

EDITORIAL

Red Iberoamericana para el desarrollo de péptidos terapéuticos, REDIPEPT Iberoamerican network for the development of therapeutic peptides, REDIPEPT

Hortensia Rodríguez¹, Fernando Albericio², Nelson Santiago Vispo³

DOI. 10.21931/RB/2020.05.03.1

En estos días donde la mayoría de nuestros países se encuentran haciendo frente a la pandemia desencadenada por el COVID-19, podemos leer en los medios de comunicación que la Plitidepsin (Aplidin®) de la biotecnológica española PharmaMar ha demostrado *in vivo* una potencia entre 80 y 2.800 veces superior¹, según el tipo de célula, al Remdesivir® de la estadounidense Gilead. Aplidin® es un fármaco aprobado en Australia para tratar pacientes con mieloma múltiple refractario y recidivante. El principio activo de la Aplidin® es un producto natural, la dehidrodidemnina B, que se aisló de una ascidia, la "Aplidium albicans", por primera vez en la costa mediterránea cercana a Ibiza². Desde el punto de vista estructural, Aplidin® es un depsipéptido cíclico, donde el éster se genera entre el ácido carboxílico del residuo C-terminal, *N,O*-dimetiltirosina, y el hidroxilo lateral de una treonina. La primera síntesis total de la dehidrodidemnina B se llevó a cabo en la Universidad de Barcelona³.

Este hecho que ha desbordado los ámbitos meramente científicos, debido a la realidad de la era COVID-19 que estamos viviendo, ilustra perfectamente la importancia de los péptidos en la industria farmacéutica. Actualmente, las dos agencias más importantes que regulan el acceso de los medicamentos al mercado, la *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ de los Estados Unidos y la *European Medicines Agency* (EMA)⁵ de Europa llevan aprobados más de 90 péptidos. Desde el punto de vista químico van desde pequeños di o tripéptidos a péptidos más complejos con más de 30 o incluso 40 aminoácidos. Ejemplos de los primeros son el dipeptidomimético Captopril para el tratamiento de la hipertensión, y de los segundos, el Lixisenatide (Lyxumia®), que posee una cadena lineal de 44 aminoácidos y que está indicado para el tratamiento de la diabetes.

Aunque el captopril, que fue descubierto por el investigador argentino Miguel A. Ondetti⁶ es un ejemplo de diseño racional de fármacos, no hay ninguna duda que los productos naturales (PN) han sido uno de los principales detonantes de que los péptidos sean hoy en día considerados como una excelente alternativa, tanto a las moléculas pequeñas*, como a las proteínas y a los anticuerpos como fármacos.

El impacto de los PN en el descubrimiento de fármacos no se circunscribe únicamente a la esfera de los péptidos, sino que por descontento se debe aplicar también a todo tipo de fármacos. Así, el último estudio de Newman y Cragg sobre la fuente de los 1562 fármacos aprobados entre 1981 y 2014 indica que únicamente un poco más de una cuarta parte, 420 (27%), son totalmente sintéticos, siendo el resto más o menos próximos a PN⁷. Así, el 5% son o bien productos naturales inalterados o botánicos (mezcla de hierbas), el 21% son deri-

vados y el 11% mímicos de PN. El 14% son sintéticos, pero su farmacóforo es un PN o un mímico de PN. Por último, el 16% son macromoléculas biológicas y el 6% son vacunas, ambos se pueden englobar en tener un origen natural. Aunque en los últimos años, se ha visto un renacimiento en el interés de la industria farmacéutica por los PN, muchos analistas atribuyeron a la crisis que tuvo esta industria a finales de siglo pasado al cierre de la mayoría de departamentos internos de PN, que tuvo lugar en los años 80.

