

CAPÍTULO 19

INVESTIGACION Y DESARROLLO DE NUEVOS FARMACOS EN EL UMBRAL DEL SIGLO XXI

PEDRO SÁNCHEZ GARCÍA

*Catedrático de Farmacología
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid*

Nunca como en nuestros días ha podido disponer el médico de herramientas terapéuticas tan potentes, eficaces, específicas y seguras. Este regalo del que con frecuencia no nos percatamos adquiere particular dimensión teniendo en cuenta que hasta los años veinte, los medicamentos verdaderamente eficaces se podían contar con los dedos de una sola mano. Con algunas excepciones la terapéutica estaba llena de placebos. La falta de eficacia y los efectos adversos de muchos medicamentos ponían al médico ante el dilema: *¿el paciente mejoró a causa del medicamento? ¿a pesar del él?*. Léase, y baste a modo de ejemplo, la terapéutica antisifilítica con arsenicales.

Durante el siglo XX, hemos tenido el privilegio de vivir una profunda transformación de la Medicina, en buena parte, gracias al avance de la Farmacología y por ende de la Terapéutica. Se suele recordar que a principio de siglo William Osler, distinguido clínico y educador médico, decía: “... *la medicina consta de tres partes: diagnóstico, diagnóstico y diagnóstico...*”. Es claro que sin un buen diagnóstico el tratamiento no sería racional, ni posible. No hay que olvidar que el fin último de la Medicina consiste en “... *devolver al enfermo la salud perdida ...*” y para ello en muchos casos, si no en todos, se requieren medicamentos. Las medidas de promoción de la salud o prevención de la enfermedad, o el solo diagnóstico, aun siendo necesarios, no bastan. La farmacología y la terapéutica ocupan un lugar de honor.

A lo largo de este siglo hemos vivido lo que se ha dado en llamar “*revolución terapéutica*”. Ello ha sido posible mediante la confluencia de variados fac-

tores. Entre los más importantes el desarrollo de la química de síntesis, de la farmacología básica y clínica y la colaboración de las especialidades clínicas en el estudio y evaluación de los medicamentos. Ello ha conducido al desarrollo de técnicas especiales para el estudio de los medicamentos en el hombre, de su eficacia y seguridad, de la relación beneficio-riesgo, coste eficacia y en última instancia de calidad de la vida. No es lo mismo cantidad que la calidad de vida. No es lo mismo vivir muchos años o que la vida parezca más larga.

El ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, incluido el consentimiento informado, constituye hoy la herramienta de mayor transcendencia para la investigación clínica de los fármacos. Los comités de ética e investigación clínica (CEIC) son críticos al respecto. Todo ello unido a las recomendaciones de “... *buena práctica clínica y de laboratorio* ...” avalan el carácter científico de los estudios clínicos y contribuyen a proteger los derechos de los pacientes participantes. Ya no se concibe el uso eficaz racional y seguro de los medicamentos en la práctica clínica si no es sobre la base de datos científicos obtenidos a través de la realización de ensayos clínicos en todas sus fases. Claro está, todo ello después de un estudio preclínico farmacológico y toxicológico apoyado en las pruebas del método científico.

Hoy el hombre no sólo se goza en el curso de la vida, como hacía el hombre primitivo; la controla, la interroga, interpreta sus respuestas y dirige el progreso. Ello ha conducido a una nueva filosofía en la concepción de la lucha contra la enfermedad que ha revolucionado el ejercicio de la Medicina. Los *medicamentos* han cambiado la vida de los hombres. El descubrimiento de nuevos medicamentos, de los cada vez más eficaces nuevos y seguros medicamentos, constituye una de las más gloriosas conquistas de la humanidad y curiosamente ni cuenta nos damos de ello, como tampoco nos percatamos de que respiramos o del rítmico latido del corazón. Solo cuando fallan.

