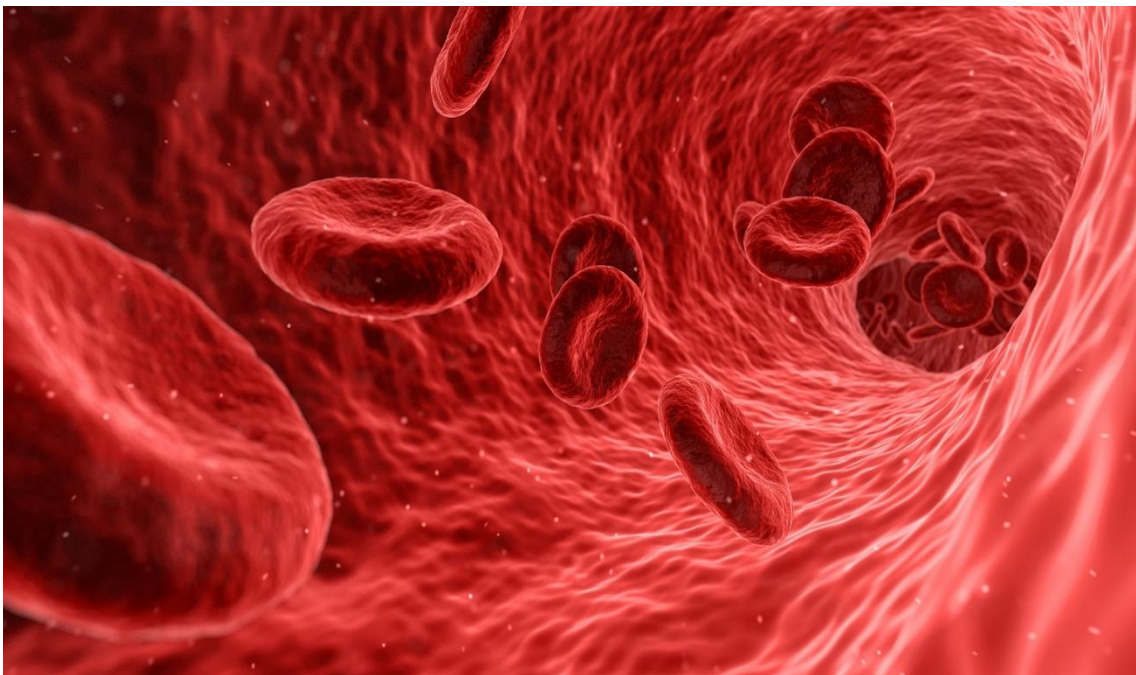


## Patentadas unas moléculas que contrarrestan el efecto del fármaco anticoagulante más común

- Investigadores del CSIC identifican moléculas que revierten el efecto anticoagulante de la heparina, usada para tratar a enfermos con riesgo de trombos sanguíneos
- Los pacientes tratados con heparina pueden necesitar bloquear su efecto en intervenciones quirúrgicas para evitar sangrados excesivos
- El único fármaco disponible actualmente contra la heparina es de alto peso molecular y puede conllevar efectos secundarios asociados



La heparina se utiliza como anticoagulante, pero también como antiviral y anticanceroso. / Pixabay

**Madrid / Barcelona, jueves 10 de marzo de 2022.** Un estudio llevado a cabo por científicos del [Instituto de Química Avanzada de Cataluña \(IQAC-CSIC\)](#) del [Consejo Superior de Investigaciones Científicas \(CSIC\)](#) han descubierto y sintetizado varias moléculas que inhiben el efecto del fármaco anticoagulante más común. Este fármaco

es muy útil para tratar a enfermos en riesgo de sufrir trombos, pero en muchas ocasiones es imprescindible bloquear su actuación cuando estos pacientes se enfrentan a intervenciones quirúrgicas para evitar sangrados descontrolados. Dos de estas moléculas se han probado, con muy buenos resultados, en ensayos con ratones, lo que podría ser el paso previo para diseñar posibles fármacos. Los resultados de la investigación han sido patentados y publicados en la revista *The Journal of Medicinal Chemistry* (ACS).

