

Farmacología y Farmacoterapia I

Grado en Farmacia - UAH

Tema 2 (curso 2021-2022)

Evolución histórica de la Farmacología.



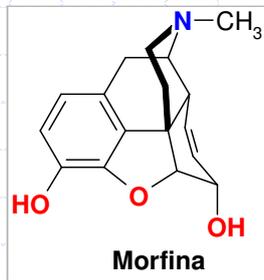
Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)



La FARMACOLOGÍA como disciplina

- Ciencia experimental cuyo propósito es estudiar los cambios producidos en los organismos vivos por las **sustancias químicas** (con la excepción de los nutrientes de los alimentos), bien sea con un propósito terapéutico o tan solo con el objetivo de avanzar el conocimiento científico.
- Estudia los efectos de los fármacos y cómo ejercen estas acciones.
Ejemplos:
 - la **cimetidina**, que previene la formación (o favorece la curación) de una úlcera duodenal, inhibe la secreción ácida gástrica debido a su acción antagonista sobre los receptores H₂ de histamina; el **omeprazol** consigue la misma acción mediante la inhibición de la bomba de protones..
 - la **amoxicilina**, que puede curar una infección por gérmenes sensibles, inhibe la síntesis del muropéptido de la pared celular bacteriana.
- Las principales tareas de los farmacólogos en la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos son el **cribado de actividades**, la determinación del **modo de acción** y la **cuantificación de la actividad**.

Del uso tradicional del opio (“droga”) al aislamiento de la morfina (“fármaco”)



Sertürner (1806)



Friedrich W. Sertürner (1783–1841)



- ✓ Mientras era aprendiz de farmacia en Paderborn (Alemania), aisló el primer alcaloide del opio (1803-1805).
- ✓ Cuando él y tres amigos se autoadministraron 100 mg del alcaloide, experimentaron unos marcados síntomas de intoxicación por opio que duraron varios días.
- ✓ Dio al alcaloide el nombre de **morfina**, por Morfeo, el dios griego del sueño.

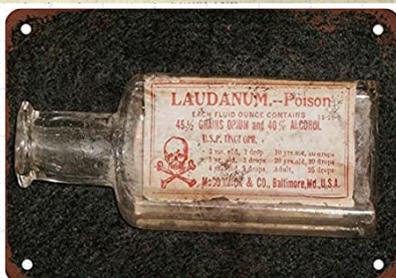


Foto: “Great Moments in the History of Pharmacy”, Parke-Davis (1965)

Desarrollo histórico de la Farmacología

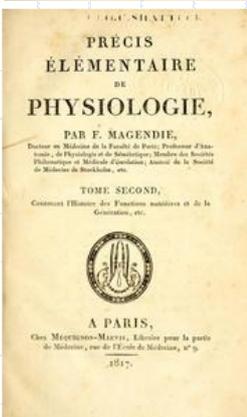
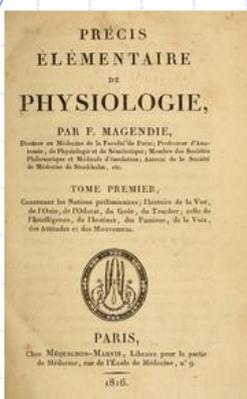
☐ Siglo XIX - Los fisiólogos empleaban alcaloides de origen vegetal en sus experimentos, por ejemplo:

- 1809: **François Magendie** estudió la acción de la **nuez vómica** en perros y mostró que la médula espinal era el sitio de su acción convulsivante.
- 1842: **Claude Bernard** descubrió que el **curare** del veneno de flechas de los indios del Amazonas actúa en la unión neuromuscular, interrumpiendo la estimulación del músculo por los impulsos nerviosos.

☐ Del estudio puramente descriptivo y empírico de estas sustancias se pasa al nacimiento de la farmacología como una ciencia experimental independiente:

- 1869: **Schmiedeberg** demostró que la **muscarina** evocaba el mismo efecto sobre el corazón que la estimulación eléctrica del nervio vago.

François Magendie (1783–1855)



✓ Descubrió en 1819, en colaboración con Josep Pelletier, la **emetina**, que es el principio activo de la ipecacuana (*Carapichea ipecacuanha*).

✓ Estudió la acción de un gran número de fármacos, entre los que destacan la **estricnina** (descubriendo que su lugar de acción se encuentra en la médula espinal), la **morfina**, la **codeína**, la **veratrina**, la **quinina** y la **cinconina**.

✓ Editó en 1821 el primer número de su *Journal de Physiologie Expérimentale*, que posteriormente pasó a llamarse *Journal de Physiologie Expérimentale et Pathologique*.

✓ Fundó en 1830 el primer laboratorio de Fisiología de Francia.

✓ Su reduccionismo metodológico le llevó a sentar las bases de la farmacología moderna.

Claude Bernard (1813–1878)

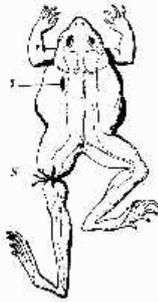
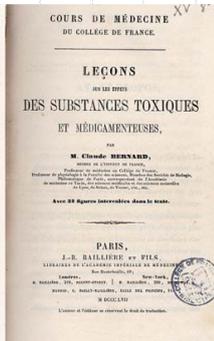
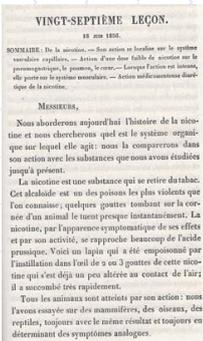


Fig. 2. — Grenouille préparée pour une expérience d'incision chirurgicale pour la section du nerf. En l, incision pour l'insertion du curare; une ligature est posée sur la cuisse gauche; en N, le nerf sciatique mis à nu et non lié (C. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques*, 1857, p. 321).