Acostumbro a decir a los estudiantes de medicina lo difícil que resulta, para quien no lo vivió entender el impacto que supuso el descubrimiento de la penicilina para el tratamiento de las infecciones. Les hablo de la neumonía, como ejemplo singular. Hasta entonces –años cuarenta- les digo que tres días de infección neumocócica conducían al camposanto, hoy como mucho a tres días de baja en la empresa. Pero suelo añadir y eso lo entienden mejor “... *ustedes con seguridad están preocupados por el “sida” la enfermedad ¿verdad?. Pues miren, con seguridad, en la próxima década, se encontrará una solución a base de agentes quimioterápicos o vacunas y cuando ustedes cuenten a sus alumnos o a sus hijos, si los tienen, lo que en nuestros días supuso el “sida” tampoco lo entenderán...*”. Curiosamente, este comentario les ayuda a comprender el regalo que supuso la llegada de la penicilina y la era antibiótica además de muchos otros originales y nuevos medicamentos.

Los medicamentos, son noticia. Interesan a todos: médicos y no médicos, sanos y enfermos, políticos, sociólogos y economistas. Vean sino lo que ocurre a diario en nuestro país. Las simples medidas higiénicas y de promoción de la salud no gozan de buena prensa. Sin ellos, sin los medicamentos, la calidad de vida sufriría y también, en muchos casos, la calidad de la muerte. Porque todos sufriremos de algo en ese doloroso trance: tos, dolor, arritmias, náuseas, vómitos, dificultad respiratoria, depresión o miedo. Sobre todo miedo, miedo al miedo, se ha dicho. Probablemente éste sea el peor de los miedos. A no ser por los medicamentos que pueden mitigarlos.

Es cierto que cada vez disponemos de fármacos más activos y eficaces, pero no lo es menos que cada día son más caros, quitando los tan traídos y llevado genéricos. Aún no hemos logrado eliminar los efectos adversos ni lo haremos nunca. Debemos convivir con ellos. Eso sí, controlándolos. Aun queda un largo trecho en la investigación farmacológica. A pesar de los avances espectaculares logrados en el siglo XX. Sería triste que hubiéramos agotado los veneros. El médico, debe tener un ojo puesto en el pasado, que no puede ni debe olvidar y otro en el futuro, que nos aportara grandes sorpresas terapéuticas como consecuencia de nuevos descubrimientos farmacológicos previsibles a corto plazo. Esto constituye el reto fundamental del futuro. Se ha dicho y no sin razón que no se puede olvidar la historia a riesgo de repetirla. A este respecto es prudente recordar que el descubrimiento de fármacos, en el siglo que se ha ido, fue estimulado por la *síntesis química*, consolidado por la *investigación farmacológica* y guiado por las *disciplinas clínicas*. Este trípode ha revolucionado la medicina del siglo XX como ningún otro factor científico. Ello permitió la introducción en terapéutica de hormonas, quimioterápicos, antibióticos de varios tipos y generaciones y algún antiviral, antihipertensivos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antineoplásicos, antagonistas hormonales, fármacos eficaces contra la impotencia, la obesidad o la calvicie, entre otros. En todo caso aún existen y existirán por mucho tiempo agujeros negros. Quienes tengan el privilegio de vivir bien entrado el siglo XXI, verán como se aclaran.

¿Cómo se logró este avance farmacológico espectacular en el siglo XX?

La respuesta es simple: imaginación, ideas, trabajo, soporte económico y suerte. Imaginación e ideas ante todo, porque si bien es cierto que el soporte económico es necesario, aunque escaso, estoy convencido de que las ideas lo son aún más. Es cierto que a la industria farmacéutica se debe el descubrimiento de la mayor parte de los nuevos medicamentos. Apostó con éxito, so-

bre todo, en la segunda mitad de siglo. Únase a ello la estrecha y creciente colaboración *Universidad-Empresa* que, en nuestros días, y cara al futuro se está multiplicando. Ambas, Universidad y Empresa lograron tremendos avances farmacológicos con proyección terapéutica y estoy convencido de que hoy día ofrecen originales ideas y caminos para nuevos descubrimientos. Los veremos. En cualquier caso uno de los grandes retos inherentes a la búsqueda de nuevos fármacos consiste en evitar que sean aceptados medicamentos ineficaces o rechazados otros potencialmente útiles. Ejemplos al respecto hay. En mas una ocasión medicamentos de gran calado han dormido en los anaqueles de las industrias farmacéuticas hasta que fueron redescubiertos.

