

INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA MÉDICA: CINCUENTA AÑOS DEL IQM -CSIC

María Jesús Pérez de Vega
Directora del Instituto de Química Médica – CSIC

RESUMEN

En este artículo se describe la trayectoria, y actividad del Instituto de Química Médica (IQM) y sus perspectivas futuras. El IQM es un centro de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, cuya actividad se centra en las etapas tempranas del *desarrollo de fármacos*, y está *dedicado íntegramente al descubrimiento y optimización de moléculas bioactivas para el tratamiento y estudio de enfermedades*, así como al *desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico*, con el objetivo global de mejorar la salud humana.

1. INTRODUCCIÓN

El IQM tiene su origen en 1962, año en que se creó la Sección de Química Médica del hoy ya desaparecido, Instituto de Química Alonso Barba. Dicha sección estaba integrada por un investigador jefe, el Doctor Ramón Madroñero Peláez, dos colaboradores en plantilla, y varios doctorandos.

Cinco años más tarde, la Sección pasa a ser un Departamento del Instituto de Química Orgánica General, ubicándose en las nuevas instalaciones del Centro Nacional de Química Orgánica, hoy Centro de Química Orgánica Manuel Lora Tamayo (CENQUIOR).

Finalmente, en 1974, el Departamento, que ya cuenta con un importante panel de investigadores, se constituye como el Instituto de Química Médica, integrado en el CENQUIOR. Celebrando justamente este año 2024 los 50 años desde su fundación. (Figura 1)



Figura 1: 50 Aniversario del IQM-CSIC

El IQM se estructuró inicialmente en tres departamentos, dos de ellos dirigidos al diseño y síntesis de nuevos compuestos químicos con potencial actividad terapéutica, denominados Farmacodinamia y Quimioterapia, y un tercer departamento de Farmacología Experimental, concebido

como un laboratorio de investigación básica y aplicada, dedicado al *screening* preclínico de los nuevos compuestos generados en el Instituto.

Con el tiempo, el Instituto ha ido evolucionando con respecto a su estructura original, estando hoy en día integrado básicamente por químicos y farmacéuticos, habiendo desaparecido el Departamento de Farmacología.

La actividad que se desarrolla en el IQM está centrada en el *descubrimiento de fármacos* y se sitúa en la interfaz entre la química y la salud, siendo el objetivo fundamental, el diseño, síntesis e identificación de potenciales nuevos fármacos. Actualmente, este trabajo multidisciplinar se realiza contando con la colaboración de equipos de investigación nacionales e internacionales que se encargan de la parte de evaluación biológica y caracterización farmacológica, cuya actividad es complementaria a la de los grupos de investigación del Instituto, así como con la colaboración de empresas farmacéuticas o biotecnológicas.

El IQM es un referente en España en relación a la investigación académica en el ámbito de la Química Médica siendo, además, la sede de la Sociedad Española de Química Terapéutica (SEQT), fundada en 1977, a iniciativa del IQM, y de la mano del Dr Madroñero. La SEQT es una sociedad que pretende englobar a todos aquellos profesionales, empresas y organismos cuya actividad esté relacionada con el I+D farmacéutico español y que está integrada a su vez, en la *European Federation for Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (EFMC), que aglutina a la mayor parte de los titulados superiores europeos que trabajan en esta rama del I+D farmacéutico.

Durante estos cincuenta años el IQM ha ido creciendo y evolucionando, para adaptarse a las nuevas tecnologías en el diseño racional de fármacos (métodos computacionales) y los nuevos métodos y técnicas de síntesis química, siempre manteniendo los objetivos iniciales. Además, ha ido implementado nuevas líneas de investigación, como la nanomedicina y el diagnóstico por imagen, que en conjunto permiten avanzar de forma satisfactoria y rápida en la generación de conocimiento en el campo de descubrimiento de fármacos hacia el objetivo global de mejorar la salud humana.

2. ACTIVIDAD CIENTÍFICA

En el IQM abordamos la resolución de problemas biomédicos desde un enfoque químico, abarcando una amplia variedad de patologías, que incluye enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, cardiovasculares, dolor y cáncer, así como enfermedades raras. El desarrollo de nuestros proyectos ha conducido a importantes resultados, que detallo a continuación.