En el campo de los péptidos y los PN es interesante resaltar el Ziconotide (Prialt®) que es un péptido de 25 aminoácidos que contiene 6 residuos de Cys formando 3 puentes disulfuro. Es un analgésico 1000 veces más potente que la morfina y fue descubierto por el investigador filipino Baldomero Olivera⁸ a partir del veneno de un cónido (caracol cono marino) de la especie *Conus magus*. Otro péptido procedente de un PN es la Romidepsin (Istodax®) que es un depsipéptido bicíclico, donde a parte del enlace éster tiene un enlace disulfuro. La Romidepsin, que también se ha encontrado en algunas especies marinas, se aisló por primera vez de la bacteria *Chromobacterium violaceum* encontrada en una muestra de suelo en Japón, tiene una potente actividad anti cancerígena ante algunos linfomas no-Hodgkin⁹.

Como péptidos antibióticos de origen natural podemos citar a la Daptomycin, que un lipodepsipéptido cíclico de 13 aminoácidos, terminado con un ácido decanoico, que fue aislado en el suelo a partir de la actinobacteria *Streptomyces roseosporus* y que se utiliza hospitalariamente para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias que son multirresistentes a varios fármacos; y la Colistin o Polymyxin E, que también es un péptido cíclico y que fue aislado en Japón durante la fermentación de *Bacillus polymyxa* var. *Colistinus* y que se utiliza también para infecciones difíciles de tratar. Otros péptidos antibióticos de origen natural son la Vancomycin y la Oritavancin, que son de la familia de los glicopéptidos. Los cónidos utilizan el péptido que es el principio activo del Ziconotide como mecanismo de defensa. Esta estrategia no es única para esta especie animal, pues también es utilizada por otras, como los anfibios.

Una buena estrategia de diseño de péptidos comienza por determinar los posibles candidatos bioactivos, seguido de la optimización de la secuencia para aumentar la estabilidad y la reactividad de estas moléculas¹⁰. Así el desarrollo de fármacos peptídicos consta de tres etapas fundamentales, primeramente, la extracción del péptido natural que tienen una determinada actividad biológica, luego la síntesis química o expresión recombinante del mismo y las posibles modificaciones químicas para lograr mejores estabilidades o modificado-

***En el contexto de entidades químicas como fármacos, las pequeñas moléculas se definen como aquellos compuestos orgánicos que tienen un peso molecular por debajo de 500 Da y que tienden a cumplir las reglas de Lipinski.**

¹ Decana Escuela de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Yachay Tech. Ecuador.

² Profesor. Universidad de KwaZulu-Natal. Durban, Sudáfrica.

³ Profesor. Escuela de Ciencias Biológicas e Ingeniería. Universidad Yachay Tech. Ecuador.

nes en la actividad biológica, en donde el diseño racional de péptidos híbridos ha tomado gran importancia. El concepto de péptido híbrido es simple, combina la secuencia de dos o más péptidos diferentes con funciones biológicas variadas, con el objetivo de obtener efectos biológicos más fuertes o novedosos. Los péptidos híbridos han demostrado excelentes potenciales terapéuticos contra enfermedades bacterianas, antitumorales y anti metabólicas¹¹.

La investigación de péptidos está evolucionando cada vez más para expandir la funcionalidad de estos péptidos convencionales mediante el desarrollo de enfoques de diseño de péptidos de *novo*. Estos caminos, a menudo basados en algoritmos de aprendizaje profundo, prometen revolucionar la biología sintética al otorgar a los nuevos péptidos actividades únicas y novedosas (figura 1)¹².

La estabilidad de un péptido se puede predecir fácilmente durante la etapa de diseño del péptido. Sin embargo, su bioac-

ción de los fagos filamentosos (*Phage display technology*, Premio Nobel 2018)¹⁵. Sin embargo, el formato sintético ofrece muchas ventajas, incluida la facilidad de creación de la biblioteca y la posibilidad de incluir modificaciones y residuos no naturales en el esqueleto del péptido.