Pero ¿cómo se obtuvieron los medicamentos?. A continuación propongo una clasificación en cierta medida arbitraria:

1. “Serendipity”, chiripa, suerte, o azar.
2. Cribado masivo de moléculas, obtenidas por síntesis químicas dirigidas a partir de productos naturales
3. Modificaciones de estructuras químicas conocidas con la idea de mejorar sus propiedades farmacodinámicas o farmacocinéticas.
4. Conocimiento del mecanismo de acción de fármacos previamente descubiertos como apoyo para obtener otros nuevos.
5. Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad con el objetivo de interferir con medicamentos en su evolución.

Es cierto que ninguno de los sistemas excluye al otro. Se complementan. Aunque usualmente dos más dos son cuatro, el proceso de complementación puede hacer que sean 22. Un poco exagerada esta afirmación, pero puede ocurrir. Hagamos que ocurra.

La *chiripa* (“*serendipity*”) se usa para describir hallazgos imprevistos. Pasteur dijo que “... la suerte favorece “únicamente” a las mentes preparadas ...”. No olvidemos además, que hallazgos imprevistos a veces han contribuido al descubrimiento de estrategias terapéuticas punteras dentro del contexto de una rigurosa investigación científica. Ejemplos existen. Pero miremos a la quini-na, los digitálicos, la misma penicilina y, ya más cerca de nosotros, al inicio de la era antidepresiva; algunos inmunodepresores como la *ciclosporina*, o el EDRF-NO con todas sus consecuencias presentes y futuras. Considerando simplemente la ciclosporina uno se hace la siguiente pregunta ¿Quién hizo más por los transplantes, los cirujanos o la ciclosporina?. No soy yo el más adecuado para responderla.

Fármacos logrados mediante cribado molecular o programación científica bien desarrollada hay muchos. Recordemos los betabloqueantes los antagonistas

de receptores H_2 como emblemático ejemplo. Además de azidotimidina (AZT), el primer fármaco eficaz para el tratamiento del “*sida*”, muchos antineoplásicos, difenilhidantoína y otros antiepilépticos y un buen número de antibióticos fueron así obtenidos. El descubrimiento de los receptores ha jugado un papel crítico en el pasado y a no dudarlo lo hará en el futuro en el área de la investigación y desarrollo de fármacos. Estamos ahora en la fase de su clonación con las herramientas que la biología molecular nos ha proporcionado. En muchos casos se ha conseguido. Algunos ya con función definida otros aún a la busca de empleo, sin oficio conocido. Pero lo encontrarán como ha sucedido con las nuevas profesiones. Como idea adicional a nadie se escapa el papel jugado por el conocimiento de “*la biosíntesis y función fisiológica de la angiotensina*” en el desarrollo de los inhibidores de la enzima conversora (IECA) o la investigación de la función adrenal en el desarrollo de la cortisona.

En nuestros días, esta nueva disciplina invade el campo de la farmacoterapia: *farmaco-economía*. No olvidemos la relación coste-beneficio. El desarrollo de los fármacos y su aplicación terapéutica exigen gastos a los que no siempre es posible subvenir. No es pues extraño que los gobiernos se preocupen de su control. En España, como en otros países, los recursos son limitados y no puede aceptarse “... *todo para todos*...”. Se me entiende, creo. Me estoy refiriendo al problema de la financiación selectiva de los productos farmacéuticos. ¿Qué pasará en el futuro?