- ✓ Fisiólogo francés discípulo de F. Magendie.
- ✓ Descubrió que el veneno de flechas “**curare**” actúa sobre la unión neuroefectora del músculo esquelético bloqueando su estimulación por el impulso nervioso.
- ✓ Considerado el padre de la Medicina Experimental moderna.



Rudolf Buchheim (1820-1879)



R. Buchheim

Foto: Wikimedia Commons

- ✓ En 1847 ocupó la primera cátedra de Farmacología, que fue establecida en la Universidad de Dorpat (Estonia, entonces parte de Rusia).
- ✓ Así contribuyó a que la Farmacología emergiera como una ciencia separada.
- ✓ Al no disponer de fondos externos, construyó un laboratorio a su costa en el sótano de su domicilio.
- ✓ Convirtió en una ciencia experimental el estudio de los fármacos, que hasta entonces se había realizado de una forma puramente descriptiva y empírica.



Instituto de Farmacología
Rudolf Buchheim (Univ. Giessen)

- ✓ Introdujo el **bioensayo** en Farmacología y creó una metodología para determinar los aspectos cuantitativos y médicos de las sustancias químicas.

El bioensayo (“ensayo biológico”)

Tipo de experimento científico en el que se miden los efectos de una sustancia (o extracto) sobre un organismo vivo (o parte de él) y se compara su potencia con el de una preparación estándar.

Ejemplos:

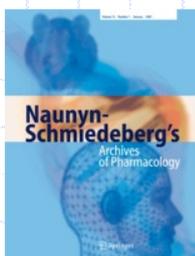
- clásico de Arnold A. Berthold (1803-1861) sobre pollos castrados a los que transplantó los testículos en un sitio alejado del sitio original, demostrando que las hormonas pasaban al torrente sanguíneo y mantenían las señales endocrinas necesarias para alcanzar la madurez sexual (cresta y plumas).
- dosis emética de *Digitalis* en palomas como índice de la dosis terapéutica en seres humanos.
- uso de preparaciones de íleon de cobayo y conducto deferente de ratón para la cuantificación del efecto de sustancias opioides.

Oswald Schmiedeberg (1838–1921)



Foto: National Library of Medicine

- ✓ Generalmente reconocido como el fundador de la farmacología moderna, fue discípulo de Rudolf Buchheim.
- ✓ En 1869 demostró que la **muscarina** tenía un efecto sobre el corazón similar al producido por estimulación eléctrica del nervio vago.
- ✓ Catedrático de Farmacología en la Universidad de Estrasburgo en 1872.
- ✓ Introdujo el **uretano** como hipnótico en 1885.
- ✓ Publicó *Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie* en 1902.
- ✓ Formó a numerosos farmacólogos, incluyendo a **John Jacob Abel**, el primer Catedrático de Farmacología de los EE.UU. de Norteamérica (Universidad de Michigan), considerado el padre de la farmacología norteamericana.



La revista científica **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology** se fundó en 1873 y sigue siendo editada hoy día por la Sociedad Alemana de Farmacología Experimental y Clínica y Toxicología (DGPT) y el “Club de los Esfingolípidos”.

John Newport Langley (1852–1925)



Foto: National Library of Medicine

- ✓ En 1878 demostró que la **pilocarpina** y la **atropina** presentaban acciones antagónicas sobre la secreción salival en el perro.
- ✓ En 1889 demostró que la **nicotina** interrumpía la transmisión de los impulsos nerviosos de la fibra pre-ganglionar a la post-ganglionar en los ganglios simpáticos.
- ✓ En 1901 su estudiante **Thomas R. Elliott** determinó que extractos de médula adrenal (que contenían tanto **adrenalina** como **noradrenalina**) daban lugar en diferentes tejidos a respuestas semejantes a las que se producían por estimulación de los nervios simpáticos.
- En 1905 publicó en *Journal of Physiology* que estos mediadores químicos liberados por la estimulación nerviosa se fijaban a una “*receptive substance*”.
- ✓ Fue el primero en proponer una teoría de **receptores** para la acción de los fármacos.

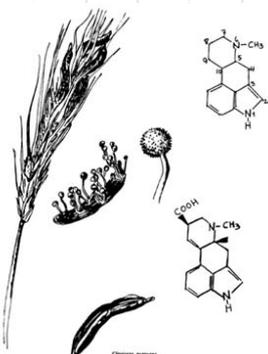
Fue también Langley quien dio a los sistemas simpático y parasimpático el nombre ahora corriente de “**sistema nervioso autónomo**”.