En el campo de las enfermedades neurodegenerativas, se han realizado avances en la identificación de nuevos fármacos multidiana con aplicación en enfermedades como la demencia frontotemporal, la demencia más prevalente en personas de mediana edad. Además, destaca la labor en el campo de la fotofarmacología, que permite evitar efectos secundarios sistémicos. También se están realizando avances en el diagnóstico precoz de la componente vascular del Alzheimer mediante técnicas de imagen nuclear.

La amplia trayectoria en el área de antivirales ha llevado a importantes resultados en la identificación de agentes activos como inhibidores de la replicación de distintos virus ARN entre los que se incluyen HIV-1, HIV-2, EV-A7, virus de la fiebre aftosa, influenza, coronavirus (incluido el SARS-CoV-2), alfavirus (como el virus chikungunya) y flavivirus (particularmente el virus del Nilo), así como la identificación de compuestos con actividad leishmanicida.

Con la llegada de la Covid19 en 2020 y la pandemia, la amplia respuesta de los investigadores del IQM al llamamiento que se hizo por parte de dos investigadores del CNB, Drs. U. Garaigorta y P. Gastaminza, para buscar compuestos activos contra el virus. Gracias a la entrega y generosidad de los

investigadores del IQM, y a la entonces dirección del Instituto, que organizaron la preparación y envío de muestras, se enviaron un total de casi 1400 compuestos de las colecciones de los grupos de investigación. Esta iniciativa condujo a la identificación de compuestos activos lo que dio lugar a colaboraciones y proyectos que aún están en marcha a día de hoy, para buscar productos adecuados para el tratamiento de la enfermedad. Uno de estos proyectos ha llevado a la identificación de nuevos candidatos preclínicos destinados al tratamiento de enfermedades causadas por coronavirus. Estas moléculas presentan un mecanismo de acción novedoso, para el cual aún no existen medicamentos disponibles en el mercado, abriendo nuevas vías de terapia combinada con antivirales.

Además, esto fue el germen de un proyecto institucional y colaborativo en el que el IQM está profundamente involucrado junto con otros dos centros (IIQ e IQAC), la creación de una Quimioteca de compuestos del CSIC (QCSIC).

La intensa labor en el ámbito de antivirales se ha visto reforzada por la participación de investigadores del IQM en dos proyectos europeos orientados a la generación de nuevos fármacos para futuras pandemias.

En relación a la quimioterapia antiparasitaria, se ha realizado una importante labor en el ámbito de las enfermedades parasitarias producidas por protozoos patógenos, buscando nuevas moléculas activas diseñadas para atacar dianas específicas de estos parásitos. Este trabajo ha llevado a estudiar el potencial *in vivo* del compuesto TAO99 para el tratamiento oral de la leishmaniasis canina.

Con respecto a las enfermedades inflamatorias cutáneas, tanto de origen autoinmune como derivadas de tratamientos oncológicos, recientemente se ha identificado una familia de nuevos péptidos cuyo potencial ha despertado el interés de la empresa Mediczen Global LLC, que ha licenciado adquirido la licencia de la patente.

En el campo de las enfermedades cardiovasculares, nuestra actividad se centra en el desarrollo de herramientas moleculares para descifrar el papel que juega en la fibrilación auricular el canalosoma cardiaco de dos canales iónicos dependientes de voltaje, $K_v4.3$ y $K_v1.5$. Dichas herramientas establecen las bases para la identificación de nuevos fármacos y abren nuevas vías para el tratamiento de dicha enfermedad. También, hemos participado en una investigación multidisciplinar que ha permitido elucidar los mecanismos moleculares por los que se producen arritmias y la muerte súbita cardiaca en el síndrome de Andersen-Tawil tipo 1. Asimismo, se trabaja en técnicas de diagnóstico precoz de la aterosclerosis, lo que ha permitido desarrollar herramientas de imagen médica que permiten la caracterización *in vivo* de la evolución de la enfermedad.

En el ámbito del dolor, la licencia de una patente a la empresa Alodía Farmacéutica, ha llevado a desarrollar y comercializar en forma de cremas un ingrediente cosmético, basado en una familia de antagonista de los canales iónicos TRPM8 (ver más adelante).

También en relación al dolor, en los últimos años, se ha llevado a cabo la identificación de ligandos para receptores huérfanos asociados a la familia cannabinoide, como GPR55 y GPR18. Asimismo, se ha trabajado en el desarrollo de herramientas farmacológicas para el estudio de dímeros del receptor CB2, identificando recientemente la primera molécula bivalente capaz de promover la dimerización de este receptor cannabinoide. Estas nuevas moléculas representan aproximaciones terapéuticas innovadoras con potencial para el tratamiento de patologías como el cáncer o diversos trastornos neurológicos.