En el proceso de evaluación de medicamentos ya durante el siglo XX confluyen numerosas actividades preclínicas y clínicas, todas dirigidas a demostrar su eficacia, una relación beneficio-riesgo favorable y coste-eficacia óptimo. Aquí es donde ocupa un papel central el farmacólogo clínico que, junto con el clínico, el bioinformático y el economista de la salud, entre otros, han valorado científicamente y globalmente los nuevos medicamentos. *Asoman aquí el ensayo clínico, el metaanálisis, la epidemiología y la farmacovigilancia, como herramientas de indudable valor sanitario en manos del farmacólogo.*

En los últimos tiempos el mundo de los medicamentos, todos los sabemos, anda revuelto. Los que nos movemos entre ellos, digo entre los fármacos, desde hace años, quienes tenemos la obligación de educar a quienes han de utilizarlos en la práctica clínica vemos la situación con cierto grado de preocupación. Ciencia, política y economía probablemente no sean buenos compañeros de viaje. Se ha dicho que “... *si en principio la política y la economía condicionan la ciencia, no existe la menor duda de que, a largo plazo, es la ciencia quien condiciona política y economía*...”. Esto no pueden ni deben olvidarlo los políticos.

El desarrollo y la introducción de un fármaco en el arsenal terapéutico ha exigido y exigirá un impresionante trabajo multidisciplinar: químicos, biólogos moleculares, toxicólogos, farmacólogos básicos y clínicos, clínicos, economistas

y estadísticos entre otros y supone un considerable esfuerzo intelectual y un enorme costo económico (unos 50.000 millones de pesetas). Y ello cuando las cosas van bien; cuando no se detectan efectos adversos que obligan a suspender el desarrollo del fármaco en fases avanzadas a una vez comercializado. La farmacoepidemiología se ocupa de velar por este asunto. En todo caso tenemos que aceptar el riesgo que implica el uso de los medicamentos, como aceptamos los riesgos de muchas actividades cotidianas: conducir, viajar en avión, caminar por las ciudades o nadar. Eso sí, debe procurarse que el riesgo sea el mínimo y al menor costo posible para el individuo y para la sociedad.

¿Qué traerá la biología molecular, la química combinatoria y la robótica en el futuro?

Durante las últimas décadas, *el año 2000, el siglo XXI, o el tercer milenio* han sido algo así como el faro indicador de *cambios, progreso y reto* en todos los ordenes de la vida. Todo así alguien humorísticamente ha dicho que en los albores del 2000, el problema más preocupante, relacionado con el cambio de fecha, fué el desastare que pudo suponer el fallo de los computadores no programados adecuadamente para la ocasión. No ocurrió así. Ahora en el umbral del siglo XXI el mundo se pregunta que esperamos del tercer milenio. Los farmacólogos se preguntan también que vendrá, cómo, cuándo y cuánto se conseguirán en el ámbito de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos y su proyección terapéutica?.

Veamos: En párrafos precedentes quedó muy claro que el desarrollo de la farmacología y el logro de nuevos fármacos durante el *siglo XX* ha sido espectacular. A ello han contribuido *química, farmacología y clínica*. Hoy en los albores del XXI se podría establecer un cierto paralelismo con el pasado, con la sola diferencia de que ahora los fundamentos para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos se apoyarán sobre todo en la *biología molecular, el genoma y proteoma, la biotecnología, la química combinatoria, bioinformática y la robótica* al margen de la Farmacología y la Clínica. Han cambiado las técnicas pero no los objetivos y las posibilidades. Unos y otras se han visto considerablemente amplificados.

La biología molecular ha impulsado el proyecto “*Genoma Humano*” que se inició hace ahora aproximadamente diez años; el uno Octubre 1990. Los planes iniciales preveían completar la secuencia del DNA para el año 2005. Sin embargo los avances tecnológicos han hecho posible que su secuencia haya sido terminada el 26 de Junio del año 2000. La identificación de genes proporciona una nueva y paradigmática forma de entender la enfermedad hu-

mana, al nivel más fundamental. Por otra parte el conocimiento del control genético de las funciones celulares constituirá la piedra angular de futuras estrategias para la prevención y tratamiento de la enfermedad. Como dato curioso para la identificación del gen responsable de la *fibrosis quística* en 1980 se necesitaron más o menos nueve años. Hoy día el gen responsable del *parkinson* fue identificado en unas cuantas semanas. Esto indudablemente se debe al extraordinario marco del progreso tecnológico en áreas de secuenciación y bioinformática. Desde el punto de vista farmacológico el conocimiento del genoma y con ello la identificación y validación de nuevas dianas, a nivel molecular, representa una herramienta de incalculable valor para el desarrollo de nuevos fármacos con potencialidad terapéutica en el futuro. De hecho casi cada semana se publica un nuevo abordaje terapéutico para ciertas enfermedades como consecuencia del desarrollo exponencial de nuevas dianas a nivel molecular. Sin olvidar la terapéutica génica en sus comienzos todavía pero con indudables perspectivas de futuro.

La proteómica el análisis del producto del genoma, “*de la molécula proteica a la función*”, ofrece un abordaje alternativo, y complementario al tiempo, de la tecnología genómica para la identificación y validación de dianas proteicas para los fármacos y para la descripción de los cambios en la expresión proteica bajo la influencia de la enfermedad o el tratamiento. De hecho la industria farmacéutica tiene un gran interés en la proteómica con vistas al valor de este tipo de tecnología aplicada al estudio de la toxicidad, descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Ojalá que estos tipos de investigación penetrasen con brío en los ambientes universitarios. Su potencial para cambiar la faz de la medicina es fenomenal. De hecho el número de dianas con interés terapéutico puede incrementarse en varios ordenes de magnitud. Pero su complejidad es impresionante.

La farmacogenética en nuestros días se ha convertido en una herramienta para optimizar la eficacia terapéutica. Pero ¿qué es la farmacogenética? Esta disciplina estudia la relación entre el genotipo individual y la capacidad para metabolizar sustancias exógenas; fármacos en este caso particular. Se puede entender perfectamente que diferencias en el metabolismo de fármacos pueden ocasionar signos de toxicidad severa o fallos terapéuticos no menos graves. Por ejemplo la isoenzima del citocromo P-450, CYP 2D6, metaboliza más de 40 fármacos corrientemente prescritos y el polimorfismo de este gen afecta la respuesta terapéutica de no menos del 20% en ciertos grupos étnicos. ¿Quién duda ahora del interés de los técnicos de genotipado en la clínica?. Además en el campo del diagnóstico molecular la existencia de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) abre la posibilidad de asociar alteraciones genéticas puntuales con alteraciones patológicas mayores. El interés de

estos estudios por una parte, y los problemas éticos que plantean son de una gran envergadura. No es este el momento para discutirlos.

La química combinatoria en fase sólida o líquida representa el avance de mayor relieve en nuestros días en el área de la química de síntesis. La tecnología actualmente disponible permite obtener de compuestos con posible interés farmacológico con una rapidez y variedad no previamente contemplada, al mismo tiempo que su adecuada y progresiva separación. Pero faltaba un paso. La posible identificación entre las múltiples moléculas de aquellas que puedan tener una potencialidad farmacológica y en última instancia terapéutica. El desarrollo de los llamados uHTS (ultra-high throughput screening methods) o *métodos de cribado ultrarrápido de alto rendimiento* está permitiendo, mediante el uso de sistemas celulares caracterizar y cuantificar con rapidez, precisión seguridad y sensibilidad las moléculas obtenidas; hasta 50-60.000 por semana. Claro está que cuando se trata de estudios sobre metabolismo y farmacocinética (DMPK. Drug Metabolism and Pharmacokinetic) los métodos de cribado rápido no superan las 100 moléculas por semana. En cuanto a los métodos de cribado *in vivo*, un rendimiento de 10 moléculas por semana puede considerarse alto si se piensa que la metodología convencional a duras penas puede evaluar un solo compuesto. La química combinatoria al fin ha permitido disponer de grandes *bibliotecas de moléculas* con muchas cabezas de serie con potencial interés farmacológico. Recordemos aquí que el año 1999 cerca del 40% de los medicamentos autorizados fueron obtenidos mediante química combinatoria. Este progreso no habría sido posible sin la colaboración de una disciplina puntera, la bioinformática que permite el tratamiento de datos a una escala impensable hace pocos años (Tabla 1).

