

LOS AZÚCARES EN EL CAMPO DE LA FARMACOLOGÍA

El primer azúcar (glúcido) usado en terapéutica fue la heparina (década de 1930). La mayoría de los preparados continúan obteniéndose partiendo del intestino de bóvidos. Las primeras preparaciones eran muy heterogéneas porque cada fabricante tenía su propio procedimiento de aislamiento y purificación. [Charles Best](#) comenzó a usar preparados de heparina para transfusiones de sangre en una época inmediatamente anterior a la [Segunda Guerra Mundial](#). Además, la heparina hizo factible el desarrollo de la hemodiálisis (1944); y, algunos años más tarde, la [cirugía de by-pass](#). Sin embargo los preparados de heparina no solo variaban entre distintos fabricantes, sino incluso entre diferentes lotes de un mismo laboratorio. Ello generó la necesidad de una normalización, para lo cual se desarrolló un estándar internacional.

Alrededor de 1968 se desarrollaron en Francia las [heparinas de bajo peso molecular](#), si bien su introducción en la práctica clínica se pospuso más de dos décadas. Los nuevos preparados, más específicos en sus dianas farmacológicas, pero sobre todo con un patrón de efectos adversos más favorable, tampoco lograban lotes homogéneos. Cuando se redacta este artículo (septiembre, 2011) no se ha establecido un estándar internacional que normalice los distintos preparados.

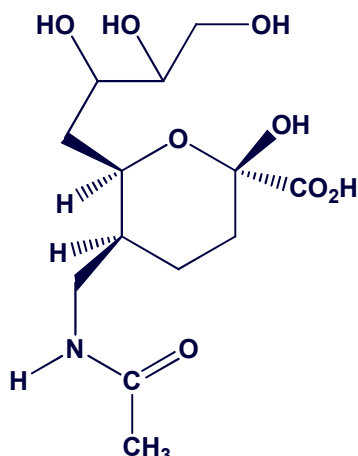
Otra importante molécula en la que los azúcares son fundamentales es la [eritropoyetina](#). Tras la obtención de la proteína por ingeniería genética, ésta debía conjugarse, esto es, unirse químicamente a moléculas de azúcares (glucosilación), para ser clínicamente eficaz. Al comienzo, hasta el 80% de todo el producto final debía desecharse porque el proceso de glucosilación era incorrecto, y la glucoproteína obtenida era distinta de la eritropoyetina fisiológica. Este problema retrasó notablemente la comercialización de la primera eritropoyetina (epoetina- α).

Dentro del área de la terapéutica antiinfecciosa existen estupendos paradigmas de fármacos glucídicos de gran relevancia. Un primer ejemplo es la [vacuna contra *Haemophilus influenzae*](#), microorganismo responsable de muchas meningitis bacterianas, infección asociada a una significativa mortalidad. Todas las preparaciones farmacéuticas comercializadas a partir de 1980 contienen un azúcar bacteriano unido (conjugado) con una proteína. Esta glucoproteína actúa como cebador, haciendo factible la lisis bacteriana por el sistema inmunitario.

En la actualidad se hallan en fase de investigación vacunas contra las infecciones desencadenadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a Metilicina (SAMR) en pacientes hospitalizados. Es uno de los abordajes terapéuticos más prometedores para un problema médico de importancia creciente.

Numerosos microorganismos se sirven de azúcares para reconocer e interactuar con las células diana de los tejidos que infectan. Determinados fármacos contienen azúcares que compiten con los gérmenes limitando la extensión de la infección.

Este es el planteamiento actual del tratamiento de los [procesos gripales](#). Los virus gripales interactúan con el ácido siálico (un azúcar) de las glucoproteínas que sobresalen de la bicapa lipídica que constituye la estructura básica de las membranas celulares.



