



En busca de nuevos fármacos contra los hongos patógenos

Periodistas: Sergio Urquijo Morales y Karen Acosta Lozano

Mediante la combinación de diversas técnicas computacionales y de laboratorio, investigadores de la Universidad de Medellín buscan nuevos fármacos para enfrentar enfermedades causadas por hongos microscópicos. Para ello se aprovechó la modernización del laboratorio de Biología Molecular, posible gracias a la participación de la Institución en la Red de Laboratorios de Antioquia.

Los hongos conforman un de los reinos vivos más diversos, antiguos y extensos. Están en todas partes, desde las setas comestibles hasta hongos microscópicos, y muchos de ellos pueden vivir en el organismo humano, ya sea de manera benéfica o como causantes de infecciones en órganos y tejidos como los pulmones, la piel y las uñas. Estas enfermedades causadas por hongos se denominan micosis.

Hace tres años el Grupo de Investigación en Materiales Nanoestructurados y Biomodelación de la Universidad de Medellín comenzó una serie de proyectos, en alianza con la Corporación para Investigaciones Biológicas —CIB—, con los que buscan diseñar nuevos fármacos más potentes y específicos para el tratamiento de micosis severas, con apoyo de herramientas computacionales.

“Buscamos obtener nuevos fármacos para el tratamiento de estas micosis, más potentes y específicos, es decir, que no provoquen efectos secundarios adversos como los producidos por las drogas actualmente disponibles”, comenta el profesor Ernesto Moreno Frías, investigador del grupo.

Pero el desarrollo de medicamentos es un proceso muy costoso y que puede tomar años desde que se propone una nueva sustancia hasta que se concluyen ensayos clínicos en humanos para probar su eficacia y lograr aprobación de las autoridades de salud.

Por eso, el equipo de trabajo optó por una estrategia que toma relevancia en el mundo para temas de enfermedades infecciosas: el reposicionamiento de fármacos. Muchos fármacos que ya existen para ciertas enfermedades tienen efecto también sobre otras, pues operan sobre sitios similares “sitios” —receptores moleculares, proteínas de las membranas o enzimas— de diferentes agentes infecciosos como hongos o bacterias.

Encontrar qué moléculas farmacológicas ya existentes pueden atacar un blanco en un hongo y, por tanto, ser componentes de futuros medicamentos reduce bastante la inversión necesaria para el proceso. Sin embargo, dado el enorme volumen de información que debe procesarse en este método, se requieren enormes capacidades en computación, y es ahí donde la experticia del Grupo entra en acción.

En busca del blanco

Para llegar hasta esta búsqueda se recorrió un camino interesante. En un primer proyecto ya finalizado el Grupo, seleccionaron una enzima llamada fosfatidilinositol quinasa (PI3K), que regula diversas funciones vitales en las células eucariotas (las que tienen núcleo, como las de los hongos y las de los humanos).

Las enzimas son moléculas esenciales para catalizar —acelerar— reacciones y procesos en las células, y por tanto, bloquear su función puede bloquear todo un proceso orgánico, como la nutrición o crecimiento de un hongo infeccioso o de una célula cancerígena. “La enzima PI3K resulta muy atractiva para la investigación, porque es un blanco utilizado en el tratamiento de diferentes enfermedades como el cáncer, la arteriosclerosis, y desórdenes autoinmunes”, señala el profesor Moreno Frías.

Tras varios ensayos en laboratorio se pudo comprobar que dicha enzima era un interesante blanco potencial para fármacos, pues la propia de los hongos presenta sutiles diferencias con la misma enzima en humanos, lo que genera oportunidades para desarrollar fármacos que combatan una micosis sin dañar las funciones del organismo humano que también requieren de dicha enzima.

“Evolutivamente, los sitios catalíticos —la parte de una enzima que se une a las moléculas que deben procesar— se conservan bastante; la diferencia no suele ser muy grande, porque estos sitios ejercen la misma función biológica, catalizan la misma reacción química”, señala el investigador.

Por ese motivo, algunos medicamentos usados para una enfermedad

pueden servir para otra. Pero también es por ello por lo que un medicamento que afecta a un hongo patógeno puede también afectar negativamente un tejido o función del organismo humano, lo que podría generar graves efectos secundarios.

“Los sitios explorados son casi iguales, pero hay pequeñas diferencias entre ellos. Esas diferencias son las que queremos explotar nosotros para tratar de buscar fármacos específicos y minimizar los efectos secundarios”, indica Moreno Frías.

Con este nuevo conocimiento, y tras realizar análisis bioinformáticos y simulaciones computacionales, el grupo experimentó *in vitro* —en muestras aisladas en un laboratorio— 19 compuestos químicos principalmente en tres cepas de un hongo patógeno llamado *Histoplasma capsulatum* y en otros tres de hongos infecciosos: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium oxysporum*.

Tras los ensayos pudieron comprobar que inhibir la enzima PI3K en el hongo *Histoplasma capsulatum* frustra a su vez el crecimiento de estos microorganismos. De los 19 compuestos ensayados, 12 mostraron actividad inhibitoria del crecimiento del hongo, lo que permitió contar con información de gran relevancia para pasar a un segundo proyecto.

“Tamizar” moléculas con apoyo computacional

Buscar moléculas que puedan ser utilizadas en nuevos fármacos tomaría muchísimos años si no fuera por el apoyo de la computación. Por ello, el grupo usa diversas herramientas informáticas, como simulaciones

y, especialmente, una técnica llamada cribado virtual.

