

Plataformas Tecnológicas de Alta Eficacia HTA y HTB

en Drug Discovery

M. Pascual Gilibert

Directora Drug Discovery. InKemia IUCT group

C. Fernández Fernández

Directora HTE. InKemia IUCT group

Descubrir un nuevo fármaco requiere desarrollar tecnologías que permitan acelerar la identificación de un candidato. A través de la sinergia entre tecnologías como la biotecnología industrial, la química combinatoria, la síntesis múltiple en paralelo y la experimentación de alta eficacia, InKemia ha desarrollado el concepto High Throughput Drug Discovery

PALABRAS CLAVE

Fármaco, high throughput analysis, high throughput biosynthesis, biocatálisis

The Drug Discovery process requires technological development to speed up the identification of drug candidates. Through the synergy among technologies such as industrial biotechnology, combinatorial chemistry, parallel synthesis and high throughput experimentation, InKemia has developed the High Throughput Drug Discovery concept

KEYWORDS

Drug, high throughput analysis, high throughput biosynthesis, biocatalysis

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de un nuevo fármaco (Cuadro 1), es decir, la identificación y validación de una nueva molécula candidata a constituir un principio activo en un futuro medicamento, conlleva un largo proceso en el cual la industria farmacéutica invierte gran cantidad de recursos, actuando bajo una presión creciente, con el objetivo de desarrollar productos innovadores de un modo altamente eficiente y competitivo. Por ello, los científicos que trabajan en este campo deben manejar una amplia variedad de conocimientos, tecnologías, sistemas y equipos que, a su vez, están en constante evolución.

La experiencia acumulada durante sus años de actividad ha permitido al grupo InKemia IUCT group desarrollar un conjunto de Plataformas Tecnológicas complementarias que aglutinan infraestructuras, herramientas y conocimiento científico-técnico en todas las vertientes de las áreas química y biotecnológica. En un entorno cada vez más complejo y exigente, InKemia ocupa posiciones de liderazgo en el campo de la innovación y el desarrollo tecnológico a través de la creación de novedosas plataformas tecnológicas como "High Throughput Biosynthesis" y "High Throughput Analysis", surgidas de la sinergia entre tecnologías como la biotecnología industrial, la química combinatoria, la síntesis múltiple en paralelo y la experimentación de alta eficacia ("high throughput experimentation"). La sinergia de todas ellas permite acuñar el concepto High Throughput Drug Discovery (Figura 1).

Todas las plataformas tecnológicas desarrolladas resultan fundamentales en el proceso de Drug Discovery, rindiendo productos y procesos que permiten impulsar las fases iniciales del desarrollo de moléculas candidatas a nuevos fármacos.

Algunas de las principales áreas terapéuticas en las que se focaliza la investigación en InKemia son: enfermedades del sistema nervioso central, inflamación y dolor, oncología y algunas enfermedades raras que, a pesar de tener baja incidencia en la población, representan también grandes retos a resolver.

GENERACIÓN DE UNA NUEVA PLATAFORMA TECNOLÓGICA

La creación de una plataforma tecnológica innovadora en el campo de "Drug Discovery" tiene lugar a partir de una idea inicial, fruto de la necesidad de resolver un déficit tecnológico como es la utilización masiva de la biotecnología para la síntesis de nuevas moléculas.

IUCT, S.A., empresa de InKemia IUCT group, creyó muy interesante poder disponer de una herramienta que permitiera desarrollar moléculas, no sólo utilizando la química clásica (química combinatoria, síntesis en paralelo, etc.), sino trasladando también estas técnicas al campo de la biotecnología. Con este objetivo la compañía presentó en 2008 un proyecto al programa europeo Eurostars bajo el acrónimo DISC-SCREEN. Gracias a la concesión de dicho proyecto se pudo desarrollar la plataforma "High Throughput Biosynthesis" (HTB) capaz de sintetizar biotecnológicamente una gran cantidad de candidatos a fármacos, concretamente en este proyecto, principios activos contra el cáncer. La plataforma HTB hace posible la obtención de bibliotecas de pequeñas moléculas bioactivas en formato de alto rendimiento miniaturizado utilizando la biocatálisis y las biotransformaciones como principales metodologías estratégicas.