Sir Henry H. Dale (1875–1968)



© Nobelstiftelsen

- ✓ Doctor en Medicina por la Universidad de Cambridge en 1909, trabajó con J. Langley y entabló amistad con O. Loewi.
- ✓ En 1914 distinguió entre **receptores muscarínicos** (bloqueados por atropina) y **nicotínicos** de la **acetilcolina (ACh)**.
- ✓ En 1914 apuntó a un posible papel neurotransmisor para ACh.
- ✓ Estableció el principio de que cada neurona libera solo un tipo de neurotransmisor (“Ley de Dale”).
- ✓ Encontró que las acciones de ACh sobre la presión arterial del gato y las glándulas exocrinas, así como la musculatura lisa de la rata, se asemejaban a las del alcaloide **muscarina** y a los efectos de la estimulación nerviosa parasimpática: acuñó los términos ‘*parasympathomimetic*’ y ‘*sympathomimetic*’.
- ✓ Describió el fenómeno de **inversión de la respuesta vasopresora** a una inyección de **adrenalina** por administración previa de un bloqueante α -adrenérgico presente en el **ergot**, cuyos alcaloides estudió para Wellcome Laboratories



Otto Loewi (1873–1961)



Foto: Universidad de Viena

- ✓ Comenzó sus estudios de medicina en 1891 en las universidades de Munich y Strassburg (entonces parte de Alemania).
- ✓ Obtuvo el grado de doctor en 1896 con una tesis sobre técnicas de aislamiento del corazón de rana, siguiendo los consejos del Prof. Schmiedeberg.
- ✓ En 1902, en Londres, en el laboratorio del Prof. Starling, conoció a Henry Dale, con quien mantuvo una amistad de por vida.
- ✓ En 1908 ocupó la cátedra de Farmacología en la Universidad de Graz (Austria): conferenciante animado.
- ✓ En 1921 demostró la **naturaleza neurotransmisora de la acetilcolina** sobre el corazón de rana.
- ✓ En 1936 recibió, junto con Henry Dale, el Premio Nobel en Fisiología o Medicina.

Handwritten note:
 unkonnte heraus
 by the unkonnte
 directly acting on the organ exactly like the unkonnte
 unkonnte

Paul Ehrlich (1854-1915)



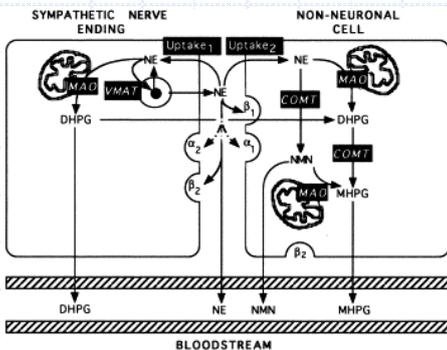
- ✓ Científico alemán pionero en los campos de la hematología, la inmunología y la quimioterapia.
- ✓ Popularizó el concepto de “**bala mágica**” y acuñó el término quimioterapia, de la que se considera “padre”.
- ✓ Independientemente de Langley, postuló la existencia de **receptores** para nutrientes, toxinas y fármacos.
- ✓ Colaboró con **Emil A. von Behring** (primer Premio Nobel en Medicina) en el desarrollo de la **antitoxina diftérica**.
- ✓ En 1906 descubrió la fórmula estructural del **Atoxyl**, la primera sustancia química eficaz para tratar la enfermedad del sueño.
- ✓ En 1909, junto con su estudiante japonés S. Hata y otros colaboradores, desarrolló la arsfnamina (**Salvarsan**), el primer tratamiento eficaz contra la sífilis.
- ✓ Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908.



Julius Axelrod (1912–2004)



- ✓ Bioquímico de Nueva York, descubrió que la **acetanilida**, utilizada como analgésico, era un profármaco que ejercía su acción después de ser metabolizada a *N*-acetil-*p*-aminofenol (**paracetamol** = acetaminofeno).
- ✓ En 1954 determinó los procesos metabólicos por los cuales se metabolizaban la **efedrina** y la **anfetamina** y eventualmente descubrió el **sistema enzimático microsomal** por el cual recibió crédito **Bernard Brodie**.

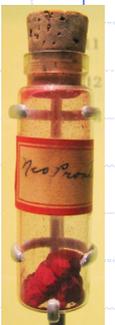


- ✓ En 1959 aisló y purificó la enzima catecol-*O*-metil transferasa (COMT).
- ✓ Descubrió el proceso de **recaptación** de la **noradrenalina** liberada en la sinapsis.
- ✓ Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1970, compartido con **Sir Bernard Katz** y **Ulf von Euler**.

Daniel Bovet (1907–1992)



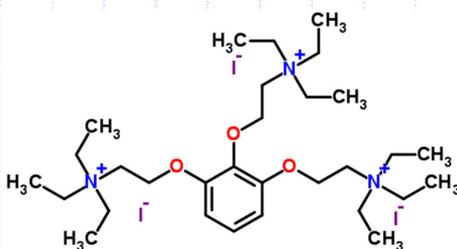
- ✓ Farmacólogo italiano de origen suizo, demostró que la eficacia terapéutica del *Prontosil* era debida a su metabolito **sulfanilamida** (1930).



- ✓ En 1937, junto con su colaboradora **Anne Marie Staub**, sintetizaron la **timoxidietilamina**, el primer antihistamínico, capaz de proteger al cobayo de los efectos letales de un choque anafiláctico pero demasiado tóxica para ser utilizada en seres humanos.



- ✓ Investigaciones posteriores llevaron al descubrimiento de la **mepiramina**.



- ✓ En 1947 descubrió la **galamina** cuando buscaba un sustituto sintético para el curare.

- ✓ En 1949 sintetizó la **succinilcolina**, que se utilizó como relajante muscular en clínica, por primera vez, en 1951.

- ✓ Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1957.

Sir James W. Black (1924–2010)

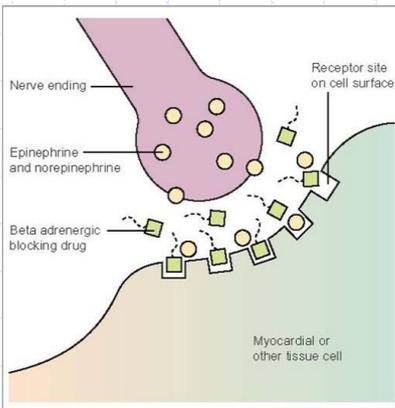


✓ Médico escocés interesado en el efecto de la adrenalina sobre el corazón humano.

✓ Entre 1958 y 1964 trabajó para ICI Pharmaceuticals, donde desarrolló el bloqueante β -adrenérgico **propranolol** (Sumial®), el primer medicamento que reportó 1.000.000.000 \$ de beneficio (*blockbuster*).

✓ Desde 1964 hasta 1973 trabajó para Smith, Kline & French, donde fue responsable del desarrollo del primer antihistamínico anti-H₂, la **cimetidina** (Tagamet®), que pronto se convirtió en otro de los fármacos más vendidos del mundo.

✓ Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1988, compartido con **Gertrude B. Elion** y **George H. Hitchings**, los padres de los “**antimetabolitos**”.



Pioneros de los antimetabolitos



George Hitchings (1905 - 1998) and Gertrude Elion (1918 - 1999)

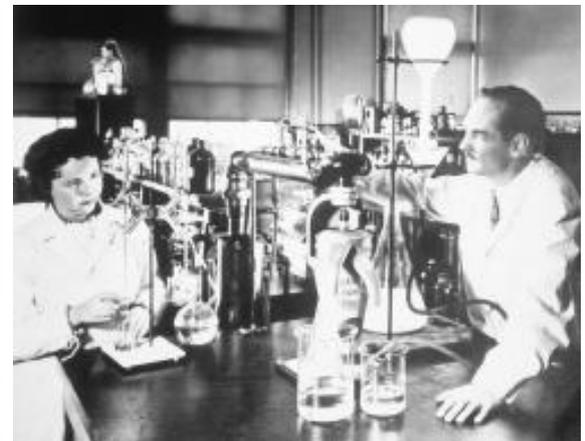
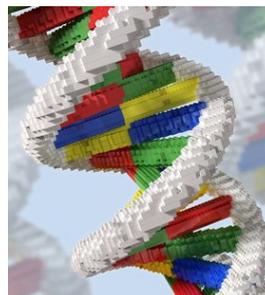
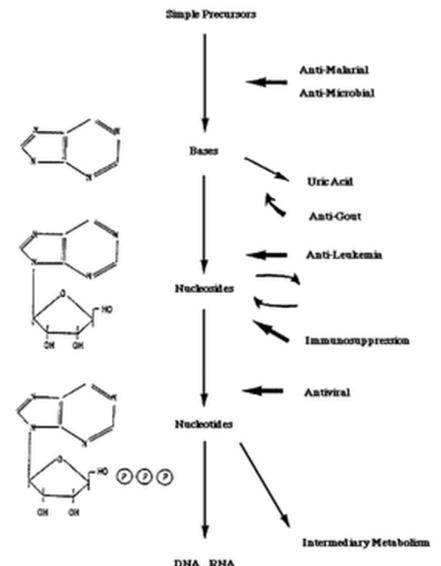


Table II. Clinical use of drugs developed by Elion and Hitchings.

Purine and pyrimidine analogues	Indications
6-Mercaptopurine, thioguanine	Leukemia
Azathioprine	To prevent rejection after organ transplantation Autoimmune diseases
Allopurinol	Gout Uric acid accumulation after treatment with cytostatic drugs
Acyclovir	Herpes virus infections
Pyrimethamine	Malaria
Trimethoprim (often combined with sulfa)	Bacterial infections, mainly urinary tract infection Pulmonary infections caused by e.g. <i>Pneumocystis carinii</i> (complication to decreased immune defence at transplantation and AIDS)

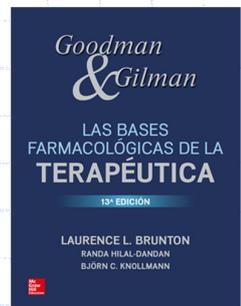


Life building blocks



y muchos otros...

- **William Henry Howell** y **Jay McLean** (1916): descubrieron la **heparina** a partir del hígado de perro (*hepar* o "ήπαρ" en griego).
- **Raymond Ahlquist** (1948): demostró la existencia de dos tipos de **receptores adrenérgicos, α y β** .
- **Earl Wilbur Sutherland Jr.** descubrió el **AMPc como segundo mensajero** en el mecanismo de acción de hormonas, especialmente la adrenalina (Premio Nobel en 1971).
- **Sir John Robert Vane** descubrió que la **aspirina** inhibe la biosíntesis de las **prostaglandinas** (Premio Nobel en 1982).
- **Martin Rodbell** y **Alfred G. Gilman** descubrieron las **proteínas G** y su papel en la transducción de señales (Premio Nobel en 1994).
- **Louis S. Goodman**, descubrió la primera quimioterapia antineoplásica eficaz. Creador del manual de Farmacología más famoso del mundo.



Estudios tempranos documentados en seres humanos

- **Felix Hoffman**, químico de Bayer, sintetizó el **ácido acetilsalicílico** (1898) y lo probó en su padre, que sufría una dolorosa artritis.
- **Albert Hoffman** (1943) descubrió los efectos alucinógenos del **LSD** sobre su propia persona al probar la sustancia para comprobar su sabor.
- En los años 1960s Boehringer Ingelheim sintetizó una imidazolina como descongestivo nasal que produjo, en una secretaria resfriada (e incauta) que se lo instiló en la nariz, una marcada caída de presión arterial, una intensa somnolencia, bradicardia y sequedad de boca. Este hallazgo inesperado dio como resultado (una vez superados el susto y muchos estudios posteriores) (1) la introducción de la **clonidina** en clínica como antihipertensivo en 1966 y (2) su uso posterior como una herramienta farmacológica esencial para el estudio de los adrenoceptores α_2 centrales.
- Hoy día los ensayos clínicos en seres humanos están sometidos a un riguroso control en condiciones extremadamente monitorizadas.



HITOS EN LA TERAPIA FARMACOLÓGICA Y CONSECUENCIAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE LA FARMACOLOGÍA MODERNA

HITO	CONSECUENCIA
Aislamiento de fármacos de las plantas	Posibilidad de probar sustancias para comprobar sus efectos biológicos: transición de la <i>Materia medica</i> a la farmacología experimental
Síntesis orgánica	Disponibilidad de muchas sustancias para probar sus efectos usando aproximaciones farmacológicas
Relación dosis-respuesta	Oportunidad de convertirse en una <u>ciencia cuantitativa</u> robusta
Descubrimiento de los antibióticos	Reconocimiento de que los fármacos se pueden descubrir mediante un proceso racional: desarrollo de la investigación farmacológica
Tragedia de la talidomida	Se asume la necesidad de demostrar la <u>eficacia</u> y la <u>seguridad</u> de los medicamentos: desarrollo de la farmacología clínica
Madurez de la Biotecnología	La química no es la única fuente de fármacos: la biología molecular y la inmunología están próximas a la farmacología en el descubrimiento de fármacos
La automedicación como modo de promocionar el bienestar general	La industria farmacéutica desarrolla medicamentos para mejorar el estilo de vida: la población general necesita estar informada de las características científicas de los fármacos
Integración de la genómica / proteómica	Mejora de nuevas estrategias para el descubrimiento, ensayo y utilización de los fármacos: farmacología in silico

Animales de laboratorio tradicionales

(1/2)



Ratón Swiss

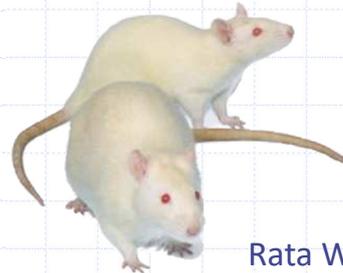


Ratón BALB/c atímico ("desnudo")



Ratón C57BL/6NHla

Mus musculus



Rata Wistar



Rata Lewis

Rattus norvegicus



Hamster sirio
Mesocricetus auratus



Hamster chino
Cricetulus griseus



Cobaya Hartley (guinea pig)
"Conejillo de Indias"
Cavia porcellus



Animales de laboratorio tradicionales

(2/2)



Perro (Beagle)
Canis lupus familiaris



Gato
Felis catus



Cerdo
Minicerdo
Sus scrofa

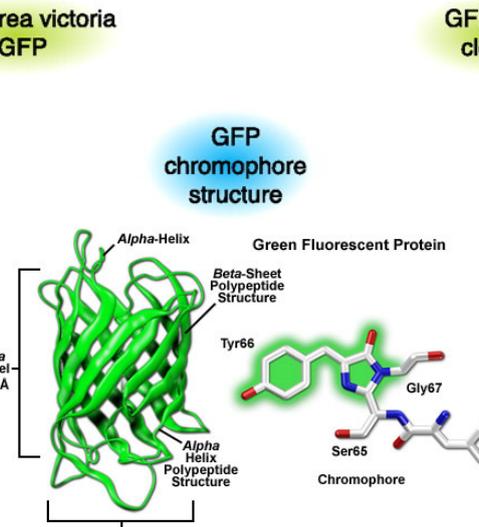
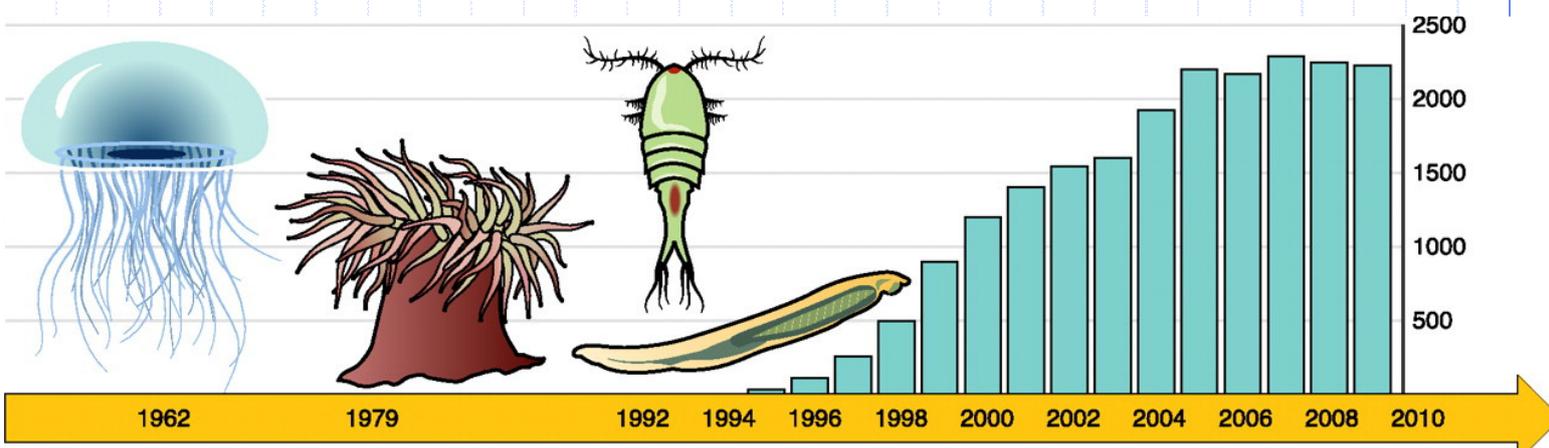