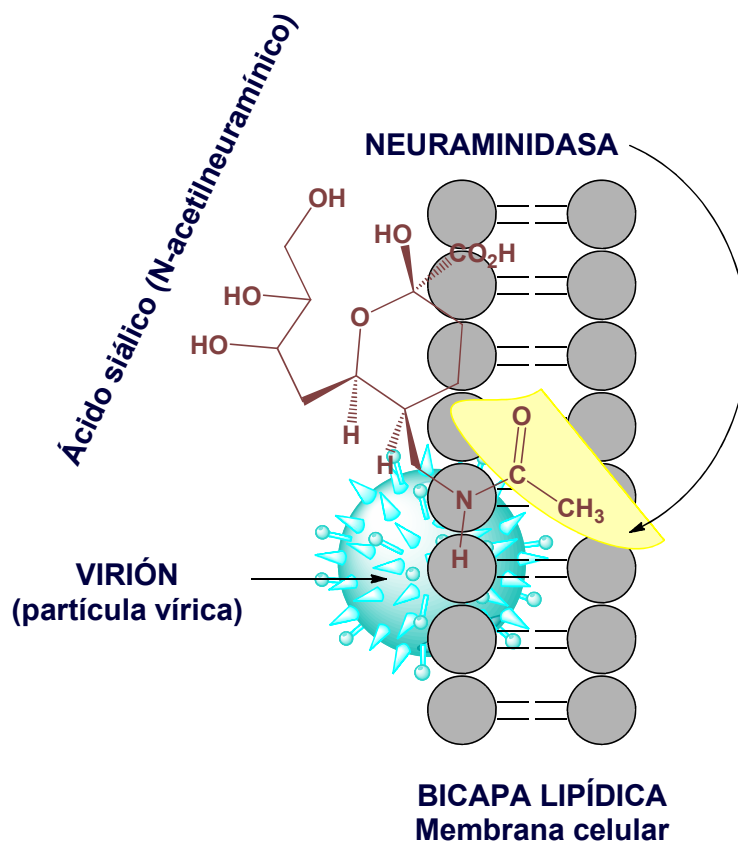
ÁCIDO SIÁLICO (ácido N-acetilneuramínico)

ácido (2S,5S,6R)-5-(acetamidometil)-2-hidroxi-6-(2,3,4-trihidroxi-butil)tetrahidro-2H-pyran-2-carboxílico

Fórmula química empírica: C₁₃H₂₃NO₈

Peso Molecular: 321,32g/mol

La interacción del virus con los residuos de ácido siálico hace posible que el virus penetre al interior celular, requerimiento imprescindible para su replicación. Los nuevos viriones formados quedan atrapados uniéndose al ácido siálico, pero gracias a la enzima neuraminidasa, la unión entre los viriones y el ácido siálico se escinde y los nuevos viriones pueden infectar otras células, propagándose la infección. Dos medicamentos antigripales ([Oseltamivir](#) y [Zanamivir](#)) se [unen al centro activo de la enzima neuraminidasa](#), impidiendo la escisión de las uniones entre los nuevos viriones y las moléculas de ácido siálico; se impide la liberación de nuevas partículas de virus; bloqueándose la extensión de la infección. A partir de su mecanismo de acción se comprende que la eficacia antigripal de estos medicamentos es mayor en las fases tempranas de la infección.



Tanto para que el virus penetre en la célula como para que las nuevas partículas de virus (viriones) sintetizados en la célula infectada puedan abandonarla e infectar otras células, disseminando la infección, el virus se une al resto glucídico ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico). Esta unión es escindida por la enzima neuraminidasa.

Los fármacos antigripales Oseltamivir y Zanamivir se fijan a la enzima neuraminidasa, bloqueando su acción catalítica, impidiéndose de esta guisa la escisión entre el virión y el resto glucídico ácido siálico, y en última instancia, la disseminación de la infección.

De su mecanismo de acción se infiere que su eficacia frente a los virus influenzae es óptima durante las etapas tempranas de la infección.

Se sigue un planteamiento similar en la búsqueda de remedios para las infecciones por *Helicobacter pylori*, bacteria causante de, o asociada con, las úlceras gástricas y otros procesos inflamatorios. Se sabe que *H. pylori* se une a restos de azúcares que tapizan las células del endotelio gástrico.

Otras bacterias, entre ellas *Vibrio cholerae*, también se unen a glúcidos, en este caso en la mucosa intestinal, causando *cólera* con elevada mortalidad en extensas regiones del mundo subdesarrollado.