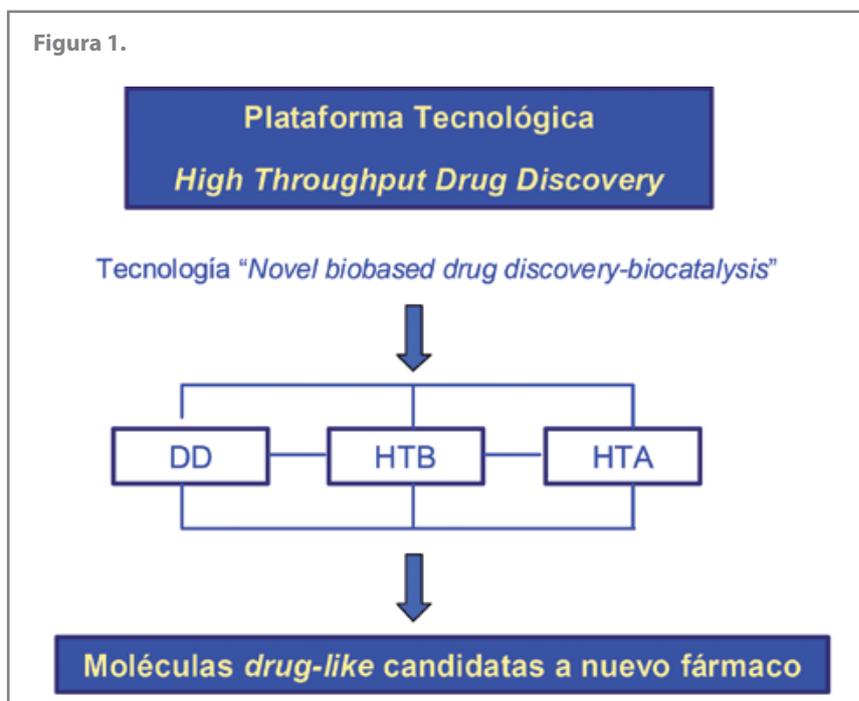
Anteriormente se había trabajado

Cuadro 1.

Drug Discovery

El proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco generalmente se inicia con la hipótesis y posterior identificación de una diana terapéutica implicada en la patología, y con el diseño de compuestos químicos capaces de intervenir en el proceso fisiológico o patofisiológico asociado a la enfermedad a tratar. La búsqueda de un agente activo capaz de regular el comportamiento in vivo conlleva un proceso iterativo de diseño del candidato, síntesis química de la molécula y ensayo de actividad del mismo. La optimización sucesiva del compuesto cabeza de serie que presenta in vitro el perfil farmacológico deseado, conducirá finalmente a una molécula con potencia, selectividad, biodisponibilidad, seguridad, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para progresar su camino como candidato hasta ensayos clínicos, antes de su aprobación y salida al mercado.

Figura 1.



La caracterización completa de los compuestos sintetizados en los laboratorios de Drug Discovery supone el cuello de botella que queda solucionado con la plataforma HTA

ampliamente con tecnologías como la química combinatoria, la síntesis en paralelo, la plataforma tecnológica "High Throughput Analysis" y la biotecnología industrial. La nueva plataforma "High Throughput Biosynthesis" surgió del acoplamiento

de estas tecnologías tras cuatro años de trabajo.

Otros de los logros del proyecto llevados a cabo por los socios del consorcio europeo fueron la mejora de la plataforma "High Throughput Screening" de líneas celulares cance-



rosas, la cual fue utilizada con éxito para probar los compuestos sintetizados a través de la plataforma "High Throughput Biosynthesis", y la adaptación del software PRECLAV (Property Evaluation by CLAss Variable) necesario para el cálculo matemático de descriptores para los compuestos moleculares en el informe con una determinada propiedad.

PLATAFORMA TECNOLÓGICA DRUG DISCOVERY (DD)

La Plataforma Tecnológica de Drug Discovery (DD) concentra su actividad investigadora en el diseño y desarrollo de productos y procesos al servicio de proyectos de I+D+i vinculados a las primeras etapas del proceso de descubrimiento de nuevos fármacos en los sectores de química farmacéutica y química fina, diseñando, sintetizando y evaluando biológicamente moléculas candidatas a interactuar con dianas farmacológicas, y que por tanto, puedan constituir nuevos fármacos.

La Plataforma DD agrupa un conjunto de infraestructuras, equipos de trabajo, know-how y background aunando expertos en Diseño y Síntesis Química, Química Médica, High Throughput Experimentation, High Throughput Analysis, Elucidación Estructural y Propiedad Intelectual (IPR).

El grupo posee una gran experiencia en química médica que enlaza con el background químico/industrial de las plataformas tecnológicas High Throughput Biosynthesis, Green Chemistry y Optimización de Procesos Químicos, basando su trabajo en la

síntesis orgánica, la biotecnología/biocatálisis, herramientas de química computacional para el diseño in silico de los candidatos, así como premisas del escalado y posterior producción industrial de los productos obtenidos.

Una de las áreas terapéuticas en las que InKemia ha orientado sus esfuerzos investigadores en el campo de Drug Discovery es el cáncer. En todo el mundo esta es una de las enfermedades de mayor relevancia, en cuanto a su incidencia, prevalencia y por la mortalidad asociada. En nuestro continente, una de cada cuatro muertes es atribuible a esta enfermedad. En esta línea se orienta la investigación en los productos denominados análogos de nucleósido, siendo muchos de ellos quimioterapéuticos de primer orden. InKemia dispone de una plataforma tecnológica propia basada en la biotecnología como herramienta altamente competitiva, que permite la obtención de moléculas bioactivas a través de procedimientos bioenzimáticos en condiciones de reacción con claras ventajas industriales.

PLATAFORMA TECNOLÓGICA HIGH THROUGHPUT ANALYSIS (HTA)

Fundamental en el campo de Drug Discovery, la Plataforma HTA consiste en un sistema diseñado y creado para el análisis rápido y la caracterización masiva de colecciones de compuestos. El sistema se desarrolló por parte de un consorcio europeo liderado por la compañía gracias a la aprobación del proyecto en el programa Eureka de la UE, cuyo objetivo consiste en impulsar la competitividad de las em-

presas europeas mediante el fomento de proyectos tecnológicos y de I+D cooperativa, basados en tecnologías innovadoras.

La tecnología de alta capacidad de la Plataforma HTA representa una innovación muy importante como evolución de la tecnología analítica clásica preexistente, integrando las técnicas HPLC, MS, UV-DAD y RMN mediante robotización. Durante su desarrollo fue necesario crear y optimizar los acoplamientos y las interfaces entre las técnicas tradicionales de análisis y de caracterización estructural (Figura 2).

La información extraída mediante esta herramienta tecnológica de alta eficacia aporta los datos estructurales y de pureza necesarios para validar completamente cualquier compuesto individual comprendido en una colección o biblioteca química. Este gran volumen de información se genera en tiempos impensables respecto del análisis convencional.

Cabe destacar la novedad tecnológica que representa una de las partes del sistema HTA: se trata del espectrómetro de RMN con sonda de flujo, pues fue el primer RMN con este sistema instalado en España, estando a disposición de las compañías que puedan requerir sus servicios. Este sistema implica un cambio de concepción respecto del tradicional modo de introducción de muestra, pues la muestra es preparada e inyectada en el espectrómetro de manera robotizada por lo que la velocidad de análisis aumenta. Además, la geometría de la bobina consigue un aumento en la

sensibilidad de la señal, siendo posible analizar menores cantidades de muestra con la misma respuesta.

La Plataforma HTA se desarrolló para solucionar el cuello de botella que supone la caracterización completa de todos los compuestos sintetizados en los laboratorios de Drug Discovery.

PLATAFORMA TECNOLÓGICA HIGH THROUGHPUT BIOSYNTHESIS (HTB)

La Plataforma Tecnológica HTB combina la experiencia de IUCT en síntesis múltiple en paralelo y las enormes capacidades de la biotecnología para transformar procesos químicos multi-etapa en procedimientos bioenzimáticos más directos, bajo condiciones de reacción con claras ventajas industriales. La Plataforma HTB permite construir, en formato miniaturizado de alta eficacia, colecciones de moléculas bioactivas de bajo peso molecular, químicamente definidas, utilizando la biocatálisis como herramienta clave.

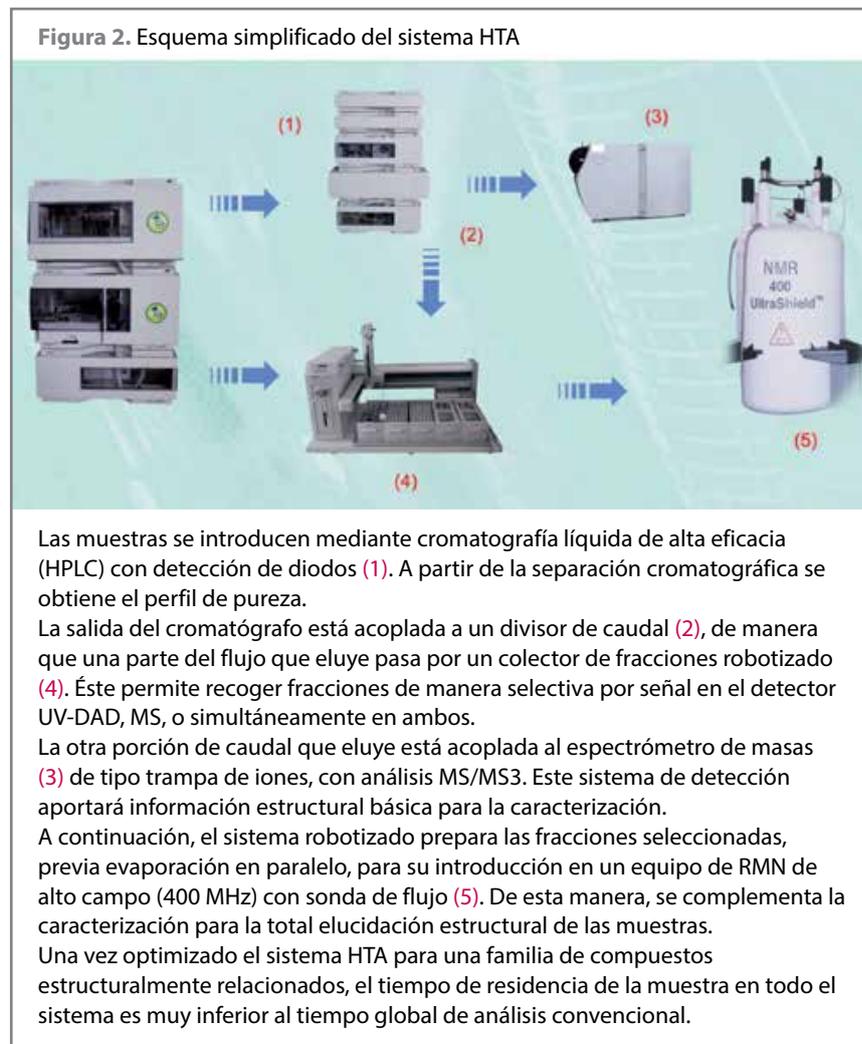
Esta plataforma puede operar de manera transversal junto con la Plataforma Tecnológica de Drug Discovery, Biotecnología Industrial y High Throughput Analysis (HTA).

La Plataforma HTB basa sus desarrollos en herramientas y know-how propios, entre los que cabe remarcar unas enzimas exclusivas como biocatalizadores regio- y estereoselectivos, unidos a las capacidades de miniaturización, paralelización y análisis en formato de alta eficacia.

En particular, esta tecnología se ha desarrollado a través de la generación de colecciones de compuestos (bibliotecas químicas, en formato en paralelo y de composición definida) formadas por centenares de análogos nucleosídicos. Dichos productos son compuestos cuya síntesis química convencional requiere de múltiples etapas de reacción, protección y desprotección, con rendimientos finales entre moderados y bajos.

En este sentido, aunque actualmente la Plataforma HTB inicialmente se desarrolló orientándose al diseño y obtención de este tipo de

La plataforma HTB permite obtener colecciones de entidades químicas a través de procesos biocatalíticos altamente selectivos en una sola etapa y a bajo coste



compuestos, cabe remarcar que la tecnología es adaptable a la obtención de nuevos productos basados en procesos de biocatálisis y/o bio-transformación.

La plataforma HTB, en resumen, permite diseñar y obtener colecciones de nuevas entidades químicas a medida, a través de procesos biocatalíticos que se caracterizan por ser en una sola etapa (one pot), altamente selectivos (químico, regio, estereoselectivos), de bajo coste de desarrollo, en medios acuosos, paralelizables en formato de alta eficacia y escalables a nivel industrial.

CONCLUSIONES

En el campo del descubrimiento de nuevos fármacos, o Drug Discovery, es esencial potenciar el desarrollo de nuevas plataformas tecnológicas que faciliten la obtención de resultados, mejorando la eficiencia y optimizando así tiempo y costes.

El desarrollo de la plataforma "High Throughput Biosynthesis" no surge a partir de una idea esporádica y fortuita, sino que parte de las experiencias previas de un equipo de expertos y del acoplamiento de tecnologías aisladas que, al combinarlas, aportan un gran valor añadido. ■