"Mono" Rhesus
(macaco)
Macaca mulatta

Conejo
Oryctolagus cuniculus



Cangrejo herradura
Limulus polyphemus



Osamu Shimomura, Martin Chalfie, Roger Y. Tsien

Nobel Prize 2008

Labeling with GFP: CFP, BFP

FP-based FRET sensor: YFP

Circularly permuted GFP

Monomeric RFP

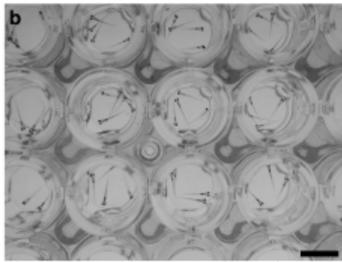
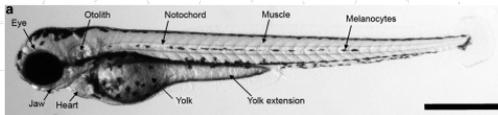
Photo-activatable FPs

Improved monomeric BFPs, YFPs, RFPs

Nanoscopy with PAFFPs

Animales de laboratorio no tradicionales

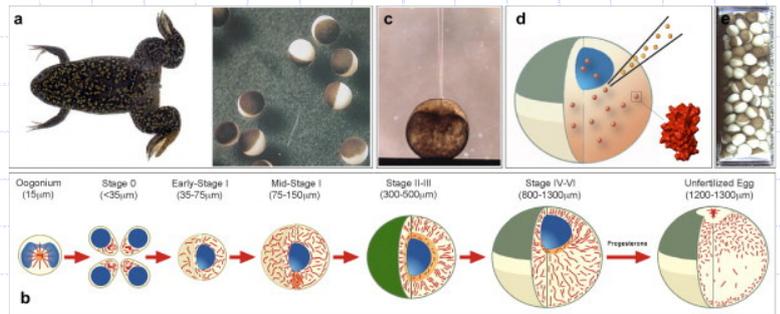
Pez cebra (*Danio rerio*)



Caenorhabditis elegans



Xenopus laevis (ovocitos, melanóforos, etc)



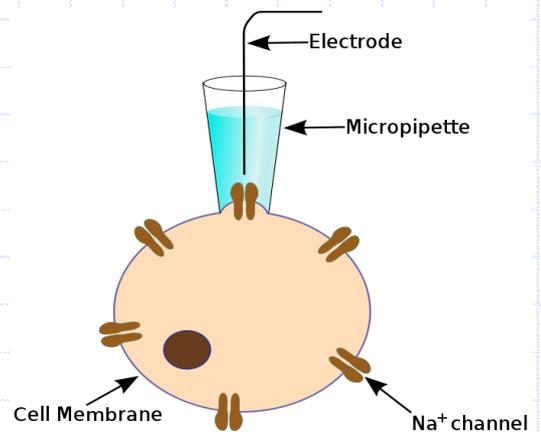
Técnicas básicas en farmacología experimental

➤ Cultivos celulares



➤ Células aisladas

➤ Ensayos bioquímicos
(incl. formato placa multipocillo)

