



FÁRMACOS PEPTÍDICOS: DEL DESCUBRIMIENTO AL DESARROLLO

¿Qué son los fármacos peptídicos y cómo se utilizan en la terapéutica?

Los fármacos peptídicos, también conocidos como péptidos terapéuticos, son cadenas cortas de aminoácidos, que generalmente presentan un peso molecular de 500 a 5000 Da. Estas moléculas están diseñadas para imitar los péptidos naturales que desempeñan papeles cruciales en los procesos biológicos, actuando como hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, ligandos de canales iónicos o agentes antiinfecciosos.

AMS BIOPHARMA.

Aprovechando estas funciones, se desarrollan fármacos péptidos para dirigirse a vías y enfermedades específicas, ofreciendo ventajas terapéuticas únicas frente a las pequeñas moléculas tradicionales o los productos biológicos.

Los péptidos terapéuticos son altamente versátiles. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades infecciosas.

Descubrimiento de fármacos peptídicos: Del concepto a la aprobación por la FDA

El desarrollo de péptidos terapéuticos sigue una ruta de múltiples pasos, que comenzó con el descubrimiento de péptidos naturales y sus análogos. En las primeras etapas del descubrimiento de fármacos péptidos se aislaban hormonas como la insulina o la somatostatina, cuyos roles fisiológicos estaban bien comprendidos.

Con el tiempo, los avances en proteómica y biología estructural condujeron al descubrimiento de numerosas interacciones proteína-proteína (IPP), que son vitales para funciones celulares como la transducción de señales, la respuesta inmune y la regulación del ciclo celular. La desregulación de las IPP conduce a enfermedades como el cáncer y los trastornos autoinmunes.

Debido a su flexibilidad estructural, los péptidos pueden unirse de manera eficaz a las superficies complejas involucradas en estas interacciones, ofreciendo un enfoque

dirigido para interrumpir las IPP patológicas. **El diseño racional de péptidos para modular las IPP** aprovecha enfoques computacionales y experimentales para dirigir interfaces moleculares específicas con alta precisión. La identificación de las propiedades estructurales y funcionales de la superficie de interacción de la proteína mediante técnicas avanzadas como la cristalografía de rayos X o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es el primer paso. Posteriormente, algoritmos computacionales ayudan a diseñar péptidos que se unan selectivamente a estas superficies, imitando interacciones naturales o inhibiendo las patológicas.

Una vez descubierto el péptido, su producción se lleva a cabo mediante métodos químicos o biológicos. Las técnicas de síntesis de péptidos, tales como la **síntesis en fase sólida (SPPS)** y la tecnología del ADN recombinante, permiten la creación de péptidos modificados con estabilidad y eficacia mejoradas. La SPPS sigue siendo una piedra angular para la síntesis de péptidos de longitud corta a media, mientras que la tecnología del ADN recombinante se emplea para estructuras más largas o complejas. Tras la síntesis, **se aplican modificaciones químicas, como la PEGilación o la ciclación**, para mejorar la biodisponibilidad, la estabilidad y la vida media.

Estos péptidos optimizados se someten a rigurosas evaluaciones preclínicas y clínicas, lo que finalmente conduce a su inclusión en la creciente lista de fármacos péptidos aprobados por la FDA.

Desarrollo Preclínico

En la etapa preclínica, los fármacos péptidos se someten a extensos ensayos *in vitro* y *in vivo*, utilizando modelos animales, para evaluar su seguridad, eficacia y farmacocinética. Esta fase también se centra en perfeccionar el proceso de fabricación para garantizar la consistencia y escalabilidad.

Ensayos clínicos, aprobación de la FDA y más allá

Los ensayos clínicos para los fármacos péptidos se realizan en tres fases:

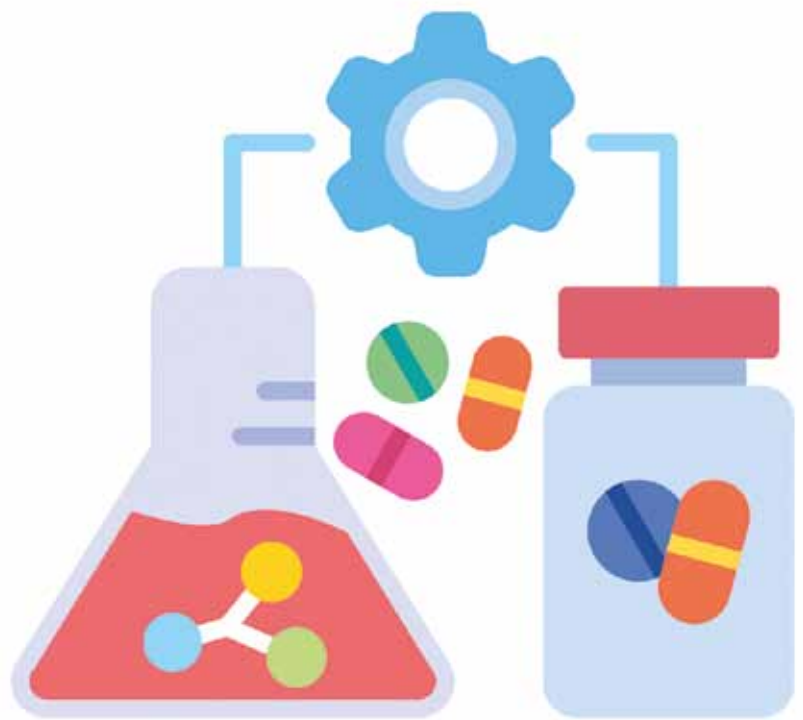
- **Fase I:** Se evalúa la seguridad, la dosificación y la farmacocinética en un pequeño grupo de voluntarios sanos o pacientes.
- **Fase II:** Se evalúa la eficacia y se profundizan las medidas de seguridad en una población mayor de pacientes.
- **Fase III:** Se confirma la eficacia, se monitorizan las reacciones adversas y se compara el fármaco péptido con tratamientos existentes en una población mucho más amplia.

Tras la finalización exitosa de estos ensayos, el desarrollador del fármaco presenta una Solicitud de Nuevo Fármaco (NDA) ante la agencia reguladora competente. Una vez aprobados, los fármacos péptidos se añaden a la lista de fármacos péptidos aprobados por la FDA, lo que señala su preparación para la distribución en el mercado. La vigilancia postcomercialización continua garantiza la seguridad y eficacia a largo plazo.

La insulina, sintetizada por primera vez en 1921, marcó el inicio del desarrollo de péptidos terapéuticos. Un siglo después, existen más de 80 fármacos péptidos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), abarcando áreas terapéuticas como la urología, la medicina respiratoria, los trastornos metabólicos y las condiciones cardiovasculares. El rápido crecimiento de este campo se evidencia en los 36 fármacos péptidos aprobados entre 2015 y 2022, lo que representa aproximadamente el 10 % de todos los medicamentos aprobados en ese período. Actualmente, más de 170 péptidos están en desarrollo clínico activo, y numerosos otros avanzan en estudios preclínicos.

Fármacos del péptido similar al Glucagón-1: Avances en el tratamiento de la diabetes

Los fármacos del péptido similar al glucagón-1 han revolucionado el **manejo de la diabetes tipo 2**. Estos fármacos péptidos imitan la hormona natural GLP-1, que estimula la



secreción de insulina, suprime la liberación de glucagón y retrasa el vaciado gástrico. Los efectos combinados ayudan a regular los niveles de azúcar en sangre y a reducir el apetito.

Estos péptidos son **altamente susceptibles a la hidrólisis enzimática** por parte de las enzimas digestivas presentes en el estómago y los intestinos, lo que obliga a una administración parenteral mediante inyección. Este reto representa una oportunidad para perfeccionar los sistemas de administración y optimizar vías alternativas. Un enfoque prometedor es la **coformulación con potenciadores de la permeabilidad**. El semaglutida coformulado con sodio N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC) disminuye la eficacia de las enzimas digestivas, evitando la degradación gástrica. Ha sido aprobado para la administración oral en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Los fármacos GLP-1, que actúan como agonistas del receptor GLP-1, representan un avance significativo en el uso de péptidos para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Desde la aprobación de Exenatida en 2005, el campo ha progresado notablemente, culminando en el desarrollo de Semaglutida, aprobada en 2017.

Más allá de la diabetes, investigaciones sugieren aplicaciones potenciales en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, como el Alzheimer, debido a sus propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Además, agonistas del receptor GLP-1 como la semaglutida han mostrado potencial para reducir riesgos cardiovasculares en pacientes diabéticos.