Cuando en 1953, Vincent Du Vigneaud describió la síntesis de la primera hormona peptídica activa, la oxitocina, era imposible pensar que un péptido, como, por ejemplo, el Lixisenatide podía llegar al mercado y comercializarse, pues su síntesis requería al menos 89 etapas sintéticas. En aquellos momentos, esta complejidad sintética impedía tener a la escala de miligramos un principio activo peptídico que cumpliera todas las regulaciones que desde el punto de vista de pureza las agencias regulatorias requerían para su aprobación. Este cambio en el paradigma se produjo ya muy avanzado el siglo pasado cuando el método de la fase sólida descrito por R. Bruce Merrifield en 1963, premio Nobel de química al igual que Du Vigneaud, se

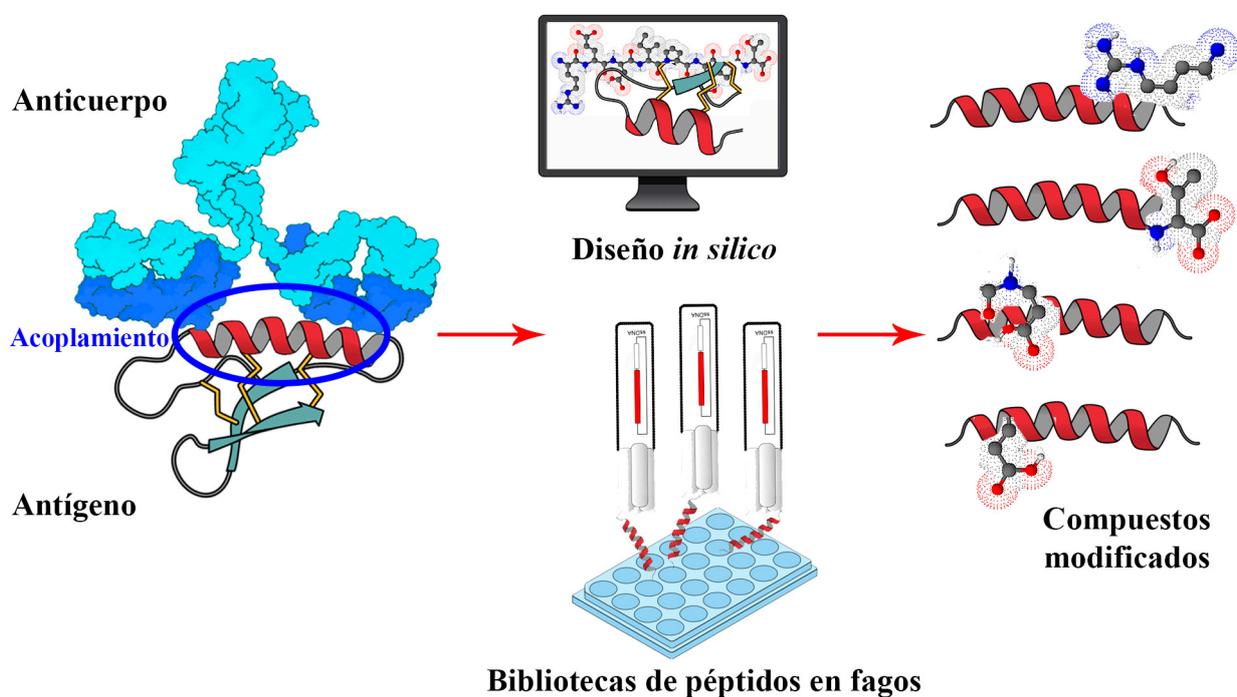


Figura 1. Estrategias para obtener péptidos de mayor actividad biológica contra la molécula blanco basado en la modelación del sitio de acoplamiento entre la molécula blanco (Anticuerpo, Receptor o Proteína) y su ligando biológico (antígeno). Aumento de la afinidad o las características biológicas del antígeno mediante modelación en *in silico* o utilizando selecciones sobre la cápsida de los fagos filamentosos hasta la obtención de moléculas con características mejoradas.

tividad es más difícil de estimar. Los softwares de predicción *in silico* se han convertido en una forma cada vez más popular de predecir la bioactividad de los péptidos sintéticos y naturales¹³.