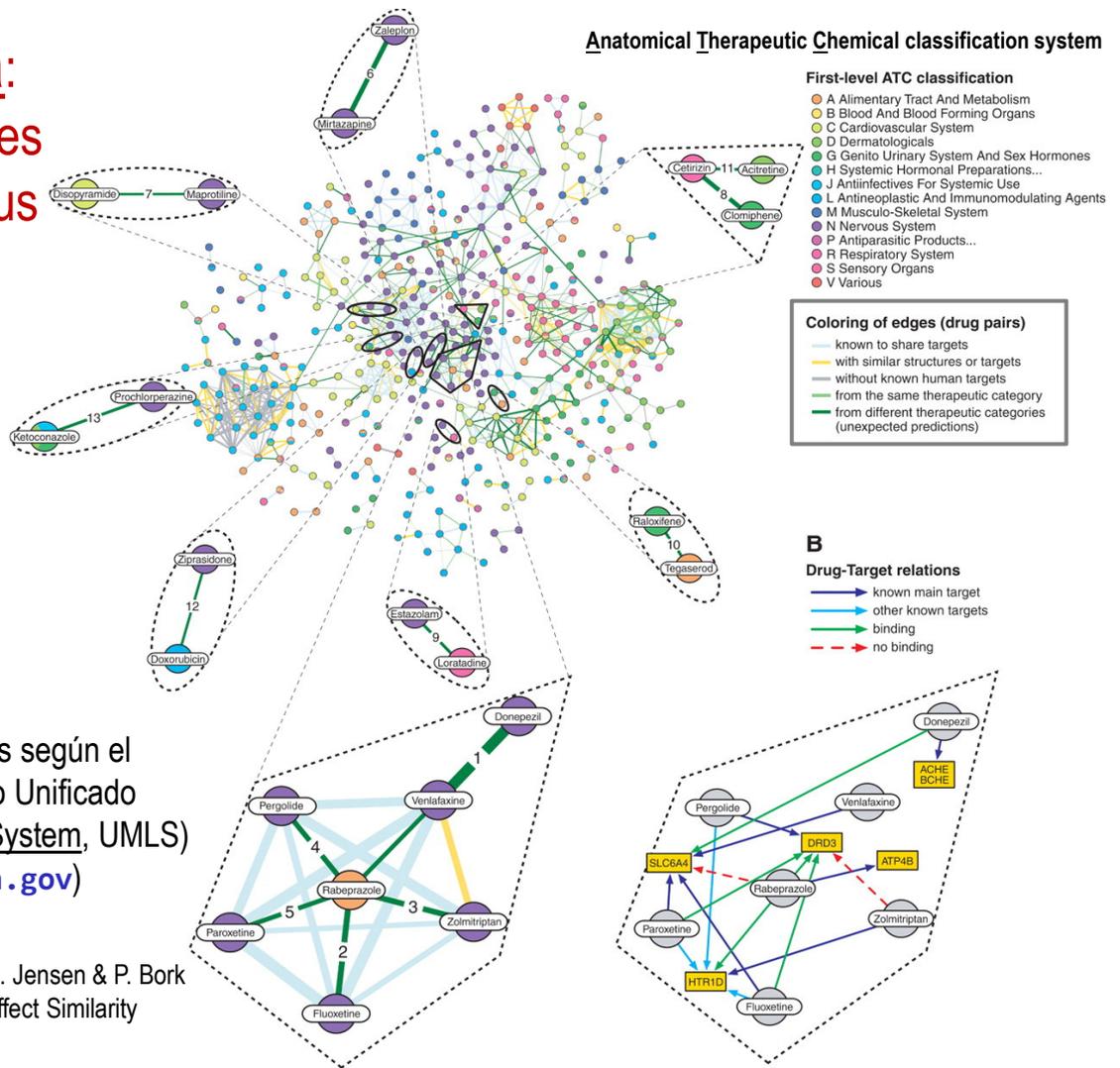


Polifarmacología: Red de interacciones entre fármacos y sus distintas dianas

424 fármacos (nodos)
forman 1018 parejas con
fuerte semejanza de efectos
adversos y >25% de
probabilidad de compartir
una diana

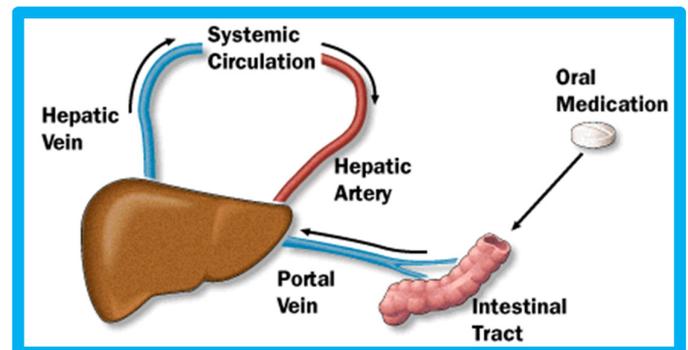
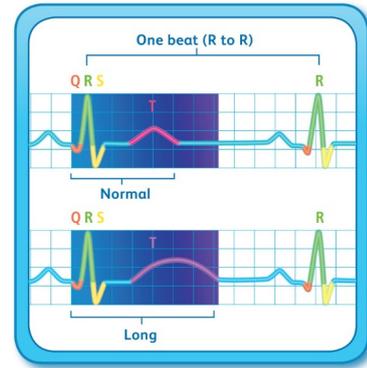
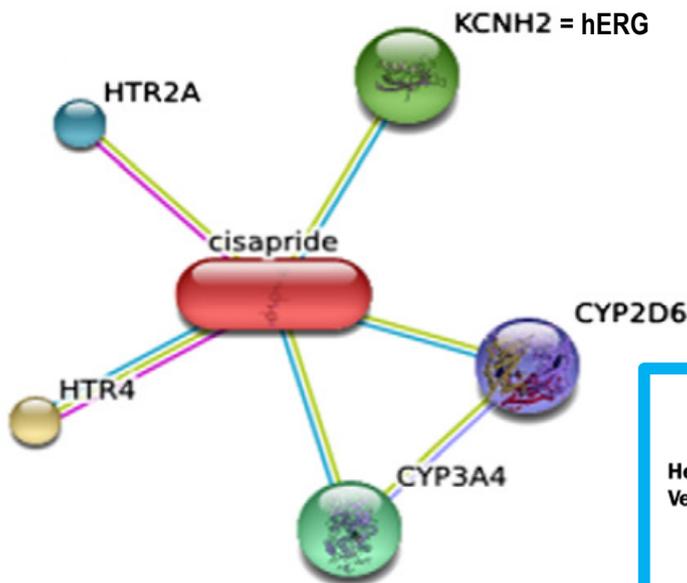
Efectos adversos clasificados según el
Sistema de Lenguaje Médico Unificado
(Unified Medical Language System, UMLS)
(<http://umlsks.nlm.nih.gov>)