Una estrategia de investigación similar estudia el posible tratamiento del *shock* séptico que se desencadena cuando una masiva lisis de bacterias *Gram* negativas da lugar a

una masiva liberación de un glucopéptico denominado Lípido-A. Ello da lugar a una reacción inmunitaria descontrolada que puede acarrear la muerte del paciente. Este tipo de ataque inmunitario brutal, denominado reacción de *Harris Hersmeier*, fue descrito en un principio durante los tratamientos de sífilis con penicilina. Hoy día la denominación de reacción de *Harris-Hersmeier* se aplica de modo general a la respuesta inmune que sigue a la lisis masiva de bacterias *Gram* negativas. El desarrollo de moléculas contra el Lípido-A podría actuar de cebo, limitando la respuesta inmunitaria y sus consecuencias, en ocasiones trágicas.

En algunas [encefalopatías espongiiformes](#) (vg, [enfermedad de Creutzfeldt Jacob](#)) una glucosilación incorrecta de las proteínas de los [priones](#) (un “misil” proteico asociado a un fragmento de ADN) explica la su habilidad infecciosa, dado que estas proteínas con conformaciones estrambóticas no pueden ser hidrolizadas por las enzimas del organismo.

Los fármacos basados en hidratos de carbono pueden jugar un importante papel en las enfermedades no infecciosas. Un ejemplo son los procesos inflamatorios: cuando se produce una herida las células del endotelio que tapizan los vasos sanguíneos despliegan sobre su superficie un conjunto de proteínas denominadas genéricamente selectinas. Éstas establecen uniones débiles con los “sialil *Lewis x*”, un conjunto de hidratos de carbono que se expresan sobre la superficie de los leucocitos. Esta interacción facilita la acumulación de leucocitos alrededor de la lesión. Varias sustancias en diversos estadios de investigación preclínica, potencialmente antiinflamatorias, se dirigen a impedir la interacción entre las [selectinas y los residuos de “sialil *Lewis x*” de los leucocitos](#).

Otras líneas de investigación relacionadas con los hidratos de carbono exploran el tratamiento del cáncer: las células tumorales expresan sobre su superficie celular glúcidos estructuralmente defectuosos. Se está estudiando la posibilidad de preparar vacunas contra diferentes tipos de cáncer que porten moléculas capaces de rastrear estos hidratos de carbono defectuosos para detectar y destruir las células malignas que los contengan.

Además, la elevada mortalidad de algunos tipos de cáncer está estrechamente relacionada con las metástasis. Una de las moléculas implicadas en la aparición de metástasis es una glucoproteína, la [galectina-3](#). Esta glucoproteína se halla involucrada en el desarrollo de metástasis, angiogénesis y resistencia de las células cancerosas a la [apoptosis](#) (muerte celular). La empresa de biotecnología [Glyco-Genesys](#) (inicialmente *BioSpace*) está llevando a cabo estudios con un derivado de la pectina del cedro que se une a la galectina-3. Si se consiguiera bloquear o inactivar dicha glucoproteína se podría (¿?) bloquear o retrasar la aparición de metástasis.

El proceso metabólico de glucoconjugación (síntesis de glucoproteínas y glucolípidos) está regulado con gran elegancia por enzimas específicas.

Y el proceso de metabolización de estos glucolípidos y glucoproteínas tiene lugar en los lisosomas, que constituyen los “muelles de desguace” celulares.

Dos enfermedades genéticas en las que subyace un defecto de la capacidad de degradación de glucolípidos por los lisosomas son las enfermedades de [Gaucher](#) y [Tay-Sachs](#), en honor de [Warren Tay](#), oftalmólogo británico, y [Bernard Sachs](#), neurólogo neoyorquino. Ambas genopatías tienen una prevalencia entre la población judía de origen [ashkenazi](#) dos órdenes de magnitud superior al de la población general; y las dos se transmiten de manera autosómica (cromosomas no sexuales) y recesiva (la enfermedad solo se manifiesta en caso de homocigosis). En la enfermedad de *Gaucher* existe un déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, que afecta de modo preferencial a los macrófagos primero y, más tarde, a otras células y elementos formes hematopoyéticos.