En ausencia de información estructural de la molécula objetivo o blanco, la bioactividad puede ser imposible de predecir utilizando solo métodos *in silico*. En estos casos, a menudo es deseable usar otros métodos para guiar la determinación de proteínas bioactivas potenciales para el diseño de bibliotecas de péptidos. Pero en lugar de usarlos para encontrar el candidato ideal, pueden usarse para diseñar una biblioteca de péptidos con los candidatos más adecuados. Estas bibliotecas, que comprenden una combinación sistemática de un gran número de péptidos diferentes, son compatibles con técnicas de detección de alto rendimiento y, por lo tanto, pueden acelerar el descubrimiento de nuevos péptidos de uso farmacéutico¹⁴.

Las bibliotecas de péptidos pueden generarse sintéticamente o crearse mediante presentación de péptidos en la

refinó y fue adoptado por la industria farmacéutica para la producción de los péptidos listos para el consumo humano.

El método de la fase sólida es conceptualmente muy simple. Consiste básicamente en la utilización de un protector polimérico sólido (resina) para el aminoácido C-terminal y así los siguientes aminoácidos, que llevan protegido el grupo amino y las cadenas laterales, si están funcionalizadas, se van incorporando por sucesivas reacciones de acoplamiento (formación del enlace amida) y eliminación del protector de la función amino. Al permanecer durante todo el proceso, la cadena peptídica que está creciendo unida a un soporte sólido, se pueden utilizar excesos de reactivos, pues estos se eliminan por simples etapas de lavado. De esta forma se consiguen rendimientos para cada etapa cercanos al 100% lo que facilita la etapa de purificación y con ello se asegura la calidad requerida para convertirse en un fármaco. Paralelo al constante desarrollo de este tipo de metodología para aumentar la eficiencia de

la síntesis química de derivados peptídicos de interés farmacológico, surgen alternativas sintéticas para la preparación de secuencias peptídicas complejas, como la síntesis de péptidos asistida por membranas (Membrane Enhance Peptide Synthesis, MEPS), aunque no supera el uso extendido de la Síntesis en Fase Sólida¹⁶.

Los péptidos como fármacos tienen muchas ventajas. Así, por un lado, tienen una alta actividad y especificidad, se acumulan poco en los tejidos, poca toxicidad e inmunogenicidad y una interacción fármaco-fármaco limitada. Como se ha comentado anteriormente, incluso para la etapa de investigación, la síntesis de la mayoría de ellos no es compleja y al tener muchos la accesibilidad de muchos aminoácidos comerciales, permiten realizar programas de química farmacéutica eficientes con gran diversidad química para la identificación del candidato¹⁷.

Por otro lado, tienen algunos inconvenientes: poca estabilidad frente a los enzimas digestivos, lo que hace que la vía oral no es generalmente la más propicia, tienen una vida media reducida en el torrente sanguíneo y al ser relativamente hidrofílicos dificulta el traspaso a través de las membranas cuando esto es requerido para su modo de acción. De todas maneras, los últimos avances en nanotecnologías y administración de fármacos están teniendo un impacto positivo para contrarrestar este problema¹⁸.

El diseño y descubrimiento de péptidos se usa cada vez más para expandir las funcionalidades de los péptidos naturales para múltiples aplicaciones. Estas estrategias deben tener en cuenta tanto la estabilidad del péptido como la bioactividad para obtener los mejores candidatos posibles. Sin embargo, incluso las estrategias de diseño *in silico* más efectivas deberían incluir un paso de validación experimental. Por esta razón, el diseño racional de péptidos y la selección de bibliotecas deben ir de la mano para maximizar la estabilidad y la bioactividad de cada nueva biomolécula.

La importancia ganada por los péptidos gracias a su potencial actividad terapéutica, ha propiciado la creación de redes de colaboración donde tanto la academia como la industria farmacéutica contribuyen a la tarea de convertir los péptidos en prometedoras entidades terapéuticas. Organizaciones científicas y educativas sin fines de lucro como la *American Pep-*

tide Society (1990)¹⁹, o la *European Peptide Society* (1989)²⁰ promueven en su entorno próximo y en los países vecinos el avance de la educación y el estudio científico de la química, bioquímica, biología y farmacología de los péptidos. El surgimiento de estas sociedades son el resultado del rápido crecimiento mundial de la investigación relacionada con los péptidos y de la creciente interacción de los científicos de péptidos con prácticamente todos los campos de la ciencia.

En este contexto nace REDIPEPT (Figura 2), la Red Iberoamericana de Péptidos Terapéuticos, cuyo objetivo fundamental es crear y fortalecer vínculos de colaboración entre grupos iberoamericanos que desarrollan investigación focalizada en la búsqueda, identificación, diseño y síntesis de péptidos y derivados con potencial terapéutico. Los temas de investigación de interés general incluyen síntesis de péptidos de potencial actividad biológica, el aislamiento y la caracterización de nuevos productos, estudios de la relación estructura-actividad, la diversidad molecular, el diseño de *novo*, la administración de fármacos y el descubrimiento de nuevos agentes farmacéuticos. Para ello, se generarán Plataformas que incorporen y compartan las fortalezas de los grupos que formen parte de la red, en el diseño y la síntesis de péptidos, así como en la determinación del potencial biológico de estos. Las dianas de interés serán aquellas enfermedades de alto impacto en la salud de los países que conforman la red, con énfasis en enfermedades infecciosas de carácter bacterial o viral (Covid-19, Dengue, Zika, Chikungunya, Chagas, Tuberculosis, entre otras), degenerativas como el Alzheimer, o catastróficas como el cáncer.

Referencias bibliográficas

1. PharmaMar. Boryung Pharmaceutical, socio de PharmaMar en Corea del Sur, anuncia resultados con una potencia superior de plitidepsina (Aplidin®) contra el SARSCoV-2. vol. (5)2 285–299 http://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/07/NdP_Resultados_in_vitro_plitidepsina_Corea_OK.pdf (2020).
2. Lorente, A., Makowski, K., Albericio, F. & Álvarez, M. Annals of Marine Biology and Research Bioactive Marine Polyketides as Potential and Promising Drugs. *Ann. Mar. Biol. Res.* 1, 1–10 (2014).

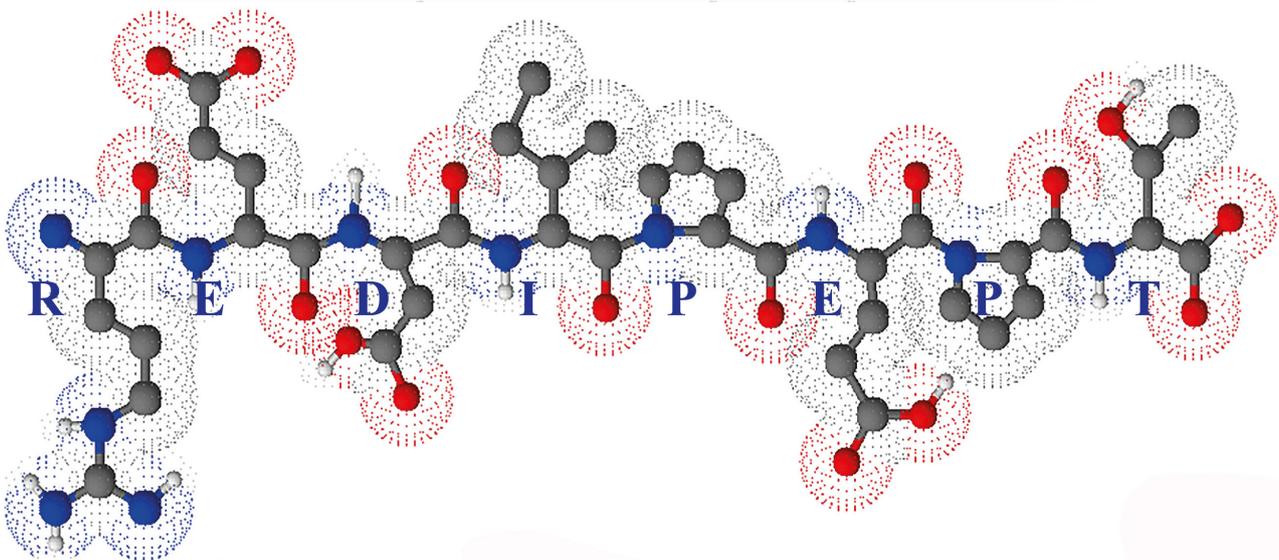


Figura 2. Péptido formado por el código de letras de los aminoácidos que conforman las siglas de la Red Iberoamericana para el Desarrollo de Péptidos Terapéuticos, REDIPEPT

3. Jou, G., Gonzalez, I., Albericio, F., Lloyd-Williams, P. & Giralt, E. Total synthesis of dehydroadipin B. Use of uronium and phosphonium salt coupling reagents in peptide synthesis in solution. *J. Org. Chem.* 62, 354–366 (1997).
4. Dolin, G. U.S. food and drug administration. in *Pharmaceutical Public Policy* 105–121 (2016). doi:10.1201/b19633.
5. European Medicines Agency I. <https://www.ema.europa.eu/en>.
6. Bautista Rodríguez, J. Captopril, el potente agente antihipertensivo concebido y desarrollado por un investigador argentino: Miguel Ángel Ondetti. *Cienc. e Investig. Reseñas* 1, 29–33 (2016).
7. Newman, D. J. & Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 79, 629–661 (2016).
8. Safavi-Hemami, H., Brogan, S. E. & Olivera, B. M. Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. *J. Proteomics* 190, 12–20 (2019).
9. Vandermolén, K. M., McCulloch, W., Pearce, C. J. & Oberlies, N. H. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): A natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Antibiotics* vol. 64 525–531 (2011).
10. Ruz, M., Arrero, P. & Albericio, F. Revolución combinatoria. *Combinatoria Molecular* (Elfos Scientiae, 2004).
11. Wang, C., Yang, C., Chen, Y. chen, Ma, L. & Huang, K. Rational Design of Hybrid Peptides: A Novel Drug Design Approach. *Curr. Med. Sci.* 39, 349–355 (2019).
12. Marrero-Ponce, Y. et al. Ligand-based virtual screening and in silico design of new antimalarial compounds using nonstochastic and stochastic total and atom-type quadratic maps. *J. Chem. Inf. Model.* 45, 1082–1100 (2005).
13. Marrero-Ponce, Y. et al. LEGO-based generalized set of two linear algebraic 3D bio-macro-molecular descriptors: Theory and validation by QSARs. *J. Theor. Biol.* 485, (2020).
14. Vispo, N. S. *Combinatoria molecular*. (Elfos Scientiae, 2004).
15. Vispo, N. S. Phage display Technology in vitro evolution. Nobel prize 2018. *Revista Bionatura* vol. 3 (2018).
16. Castro, V. et al. Novel Globular Polymeric Supports for Membrane-Enhanced Peptide Synthesis. *Macromolecules* 50, 1626–1634 (2017).
17. de la Torre, B. G. & Albericio, F. Peptide therapeutics 2.0. *Molecules* 25, 2019–2021 (2020).
18. de la Torre, B. G. & Albericio, F. The pharmaceutical industry in 2019. An analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. *Molecules* 25, (2020).
19. About Us – American Peptide Society. <https://www.americanpeptidesociety.org/about-us/>.
20. About EPS | European Peptide Society. <https://www.eurpepsoc.com/about-eps/>.