M. Campillos, M. Kuhn, A.C. Gavin, L.J. Jensen & P. Bork
Drug Target Identification Using Side-Effect Similarity
Science 321: 263-266 (2008)



Ejemplo de nodo en la red: contexto fármaco-dianas

cisaprida (retirada del mercado por efectos adversos)



Fuente de las interacciones:

experimentos

bases de datos

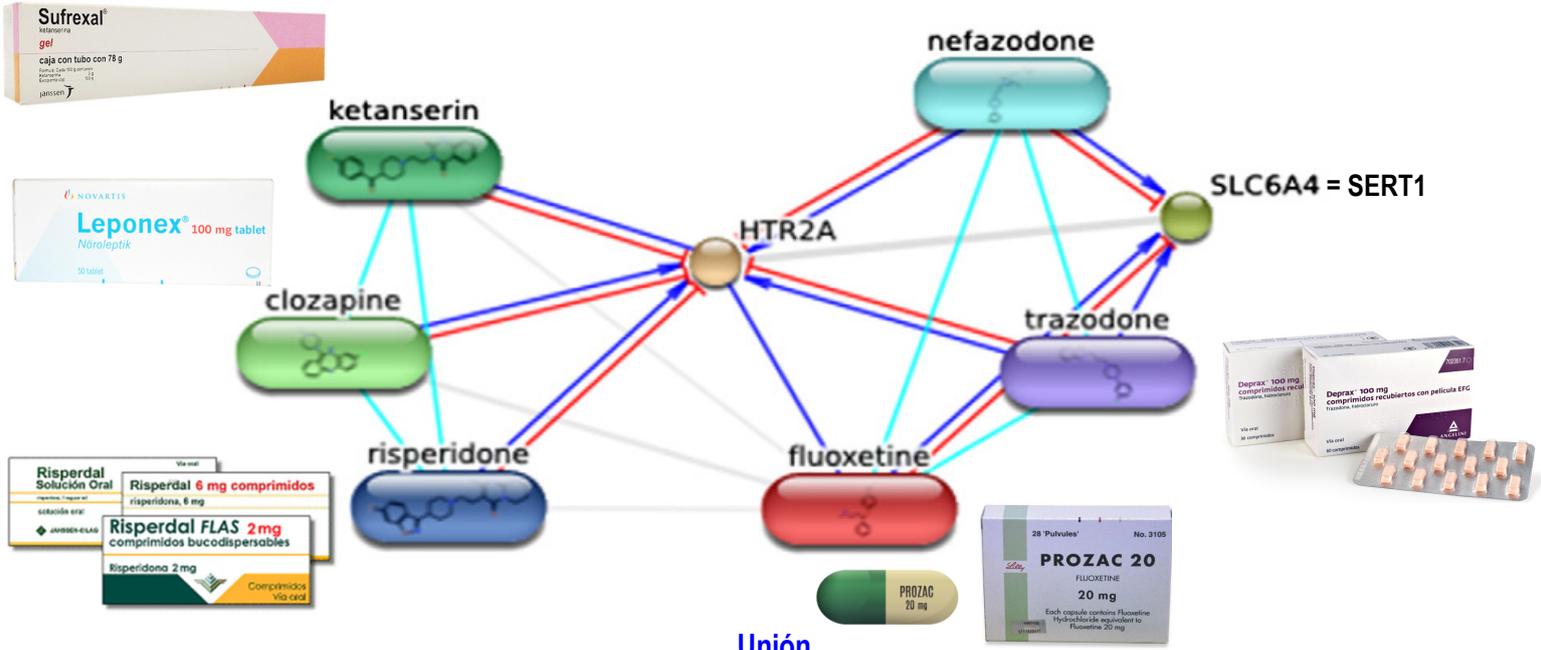
minería de textos (*text mining*)

homología

Kuhn M, Campillos M, González P, Jensen LJ, Bork P.
Large-scale prediction of drug-target relationships.
FEBS Letters 582 :1283–1290 (2008)

Ejemplo de nodo en la red: contexto diana-fármacos-indicaciones

antagonistas de receptores de serotonina e inhibidores del transportador de serotonina



Unión
Conexión entre compuestos y acción farmacológica MeSH (Medical Subject Headings) semejante
Inhibición

Kuhn M, Campillos M, González P, Jensen LJ, Bork P.
Large-scale prediction of drug-target relationships.
FEBS Letters 582 :1283–1290 (2008)