Cribar es tamizar, pasar un material por un cedazo o colador, para quedarse solo con ciertas partes de interés. Algo análogo hace un sistema computacional para la evaluación de fármacos. Utiliza bases de datos virtuales en las que están registradas millones de estructuras de moléculas usadas en fármacos y compara cada una de estas moléculas con un blanco molecular, como si buscara piezas de rompecabezas que encajen en un espacio específico.

Con este enfoque, el Grupo generaron un segundo proyecto, hoy en marcha, llamado “Identificación de nuevos blancos moleculares y diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones causadas por hongos”.

El punto de partida de la investigación son simulaciones *in silico*, es decir, que usan computación. “Hacemos comparaciones de frecuencia, modelos tridimensionales de proteínas para comparar las proteínas de los hongos con su equivalente humano”, indica Ernesto Moreno Frías. La fase final del proyecto será el cribado virtual descrito anteriormente.

Esta etapa se basa en el farmacología humano, que es el conjunto de todos los medicamentos que están disponibles junto con sus blancos moleculares, es decir, las moléculas que afectan. Cada fármaco allí registrado ataca, se une e inhibe alguna molécula, generalmente una proteína humana. Y es en esa especificidad donde están las oportunidades del proyecto.

Para hacerlo, primero el equipo genera una simulación computacional de una proteína específica de un hongo infeccioso, una versión virtual de dicha molécula, que es usa-

da como ese espacio en blanco del rompecabezas.

Luego esta estructura virtual se ingresa en el programa para ser cotejada con las moléculas de la base de datos de fármacos. “Utilizamos un par de millones de moléculas de esa base de datos para hacer nuestro cribado virtual, comparándolas con un modelo computacional de una proteína de hongo”, comenta el investigador.

El programa de cribado virtual a veces arroja lo que en ciencia se denomina falsos positivos, es decir, moléculas que parecían cumplir los parámetros ingresados, pero que no funcionan cuando se prueban experimentalmente. Pero algunas sí pasan la prueba experimental y sí se adhieren a una estructura celular del hongo para inhibir la formación de una proteína determinada del hongo, lo que podría impedir el crecimiento, funcionamiento o reproducción del patógeno.

“El cribado virtual es como un embudo por el que pasan cientos de millones de moléculas y que revela cuáles podrían ser inhibidores de la proteína con la que estás trabajando. Aunque de ese conjunto final no todas van a funcionar para lo que buscamos, al quedar un número mucho más reducido de ellas, 100 o 200, es mucho más sencillo y menos costoso evaluarlas experimentalmente”, explica Moreno Frías.

En el proyecto actual, el equipo evaluará unas 50 moléculas con sus blancos, lo que da una buena posibilidad de encontrar algunas candidatas a ser incorporadas en futuros fármacos. El objetivo final es determinar que moléculas actúan como inhibidoras específicas para un tipo determinado de hongo, aprovechando las diferencias

que existen entre las proteínas presentes en distintas especies de hongos.

El conocimiento que surja de este proyecto permitirá avanzar en el diseño de fármacos contra las micosis, mas eficientes y con menos efectos secundarios para el organismo humano. En dicha etapa será importante contar con la participación de compañías farmacéuticas que puedan llevar a cabo los complejos y costosos ensayos clínicos con los que se garantiza la efectividad y la seguridad de los medicamentos generados.

La importancia de tener laboratorios de punta

Toda esta prometedora exploración para el diseño de fármacos requiere de recursos e instalaciones de alta calidad, pues tanto la parte computacional como los ensayos *in vitro* demandan gran precisión, capacidad de cómputo y equipos experimentales de última generación.

La oportunidad se dio con una convocatoria lanzada por Minciencias en el contexto de la pandemia de Covid-19, dirigida a ampliar la capacidad investigativa de las universidades y centros colombianos.

Con gran visión y estrategia, varias universidades antioqueñas presentaron el proyecto “Fortalecimiento de capacidades instaladas de Ciencia y Tecnología, a través de una Red Regional de Laboratorios, para atender problemáticas asociadas con agentes biológicos de alto riesgo para la salud humana en el Departamento de Antioquia”, encabezado por la Universidad de Antioquia y que agrupó a varias instituciones del Departamento.

La Universidad de Medellín participó precisamente con el laboratorio de Biología Molecular, creado hace algunos años a partir del programa Nanobiocáncer. Con la convocatoria, en la que Minciencias aportó más de 19.760 millones de pesos para todas las instituciones de la red, la Institución fortaleció el laboratorio y permitió investigaciones de mayor alcance.

“Con la parte del presupuesto que nos correspondió pudimos comprar equipos robustos, costosos, que nos dan posibilidades tecnológicas más avanzadas para hacer todos los tipos de experimentos, buscar más información y realizar experimentos más avanzados de lo que normalmente se podían hacer”, explica el profesor Moreno Frías.○

Código interno	1082
Título	Identificación de nuevos blancos moleculares y diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones causadas por hongos, empleando una nueva estrategia basada en el “farmacoma” humano.
Investigadores	Ederley Vélez Ortiz, Ernesto Moreno Frías, Francisco José Caro Lopera
Entidades participantes	Minciencias, Universidad de Medellín, Universidad de Antioquia, Universidad de Concepción y Corporación para investigaciones biológicas.
Estado	En ejecución