consistente en crear fármacos que se activen a voluntad del paciente (o del médico) mediante una emisión de luz desde el exterior. Por ejemplo, han logrado hacer fotosensibles unas drogas usadas contra el dolor y que esta innovación, además, no les merme su capacidad terapéutica.

«La optofarmacología es la semilla de una nueva clase de medicamentos», resume Gorostiza. Su equipo toma moléculas con una actividad conocida y les coloca metafóricamente una antena que permite activarlas o desactivarlas. «Lo hacemos concretamente con una molécula pequeña, un fármaco inhibidor de receptores metabotrópicos, y también con péptidos inhibidores de interacciones entre proteínas—explica técnicamente—, pero en teoría se podría hacer con muchos otros fármacos». Los trabajos se han desarrollado en colaboración con Ernest Giralte (IRB), Amadeu Llebaria (CID-CSIC), Jesús Giraldo (UAB) y Francisco Ciruela (UB), entre otros.

SIN ALTERAR SUS PROPIEDADES // «El receptor con el que trabajamos está implicado en el dolor. Lo escogimos porque para este receptor conocíamos fármacos cuya estructura permitía alojar la antena fotosensible. No todas las moléculas te dan esa oportunidad sin introducir grandes cambios que alteren su actividad farmacológica o propiedades importantes como la selectividad o la biodisponibilidad oral».

En gran parte es un trabajo de orfebre. Hay que cambiar algo de la molécula para que pueda controlarse con luz y, al mismo tiempo, que siga funcionando. «De hecho, uno de los aspectos más novedosos es que hemos encontrado un sistema bastante general para colocar la ante-



▶ Pau Gorostiza, en un laboratorio del Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC).



▶ La investigadora Aida Garrido-Charles, en la sede del IBEC en Bellvitge.

Las primeras pruebas con ratones obtienen resultados prometedores

▶▶ Como sucede con todos los fármacos, entre el éxito en tubo de ensayo y la comercialización hay un buen trecho. Los primeros resultados con ratones indican que las moléculas fotorreguladas no pierden sus propiedades. «Parece que en animales vivos son biodisponibles oralmente y activas, algo que solo logran unos pocos fármacos

que antes han funcionado en laboratorio», dice el profesor Francisco Ciruela (UB), que realiza los trabajos preclínicos con animales. «En verano esperamos comprobar si se puede regular el efecto terapéutico». La investigación se beneficia de ayudas europeas (ERC Proof of Concept) y del programa de ciencia de La Caixa (RecerCaixa).

na sin que el compuesto pierda sus propiedades—prosigue el investigador del IBEC—. Partiendo de fármacos conocidos, introducimos en su estructura grupos de átomos que se sabe que cambian de forma al iluminarlos». El proceso químico se llama fotoisomerización y la antena es un compuesto químico conocido como azobenceno. El fármaco se une a su receptor como una llave encaja en la cerradura, pero al cambiar de forma con la luz, la llave ya no puede entrar y el fármaco pierde su actividad. El trabajo va incluso más allá puesto que, dependiendo del color de la luz, la respuesta puede ser diferente.

LA ACTIVACIÓN // ¿Y cómo se activa un fármaco que se ha tomado en forma de pastilla o inyección? La base del trabajo es que las moléculas circulan por el torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo. En el lugar deseado, donde se busca la acción terapéutica, la aplicación de fuentes de luz externa como leds o láseres de baja potencia permitiría activar el fármaco. «Trabajamos con los tejidos más expuestos a la luz, como la piel, mucosas y la retina, porque es más sencillo llegar a ellos», concluye el investigador del IBEC. Sin embargo, las posibilidades no acaban aquí y ya están desarrollando moléculas que se estimulen con infrarrojos, que pueden penetrar en los tejidos hasta tres milímetros. ≡

EL ADN de la semana

PERE
Puigdomènech



Cromosoma

U n cromosoma de levadura ha sido sintetizado de forma química y funciona. Es una proeza técnica y significa un paso más en el camino de diseñar organismos vivos más complejos. La noticia ha dado la vuelta del mundo.

Lo que publicó recientemente la revista *Science* es que todo el ADN que contiene la información de uno de los 16 cromosomas de la levadura, el número 3, que es el más pequeño, ha sido diseñado y sintetizado por completo. La levadura con el nuevo cromosoma crece con normalidad. Uno de los aspectos de interés proviene de la complejidad del proyecto. La síntesis química nos da trozos de ADN pequeños, de pocas decenas de nucleótidos, y para llegar a los más de 200.000 que tiene el nuevo cromosoma 3 ha sido necesario un tedioso trabajo de ensamblaje comprobando que no sur-

En los organismos más sencillos rigen las mismas leyes que en los humanos

jan errores. Para ello se precisaba mucha gente, algo que se ha solucionado echando mano de estudiantes universitarios que han hecho sus prácticas sintetizando trozos de 10.000 nucleótidos.

El otro aspecto interesante es que el cromosoma sintético es un 20% más pequeño que el silvestre. Los investigadores han suprimido lo que consideraban superfluo. Se puede suponer que en el genoma de la levadura hay trozos de ADN que son restos de etapas de su evolución o que le permiten sobrevivir en un entorno silvestre, y que no tienen ninguna función en el laboratorio. Un consorcio internacional continuará sintetizando los restantes cromosomas para poder modificar la levadura a voluntad cuando sea necesario.

La levadura es un organismo con el que hacemos pan y cerveza y cuya maquinaria genética se acerca más que a las bacterias a los animales y las plantas. Por eso, aunque hace unos años ya se sintetizó el cromosoma de una bacteria diez veces mayor, el actual resultado demuestra que la vida de un organismo más cercano a nosotros también sigue las leyes de la química y la física. Y que lo conocemos bastante bien para diseñarlo de nuevo. ≡