Tabla 1

Síntesis química tradicional y química combinatoria en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos: Diferencias

Química tradicional (QT)	Química Combinatoria (QC)	Diferencias
Síntesis química manual	Obtención de cientos de miles de moléculas con múltiples variaciones moleculares	Mayor número y variedad de moléculas en (QC)
Biblioteca con nº limitado de moléculas	Bibliotecas de infinitas moléculas	
Cribado molecular individual: artesanal	Cribado molecular ultrarrápido de alto rendimiento (uHTS) automatizado en paralelo. Hasta 50-60000 moléculas por semana	Incremento de la capacidad y velocidad de selección o cribado molecular en (QC)
Reducido nº de fármacos cabeza de serie	Numerosos fármacos cabeza de serie	Aumento considerable del número de fármacos cabeza de serie (QC)

En el comienzo del tercer milenio, los avances tecnológicos reseñados constituyen un hito en el área de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. En todo caso este es el momento de indicar que los sistemas utilizados a lo largo del siglo XX, no pueden ser olvidados. Finalmente querría referirme, a *los productos naturales* como fuente de moléculas cabezas de serie con actividad farmacológica. Es cierto que su interés para el logro de nuevos medicamentos ha caído en cierto desuso. Pero no lo es menos que los productos naturales ofrecen mayor diversidad estructural que la química combinatoria y mayores oportunidades para encontrar nuevas estructuras como cabezas de serie de bajo peso molecular activas farmacológicamente. No olvidemos que solo el 10% de los recursos naturales de nuestro planeta han sido explotados hasta nuestros días. Por otra parte es altamente significativo *que de los 20 medicamentos no proteicos más vendidos* en el último año en USA, *nueve son de origen natural* entre ellos: simvastatina, lovastatina enalapril, pravastatina, altovastatina, ciprofloxacino, claritromicina y ciclosporina. Ello ha conducido a que muchos países controlen y patenten su propia flora. Aun así no se verán libres de los llamados *biopiratas*. Por si esto fuera poco debe saberse que, en general, los países originarios de la materia prima no se han beneficiado de su comercialización. Recuérdese al respecto el ejemplo de la *ciclosporina* obtenida a partir de un hongo, *Tolypocladium inflatum*, recogido en Noruega.

Ya en el umbral del siglo XXI ¿qué esperamos y qué nos gustaría?

Hasta nuestros días mucho ha sido posible gracias a observaciones preliminares, con frecuencia heterodoxas. Ellos han permitido utilizar los medicamentos con dos fines primordiales: uno para explorar funciones fisiológicas y patológicas con una precisión poco común, que a su vez constituye una fuente racional, para apoyar el diseño de nuevos medicamentos y otro como agentes para diagnosticar, prevenir o curar la enfermedad. Muchos de origen natural aún ocupan un lugar crítico en la Medicina. No han podido mejorarse. Descubrámonos ante la digital o la reserpina. Para otros, obtenidos por síntesis química, el objetivo farmacológico inicial cambió cuando fueron mejor estudiados farmacológica o clínicamente, lo mismo que mejoró su eficacia clínica, su tolerancia, su relación beneficio-riesgo y disminuyó su coste.