En la enfermedad de *Tay-Sachs*, la deficiencia de la enzima hexosaminidasa-A conduce a la acumulación de su sustrato, gangliósido G_{M2}. Dado que la síntesis del gangliósido G_{M2} tiene lugar de manera preferente en el tejido cerebral, los síntomas neurológicos son los primeros en manifestarse. El pronóstico de esta genopatía en condiciones de homocigosis del gen afectado, ubicado en el cromosoma 15, es trágico: los niños comienzan a manifestar un grave y progresivo deterioro neurológico a partir de su primer semestre de vida, falleciendo entre los 2 años y los 4 años de edad. Tristemente, no existe tratamiento para la enfermedad de *Tay-Sachs*.

Afortunadamente, la enfermedad de *Gaucher* puede controlarse con la administración de la enzima deficitaria (glucocerebrosidasa) a la que se le han eliminado los azúcares terminales, dejando expuestos los residuos de α -manosil del núcleo del enzima que, de esta guisa, pueden interactuar con los receptores para la manosa de la membrana del macrófago, difundiendo al interior y ejerciendo su labor de hidrolizar el glucocerebrósido en los lisosomas. La empresa biotecnológica [Oxford Glyco Sciences](#) (perteneciente en la actualidad a la compañía belga [UCB](#)) tiene abierta una línea de investigación dirigida a la obtención de sucedáneos glucídicos que inhiban alguna de las etapas cruciales en la síntesis de glucolípidos.

Por último comentar el creciente interés de la terapia glucídica en el campo de los [xenotrasplantes](#). El uso del cerdo como suministrador de órganos para trasplantes en humanos está limitado por la presencia de un azúcar que no se encuentra en nuestra especie. Existen dos enfoques teóricos en fase de investigación: de un lado, la síntesis de análogos que puedan bloquear los azúcares que se expresan en los tejidos transplantables; y, por otra parte, la manipulación genética de estos animales para que conseguir variedades que no sinteticen este tipo de azúcar.

En la tabla que sigue se exponen algunos productos derivados de azúcares que se hallan en diversos estadios de investigación.

FÁRMACO (EN ESTUDIO)	DESCRIPCIÓN	FASE DE INVESTIGACIÓN
OGT-918	Sucedáneo del hidrato de carbono que limita la síntesis del glucocerebrósido que se acumula en la enfermedad de <i>Gaucher</i> .	Estudios fase III concluidos . Pendiente de aprobación por la EMA (acrónimo en inglés de Agencia Europea del Medicamento).

FÁRMACO (EN ESTUDIO)	DESCRIPCIÓN	FASE DE INVESTIGACIÓN
Vacuna GMK (Progenics Ph.)	Vacuna que contiene el gangliósido glucídico G _{M2} ; y desencadena la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas portadoras de dicho marcador.	Ensayo clínico fase III para su potencial utilidad en melanoma .
SAPHVAX	Vacuna que contiene un azúcar bacteriano acoplado a una proteína.	Ensayo clínico fase III. Posible vacuna para las infecciones nosocomiales frente a <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilina-resistentes.
BIMOSIAMOSE (TBC-1269)	Análogo de hidratos de carbono que inhibe las selectinas del endotelio vascular, involucradas en los procesos inflamatorios.	Ensayo clínico fase II para el potencial tratamiento del asma y los cuadros agudos de psoriasis .
PI-88	Glúcido que inhibe el crecimiento de factores (proteínas) responsables de la angiogénesis, bloqueando la actividad enzimática involucrada en el desarrollo de metástasis.	Ensayo clínico fase I y II (seguridad y eficacia) para su posible utilidad en el tratamiento de los melanomas avanzados .
UT231B	Glúcido que impide la infección por el virus de la hepatitis C.	Ha concluido la fase I de investigación preclínica.

Bibliografía:

1. Carbohydrates and Glycobiology. Science 2001; 291: 2337-2378 (consultar en hemerotecas).
2. Alan Dove. The bittersweet promise of Glycobiology. [Nature Biotechnology](#) 2001; 19: 917.

Zaragoza, octubre, 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza