

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

La rapamicina y los productos naturales inmunosupresores



Bernardo Herradón
Instituto de Química Orgánica General, CSIC

Biografía

Licenciado (1980) y Doctor (1986) en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense (1980). Estancias postdoctorales en la ETH de Zürich (1986-1988) y en la Stanford University (California, 1989). Científico Titular del CSIC entre febrero de 1989 y mayo de 2003, trabajando en el Instituto de Química Orgánica General (CSIC). Profesor Asociado en la Universidad de Alcalá entre Octubre de 1994 y Junio de 1997. Investigador Científico del CSIC desde mayo de 2003 y director del Instituto de Química Orgánica General desde octubre de 2006. Coautor de aproximadamente 75 publicaciones científicas originales en diversas líneas de investigación (síntesis orgánica, péptidos, heterociclos, productos naturales, química orgánica física, química estructural, química computacional, compuestos biológicamente activos y toxicología). En los últimos años ha estado implicado en tareas de divulgación científica. Esta actividad la completa con publicaciones de carácter divulgativo y con actividades relacionadas en la web.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Recientemente se ha encontrado que la rapamicina es capaz de prolongar la vida. Esta molécula y otros productos naturales relacionados tienen actividad inmunosupresora y han sido fundamentales en el desarrollo de la biología química.

Summary

Rapamycin has been found to extend life in mammals. This molecule along with related natural products have immunosupresor activities and they have played central roles in the developing of chemical biology.

Una de las noticias científicas relevantes del año 2009 fue el hallazgo de que la inhibición de la ruta de señalización promovida por TOR extiende la vida en mamíferos (1). En dicho artículo se usa la rapamicina como herramienta de trabajo para probar esta hipótesis. Experimentos con ratones han mostrado un aumento de edad de vida del 14% entre el género femenino y del 9% en el masculino. La rapamicina ya había sido muy importante en los años 1980s-1990s en el desarrollo de algunas áreas de la biología celular.

Los cirujanos siempre han pensado en la posibilidad de trasplantar órganos en seres humanos. Durante muchos años, todos los ensayos realizados con animales condujeron al fracaso, lo que llevó a pensar que

había un factor biológico responsable del rechazo del órgano por el organismo huésped. Se consiguieron grandes avances a través de investigaciones que descubrieron que los anticuerpos y los linfocitos destruyen las células del órgano trasplantado; identificándose dos sistemas defensivos en el organismo: el humoral, basado en la relación antígeno-anticuerpo, y el celular, basado en los linfocitos. A partir de estos estudios se empezó a plantear la posibilidad de que el rechazo en los trasplantes podría ser evitado usando fármacos con actividad inmunosupresora. Hasta comienzo de la década de 1970s no había ningún compuesto con esta actividad específica; por lo que se empezaron a usar antimetabolitos con actividades citostáticas como fármacos para evitar el rechazo en trasplantes (2). En 1971 se aisló la ciclosporina A del cultivo de un microorganismo (3). En principio se buscaban compuestos con actividad antibacteriana, pero la ciclosporina A no la tenía. No se abandonó el proyecto y se continuó investigando este producto natural, encontrándose que tenía actividad inmunosupresora. En 1978 se ensayó como medicamento en trasplante de riñón, abriendo una nueva era en el área de los trasplantes de órgano. Sin embargo, la ciclosporina presenta ciertos inconvenientes (toxicidad, administración y dosificación estrictamente controladas y aumenta el riesgo de desarrollar cáncer), por lo que la búsqueda de mejores

agentes inmunosupresores debía continuar. En 1987 se aisló el FK506 del cultivo de un microorganismo (4). Es mucho más potente que la ciclosporina A y aunque también podía producir cáncer, este efecto indeseado era mucho menor que en ciclosporina. La investigación en FK506 se puede considerar espectacular: se aisló un producto natural de estructura compleja con actividad biológica potente, interesante y necesaria para el avance de la humanidad.

La rapamicina es un producto natural aislado de un microorganismo del suelo de la Isla de Pascua ("Rapa Nui", de ahí su nombre) (5). Los ensayos biológicos iniciales indicaban que tenía actividades antifúngicas y antibacterianas débiles; lo que, en principio, descartaba su utilidad terapéutica. Sin embargo, la actividad biológica del FK506 (12 años después) hizo que se retomase el estudio de la rapamicina como posible agente inmunosupresor debido a la alta similitud estructural entre las dos moléculas. Hasta 1991 las publicaciones sobre rapamicina fueron muy escasas, pero ya había alguna publicación sobre la actividad inmunosupresora potencial en 1977 (6). En investigaciones posteriores a 1990, se encontró que la rapamicina es inmunosupresora con muy alta actividad y, además, tiene una gran actividad antiproliferativa lo que la convierte en agente anticancerígeno (7) y, por lo tanto, con mejor perfil terapéutico que el FK506. La rapamicina fue aprobada como medicamento en USA (1999) y en Europa (2000).

Con estos tres compuestos (y muchos análogos que se prepararon) se profundizó en diversas áreas entre la química y la biología (8, 9). Se consiguieron avances en:

- a) Síntesis orgánica.
- b) Química supramolecular (interacciones entre ligandos y proteínas).
- c) Mecanismo de acción y bioquímica de productos naturales.
- d) Inmunología molecular.
- e) Identificación de dianas terapéuticas en el área de la inmunología.
- f) Diseño y síntesis de fármacos con actividad inmunomoduladora.
- g) Mecanismo molecular de transducción de señales

Cuando se profundizó en el mecanismo de acción de estos tres compuestos se encontraron bastantes similitudes, pero también diferencias sutiles. Estas moléculas se unen a una proteína receptora intracelular, denominadas conjuntamente como inmunofilinas. El FK506 y la rapamicina se unen a la misma proteína, la FKBP12 (FK-binding proteína) y la ciclosporina A se une a una proteína similar, la ciclofilina. El complejo inmunosupresor-inmunofilina es el responsable de la actividad biológica.

Una vez formado el complejo, se encontró que el de FK506 y el de ciclosporina A comparten mecanismos similares, inhibiendo la calcineurina, que es una proteína señalizadora necesaria para promover una respuesta inmunológica.

Por otro lado, el complejo rapamicina-FKB12 actúa por un mecanismo distinto, interaccionando con la proteína mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR interviene en una ruta distinta de transducción de señales, la cual es necesaria para la evolución de la fase G(1) a S del ciclo celular de las células T del sistema inmune.

Lo sorprendente de estos resultados es que dos compuestos muy distintos estructuralmente comparten

mecanismo y los dos más parecidos (rapamicina y FK506) actúan por mecanismos muy distintos; lo que es un reflejo de la complejidad y sutileza de los mecanismos de los procesos biológicos, que comienzan con un proceso de reconocimiento molecular entre el anfitrión (una biomacromolécula) y el huésped (una molécula pequeña o una macromolécula). La lección que se aprende de este tipo de resultados es que aún tenemos que hacer mucha investigación básica para entender la naturaleza.

Finalmente, volviendo al comienzo del artículo, es importante recordar que la rapamicina es un agente inmunosupresor, por lo que su administración hace que el organismo sea más susceptible a infecciones.

Referencias

1. D. E. Harrison et al. Nature 2009, 460, 392.
2. Varios premios Nobel de medicina han sido en el área de la inmunología y los trasplantes. Ver: http://nobelprize.org/prize_awards/medicine/
3. A. Rüeger et al. Helv. Chim. Acta 1976, 59, 1075.
4. H. Tanaka et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5031.
5. C. Vezina, C. Kudelski, S. N. Sehgal. J. Antibiotics 1975, 28, 721, 727.
6. R. R. Martel, J. Klicius, S. Galet. Can. J. Phys. Pharmacol. 1977, 55, 48.
7. M.-A. Bjornsti y P. J. Houghton. Nature Rev. Cancer 2004, 4, 335.
8. M. K. Rosen y S. L. Schreiber. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1992, 32, 384.
9. K. C. Nicolaou y T. Montagnon. Molecules that changed the World. Wiley, 2008.

Figura- Estructura de productos naturales inmunosupresores