Ahora, a la puerta del siglo XXI la situación política, económica, social y científica ha cambiado y cambiará más. Los científicos podemos y debemos mirar a largo plazo; podemos extrapolar. No se trata de jugar a profetas, que sería insensato, sino prudente previsión frente al futuro. La ciencia del siglo XX, ha sido admirable pero ya no es imitable. Ya no es posible la “*ciencia rate* -

ra” –hecha a ratos – de las primeras décadas, ni la sufragada por el propio científico. *La Ciencia requiere ayudas cuantiosas* y exige que los investigadores se dediquen eficazmente y por completo a la investigación. Si bien es cierto, que las ideas son menos abundantes que el dinero, y ellas son patrimonio de los investigadores, *la sociedad y el estado deben subvenir a los gastos que origina*. El secreto está en invertir bien e invertir mucho. No café para todos. Decía un querido amigo mío, maestro e investigador de excelencia, si los hay, Alberto Sols, que para tener buenas cosechas hace falta, en general “... *preparar el terreno, sembrar, abonar, en muchos cultivos regar, en no pocos escardar o podar y finalmente cosechar, incluida la separación de la paja y el trigo (el clásico trabajo de trillar) ...*”. Valga, en alguna medida, este recuerdo, casi bíblico, para entender lo que cuesta la investigación: pero ¿cuánto vale?

Y para el siglo XXI ¿Qué?. Por lo pronto pienso que éste será *el siglo de la Geriátrica*, de los ancianos, viejos, jubilados, pensionistas o simplemente personas de la tercera edad. Y por eso de que jubilado viene de júbilo, aunque no, siempre, y por mor de una vida jubilosa, los médicos del XXI deberán aprender a convivir con, y a tratar a, estos pacientes. Al margen de los grandes avances científicos y tecnológicos, ¿cambiaría la conducta humana hacia nuestros semejantes?. Tema este importante, si los hay, tanto o más que las pensiones. Y digo esto con la razón que me presta el saber que gran parte de las enfermedades mentales, neurodegenerativas, neoplásicas, cardio y cerebrovasculares, articulares o infecciosas a ellos les van a afectar.

El progreso de la Farmacología y, en lógica consecuencia, de la Terapéutica ha venido estrechamente relacionado, y lo hará más en el futuro, con el desarrollo de la química, bioquímica, la clínica y muy particularmente con las aportaciones de la biología molecular, la biotecnología y la bioinformática. La farmacología se ha visto beneficiada de esta *conversación cruzada multidisciplinaria*, pero reconozcamos que ha devuelto con creces lo que recibió, proporcionando herramientas terapéuticas de una utilidad sin precedentes.

Con el principio de siglo a la vista, *¿qué preguntas podemos y debemos hacer y que debemos esperar cara al tercer milenio?* Se me ocurren entre otras las siguientes:

- a) ¿Qué impacto farmacoterapéutico tendrá el conocimiento detallado del genoma humano, ya totalmente secuenciado?
- b) ¿Representará la terapéutica génica la esperanza que en ella se ha puesto?
- c) ¿Y las interminables familias de receptores humanos clonados, algunos todavía sin oficio conocido y de sus agonistas y antagonistas y los que vendrán?

- d) Será una realidad un banco de células pluripotenciales (stem-cells) que pueda generar hasta las más “nobles” células de nuestro cerebro?
- e) ¿Qué pasará con la terapéutica de las enfermedades mentales y neurodegenerativas? ¿y con el cáncer?. ¿Y la regeneración de la funcionalidad de las lesiones traumáticas medulares?
- f) ¿Hasta dónde los fármacos antirrechazo y la fabricación de órganos de repuesto a la carta?
- g) ¿Qué será de la prevención y terapia de los accidentes cardio y cerebrovasculares?
- h) ¿Y de la osteoporosis?
- i) ¿Qué haremos con las enfermedades emergentes, las del porvenir, el SIDA, las nuevas virales o por priones?
- j) ¿Y con la creciente resistencia de los gérmenes a los antibióticos?
- k) ¿Se podrá retrasar la vejez? ¿Contribuirán los medicamentos a un vida de más calidad, más lúdica o, sencillamente, la vida parecerá más larga?
- l) ¿Hasta donde llegará el diseño molecular de fármacos? ¿Qué aportará la química combinatoria? ¿Y la bioinformática y los ordenadores en el campo terapéutico?
- m) ¿Seguirán ocupando un lugar estratégico los productos naturales como fuente de medicamentos? ¿Y la “chiripa”?
- n) ¿En qué quedarán los efectos adversos de los fármacos?
- o) ¿Hasta dónde llegará el problema de los medicamentos huérfanos?
- p) ¿Hasta dónde podrá la economía soportar el coste creciente para el desarrollo y uso clínico de los medicamentos?
- q) ¿Qué problemas éticos nos planteará el total conocimiento del genoma, y la farmacogenética?
- r) Y, por fin, ¿llegará la farmacología del confort?.