En otro orden de cosas, también se está trabajando en el área de bioimagen, destacando el desarrollo de nuevos fluoróforos que presentan largos tiempos de vida de fotoluminiscencia, emisión en el rojo y altos rendimientos cuánticos, siendo especialmente útiles para técnicas avanzadas de microscopía biomolecular basada en fotoluminiscencia y para su incorporación en sondas de marcaje.

En el ámbito de la nanomedicina e imagen molecular, se está trabajando en el desarrollo de sondas multiplexadas para imagen simultánea por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones de proceso inflamatorios cardiovasculares. Además, se ha desarrollado un nuevo concepto para el diagnóstico y terapia del glioblastoma: los nano-radiofármacos que combinan la nanomedicina y la radioterapia. También, otra de las líneas enmarcada en nanomedicina, está dedicada al desarrollo de nanopartículas para inhibir la formación de la biopelícula en bacterias, factor relacionado con la resistencia a antibióticos, desarrollando varias terapias antivirulencia contra bacterias prioritarias, como *Pseudomona aeruginosa*. La relevancia de estos resultados ha llevado a la obtención de un proyecto europeo que financiará el desarrollo de estas terapias en los próximos años. El proyecto está coordinado desde el IQM en colaboración con entidades académicas y clínicas de varios países.

En cuanto a herramientas para mejorar las propiedades ADME de los fármacos, un grupo de investigación del IQM ha desarrollado, una novedosa estrategia profármaco, muy exitosa y eficaz para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos y fármacos de distinta naturaleza, basada en la enzima endógena DPPIV/CD26. Esta estrategia es de utilidad en distintas áreas terapéuticas.

Por otra parte, en nuestro Centro contamos con Servicios Científico-Técnicos que cubren nuestras necesidades más inmediatas, no solo en cuanto a caracterización estructural de los compuestos sintetizados, sino también para cubrir algunos aspectos relacionados con la caracterización farmacológica, y propiedades farmacocinéticas, ADME-Tox, así como la determinación de interacciones biofísicas de nuestras moléculas con las dianas biológicas, aspectos todos ellos de capital importancia para alcanzar nuestros objetivos.

Dado el carácter traslacional de la investigación que realizamos en el IQM, nuestros resultados son objeto de protección, a través del registro de patentes, con una media de 3-5 patentes por año, algunas de las cuales pasan a fases nacionales, y se licencian a la industria.

Entre los logros del IQM, cabe citar el lanzamiento al mercado de dos compuestos. El primero es un derivado de tienodiazepina, el bentazepan, en lenguaje de laboratorio QM6008, un fármaco con actividad ansiolítica que fue diseñado, sintetizado y caracterizado desde el punto de vista preclínico en nuestro Instituto en la década de los 70. Dicho producto mostró una interesante actividad ansiolítica, confirmada posteriormente a lo largo de todo un completo desarrollo clínico y toxicológico, lo que condujo a su comercialización con el nombre de *Tiadipona* durante muchos años, primero por la empresa española Made, después por Knoll Pharmaceuticals, y más tarde por Abbott Laboratories, hasta el año 2017 (figura 2). La *Tiadipona* figuró durante muchos años entre los 10 tranquilizantes más vendidos en España, lo que muestra la eficacia y seguridad del mismo.

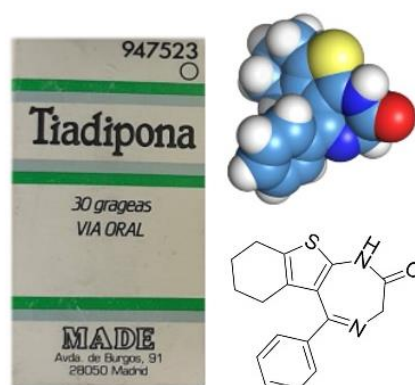


Figura 2: TIADIPONA[®], 5-phenyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-[1]benzothio[2,3-e][1,4]diazepin-2-one

El segundo logro, ha tenido lugar recientemente, en 2022, donde hemos visto como se lanzaba al mercado otro producto fruto de la investigación realizada en el IQM, esta vez como preparado

neurocosmético para uso tópico, indicado para aliviar la hipersensibilidad cutánea en pacientes oncológicos, producida por ciertos tratamientos de quimioterapia. Las cremas ALODIA integran en su formulación el compuesto heterocíclico DHC-27, que ofrece un potente alivio contra el dolor y la hipersensibilidad relacionados con frío y/o contacto (Figura 3). El principal mecanismo por el que actúa esta molécula es mediante bloqueo de los canales iónicos TRPM8, responsables de la transmisión de estímulos térmicos e implicados en la neuropatía periférica asociada a tratamientos de quimioterapia.



Figura 3: Cremas ALODIA: Alivio de la hipersensibilidad cutánea en pacientes oncológicos (uso tópico)

3. OTROS ASPECTOS

En relación al fomento de la colaboración científica, dentro y fuera del CSIC, los investigadores del Instituto forman parte de distintas *plataformas interdisciplinares* y *conexiones CSIC*. En este ámbito, el IQM ha tenido una destacada labor estos dos años con la coordinación desde nuestro centro de la Conexión Nanomedicina CSIC que a lo largo de estos años ha reunido a todos los grupos del CSIC con interés en esta área multidisciplinar, reuniendo a un total de 234 investigadores del CSIC.

En otro orden de cosas, una tarea a la que siempre se le ha dado mucha importancia en el IQM es a la formación de personal investigador, a distintos niveles. Muchos de los Doctores que se han formado en el Instituto ocupan hoy en día puestos destacados, tanto en empresas del sector farmacéutico, multinacionales, o biotecnológicas, así como en centros del ámbito académico, universidades o fundaciones.

También se ha dedicado especial atención a la docencia, a través de la impartición del curso de Química Médica, curso de alta especialización de Postgrado, y la colaboración de los investigadores en másteres de distintas universidades, impartiendo durante muchos años la asignatura de Química Médica del Máster de Química Orgánica en la Universidad Autónoma de Madrid.

Además de los hallazgos científicos, el IQM desarrolla una importante actividad en aras de acercar nuestra investigación a la sociedad. En este aspecto, llevamos a cabo una intensa labor de transferencia de conocimiento a la sociedad, a través de nuestra unidad de cultura científica. Destaca el lanzamiento de iniciativas como el Taller de la aspirina, Yincana entre matraces, Concurso de comics, y la participación en el Festival de Nanociencia y Nanotecnología, Programa 4ºESO-IQM entre otros eventos.

Los investigadores del IQM han sido galardonados en múltiples ocasiones con premios y distinciones. La larga trayectoria del grupo de nucleósidos en compuestos activos frente a VIH, tanto a nivel de transcriptasa inversa como a nivel del proceso de entrada, fue reconocida en el año 2001 con el

prestigioso *PREMIO DESCARTES* concedido por la Unión Europea a la excelencia de la investigación en colaboración con grupos europeos.

Por último, quisiera destacar que la labor realizada por el Instituto fue reconocida en su conjunto cuando en 1992 se le otorgó el *PREMIO GALENO al mejor equipo en investigación farmacéutica*.

4. PERSPECTIVAS

A lo largo de sus 50 años de historia, el IQM ha impulsado significativamente la química médica mediante el desarrollo de diversos quimiotipos, incluyendo pequeñas moléculas (péptidos, peptidomiméticos, nucleósidos, heterociclos...) y nanopartículas, con aplicaciones terapéuticas en neurodegeneración, dolor, enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

El futuro de la química médica está definido por la inteligencia artificial, el aprendizaje automático, los fármacos basados en péptidos, las nuevas modalidades terapéuticas como PROTACS y moduladores alostéricos, la medicina personalizada y la administración de medicamentos. Ubicado dentro del Área Científica de Descubrimiento de Fármacos, el enfoque estratégico del IQM se centra en aprovechar su amplio conocimiento para explorar nuevas líneas de investigación y abordar los desafíos actuales y futuros de la química médica.

El principal objetivo es hacer uso de la química médica y la biomedicina para el descubrimiento temprano de fármacos, alineándose con el Objetivo 3 de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, que promueve la salud y el bienestar. A pesar de los muchos avances, aproximadamente 6,500 enfermedades carecen aun de terapias aprobadas por las agencias reguladoras. El IQM se centra en avanzar en el conocimiento en diversas áreas terapéuticas mediante el desarrollo de compuestos bioactivos y herramientas moleculares para comprender la génesis de las enfermedades, descubrir nuevos mecanismos de acción y establecer una base para medicamentos innovadores y para la administración de fármacos.