En el 2018 la prueba de concepto se publicó como *hot paper* en la revista *Angewandte Chemie International Edition*, en la que los investigadores utilizaron sistemas químicos combinatorios dinámicos y consiguieron una molécula sencilla que [inhibía in vitro el efecto de la heparina](#), el fármaco anticoagulante más usado. En este trabajo, el equipo liderado por **Ignacio Alfonso**, del Instituto de Química Avanzada de Cataluña, ha utilizado esta misma metodología para un cribado más amplio, lo que les ha llevado a descubrir moléculas con mayor potencial que han podido dar el salto a ensayos ex vivo e in vivo con ratones. “Los ensayos de coagulación con ratones muestran que las moléculas optimizadas son potentes antídotos con uso potencial como fármacos de reversión de la heparina”, explica el investigador.

La heparina se utiliza ampliamente en clínica principalmente como anticoagulante, pero también como antiviral y anticanceroso. Además, su uso se ha revitalizado aún más con la pandemia de la covid-19, ya que actualmente se está usando como tratamiento preventivo de los trombos producidos en enfermos de coronavirus y en embarazadas. “Aunque es uno de los fármacos anticoagulantes más comunes, no está libre de peligros, y es fundamental contar con una eficiente y variada batería de antídotos” señala Alfonso.

“El tratamiento con heparina es muy común en enfermos con riesgo de presentar trombos sanguíneos. Sin embargo, en algunos casos se dan reacciones alérgicas o sobredosis, que producen la aparición de importantes hematomas o incluso hemorragias incontroladas”, destaca el investigador. “Esto es especialmente crítico en enfermos bajo tratamiento con heparina que necesitan ser intervenidos quirúrgicamente de manera urgente o imprevista (por ejemplo, tras un traumatismo severo o un accidente cardiovascular). En estos casos la inhibición de la heparina circulante en el torrente sanguíneo es imprescindible para evitar complicaciones por sangrado excesivo”, añade.

Actualmente el sulfato de protamina es el antídoto que existe para neutralizar la acción de la heparina, pero se trata de un fármaco de alto peso molecular, por lo que puede conllevar inconvenientes. No existe hasta la fecha en el mercado ninguna molécula pequeña que inhiba el efecto anticoagulante de la heparina. “La búsqueda de antídotos de heparina basados en moléculas pequeñas sigue siendo un desafío debido a las propiedades fisicoquímicas de este polisacárido aniónico”, señala Alfonso.

En este trabajo se ha utilizado de nuevo la metodología basada en la química combinatoria dinámica que aúna en un único proceso la selección, identificación y preparación de moléculas para una determinada aplicación, acelerando el desarrollo de nuevos compuestos funcionales. La limitada información estructural y la heterogeneidad de la molécula de heparina la convierten en una buena candidata como modelo en química combinatoria dinámica, ya que esta metodología no requiere un conocimiento detallado de la estructura de la molécula diana.

“Los resultados obtenidos de esta investigación subrayan el éxito de esta metodología. Además, se ha encontrado una excelente correlación entre los resultados del cribado y la inhibición de la heparina con ensayos enzimáticos *in vitro*, de los que se obtuvieron una pequeña colección de moléculas con buena actividad. De esta batería de moléculas, dos de ellas presentaban actividades *in vitro* significativamente mejores que las obtenidas en 2018, y por lo tanto se probaron en ensayos *in vivo* obteniendo excelentes resultados”, explica el investigador. “Este estudio representa una validación definitiva de nuestro enfoque”, concluye Alfonso.

Por lo tanto, la proyección de la química combinatoria dinámica demuestra ser una herramienta muy potente para el descubrimiento de nuevos hitos en el desarrollo de futuros medicamentos donde los enfoques convencionales han encontrado muchas dificultades para triunfar.

Daniel Carbajo, Yolanda Pérez, Marta Guerra-Rebollo, Eva Prats, Jordi Bujons and Ignacio Alfonso. **Dynamic combinatorial optimization of *in vitro* and *in vivo* heparin antidotes.** *The Journal of Medicinal Chemistry*. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c02054

Ana Sotres / IQAC-CSIC Comunicación