Aunque ésta no sea una visión completa de la Farmacología que viene, y de sus grandes problemas y soluciones, de la académica y no académica, de la que investiga problemas básicos y aplicados, llegado a este punto estoy firmemente convencido de que *el siglo XXI, aportará gratas sorpresas que ahora nos parecerían juliovernescas*. Desde el punto de vista científico y tecnológico, político, económico, social y sanitario, entre otros. Humano también. Vendrán, eso sí, otras enfermedades, pero dispondremos de nuevos medicamentos, para su prevención o cura, más específicos, eficaces y con menos efectos adversos que además permitirán mejorar la calidad de vida. Será el siglo de la geriatría. ¡No lo olvidemos!. Y lo que requieren los viejos, probablemente no sea tanto fármacos como “amor”. No dé vergüenza decirlo. Habrá otras formas de vida, de comunicación y transporte y tendremos que acostumbrarnos. Soy

optimista. Pienso que todo será para bien y digo esto porque jamás vi que la vida en este mundo fuera a peor.

Bibliografía

- Debouck, C. And Metcalf, B.: *The impact of genomics on drug discovery*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40: 193-207, 2000.
- Drews, J.: *Drug discovery today and tomorrow*. Drug Discov. Today. 5: 2-4, 2000.
- Evans, W.E. and Relling, M.V.: *Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics*. Science 286: 487-491, 1999.
- Harvey, A.: *Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products*. Drug. Discov. Today. 5: 294-300, 2000.
- Goodwin, J.S.: *The empirical basis for the discovery of new therapies*. Persp. Biol. Med. 35: 20-34, 1991.
- Lazo, J.S. and Wipf, P.: *Combinatorial chemistry and contemporary pharmacology*. J. Pharmacol. Exp. Therap. 293: 705-709, 2000.
- Lenz, G.R., Nash, W.M. and Jindal, S.: *Chemical ligands genomics and drug discovery*. Drug. Discov. Today. 5: 145-156, 2000.
- Linder, M.W., Pzough, R.A., and Valdea, R.: *Pharmacogenetic a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency*. Clinical Chemistry 43: 254-266, 1997.
- Ohlstein, E.H. Ruffolo, R.R. and Elliott, J.D.: *Drug discovery in the next millenium*. Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. 40: 177-191, 2000.
- Pennington, S.R. and Dunn, M.J. (Eds.). *Proteomic: from protein sequence to function*. Bios. Scientific. Publ. Lim.. Oxford. GB, 2000.
- Sánchez-García, P.: *Reflexiones de un farmacólogo en el umbral del siglo XXI: del Laboratorio a la Clínica*, 62 pp. Ed. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1999.
- Searls, D.B.: *Using bioinformatic in gene and drug discovery*. Drug. Discov. Today. 5: 135-143, 2000.
- Venter, J.C. and Broder, S.: *Sequencing the entire genomics of free living organisms: the foundation of pharmacology in the next millenium*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40: 97-132, 2000.
- White, R.E.: *High-throughput screening in drug metabolism and pharmacokinetics, support of drug discovery*. Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. 40: 133-157, 2000.
- Wiewpoint: *The future. Through the glass lightly*. Science, 267: 1609-1618, 1995.