

COMENTARIO OFICIAL

DR. EFRAÍN G. PARDO¹

EL DR. CARVAJAL relata someramente a esta Academia, como ejemplo de sus logros en el difícil arte de diseñar drogas nuevas, la síntesis de dos anticonvulsivantes, de un compuesto capaz de producir regresión en el carcinoma mamario experimental de Huggins y de un conjugado microfilaricida que pudiera resultar útil en el tratamiento de infestaciones por *Onchocerca volvulus*. Aunque no fuesen una muestra, sino la obra total de los quince años que menciona, ya estas contribuciones señalarían fecundidad, tezón y agudeza científica que merecen para el autor felicitaciones calurosas. Cada compuesto podría ser objeto de cuidadosa discusión y, probablemente, lo será cuando el Dr. Carvajal aporte información detallada adicional.

El trabajo que acabamos de oír no intenta subrayar las características de los compuestos logrados, sino describir como método de búsqueda lo que el autor llama "diseño racional" y distingue de los "procedimientos de tanteo". Se puede aceptar, en principio, que sea superior el diseño "racional" sobre el "de tanteo", pero en justicia debe señalarse que la mayoría de los químicos medicinales declaran que su diseño de nuevas drogas es racional, aceptando, sin embargo, contribución de la serindipia y del azar. Lo que en esencia implican es que derivan, de los conocimientos existentes, pistas para la estructura de un compuesto nuevo que, al aplicarse, aumenta la predecibilidad de su acción biológica, tanto más cuanto se basen en información confiable y en análisis certero. El Dr. Carvajal está señalando la importancia de estos principios y ha ejempli-

ficado, con éxito, algunos caminos clásicos.

Con frecuencia se han descubierto por azar, o en el curso de otro empeño, compuestos de actividad biológicas; sin embargo, toda síntesis intencionada se suele basar en la existencia de un modelo estructural previo. El modelo puede ser: *a*) un componente celular o un metabolito; *b*) un mediador químico de acción biológica; *c*) una hormona; *d*) una sustancia aislada de microorganismos o de plantas; *e*) un compuesto de síntesis que tiene utilidad conocida; *f*) uno que produce efectos colaterales de posible utilidad; *g*) uno que posee acción biológica de aplicación desconocida; *h*) una serie en que los miembros difieren entre sí en aspectos cuantitativos de acción biológica.

En todo caso, el químico pretende: generar actividad biológica de tipo novedoso; aumentar la potencia de compuestos conocidos; desarrollar en las sustancias nuevas mayor selectividad para sistemas biológicos específicos; disminuir la toxicidad; hacer más cómodo o abaratar el tratamiento de una enfermedad.

Lo logra haciendo análogos del modelo que semejen o antagonicen los efectos de éste, que modifiquen su acción biológica, que constituyan sustratos de sistemas enzimáticos, que les den características físico-químicas que modifiquen su especificidad, su absorción, su distribución o su eliminación, que combinen dos o más modalidades de efectos deseables, para solo mencionar algunos de los procedimientos bien conocidos.

En el caso de los anticonvulsivantes, el Dr. Carvajal ha escogido como modelo el ácido gama aminobutírico. Para diseñar el análogo ha hecho uso del principio de inhibición enzimática por análogos del sustrato, ha dado estabilidad al compuesto al ciclicarlo, y

¹ Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

ha agregado radicales del tipo que, colocados en un solo carbono, son críticos a la acción de los barbituratos y de otros anti-epilépticos. Visto el compuesto nuevo final, se le pueden encontrar analogías con anti-epilépticos conocidos, representados por anillos de cinco miembros, incluyendo nitrógeno, y con radicales alquílicos; pero la estructura es legítimamente nueva.

En el caso del compuesto anti-neoplásico, el modelo inmediato parece haber sido el ácido 4-yodo-acetonido-salicílico; en el microfolaricida, el hetrazan y el nitrofurano que, conjugados, dan al compuesto nuevo caracteres especiales.

El farmacólogo suele ver con gran reserva la predicción de acción biológica con base en estructuras químicas y tiende a creer que el encontrar nuevos parámetros biológicos que medir será la fuente principal de descubrimientos nuevos. Incluso duda un tanto de la pista biológica misma y con frecuencia señala ejemplos de la falacia predictiva. Desafortunadamente se pueden citar muchas ejemplos entre la legión de veces en que la química falla en producir el medica-

mento deseado. Un caso socorrido es el de la alfa-metil-dopa, desarrollada y seleccionada entre diversos análogos por su capacidad de inhibir la descarboxilasa de la DOPA, suponiéndose que la disminución hipotética en la síntesis de catecolaminas que resultaría de esta inhibición produciría caída de presión arterial en los hipertensos. La sustancia resultó activa y útil, pero estudios posteriores indicaron que la inhibición enzimática que fue base de la selección no contribuía al efecto terapéutico.

Es este un tema de gran interés, pero mayor discusión en este momento alejaría nuestra atención del caso específico que estamos considerando. Para regresar a él, resumiré señalando que, si puede haber controversia acerca de si el Dr. Carvajal está haciendo algo totalmente distinto a lo que hacen otros estudiosos de la química medicinal, no la hay acerca de que esté llevando a cabo su propósito con bastante más éxito que el que pudiera anticiparse en condiciones comparables. Por esta razón, me permito reiterar la Dr. Carvajal felicitaciones a nombre propio y al de esta Corporación.
