

Los Avances de la Química y su Impacto en la Sociedad

3. Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Juan J. Vaquero
UNIVERSIDAD DE ALCALA



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA

Biomedicina.

1. f. Medicina clínica basada en los principios de las ciencias naturales, como la biología, la biofísica, la bioquímica, etc

wikipedia.org/wiki/Biomedicina

La **biomedicina** es la disciplina que se ocupa de estudiar los [movimientos](#) del [cuerpo humano](#), bajo circunstancias y condiciones diferentes. Además, analiza la [energía](#) y las cargas mecánicas involucradas en dichos movimientos.

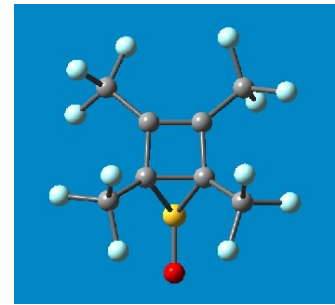
wikipedia.org/wiki/Biomedicine

Biomedicine, also known as theoretical medicine, is a term that comprises the knowledge and research which is more or less in common to the fields of human medicine, veterinary medicine, odontology and fundamental biosciences such as biochemistry, chemistry, biology, histology, genetics ...

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

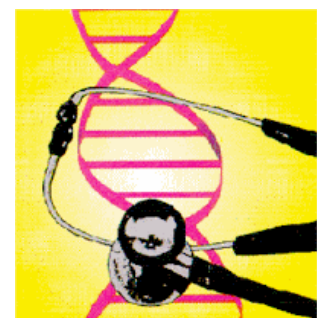
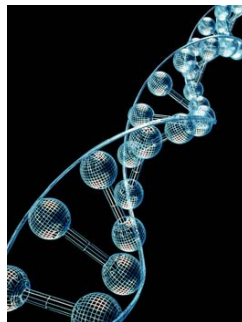
Tabla periódica de los elementos

1	2											10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H																	He		
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne		
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar		
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
7	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uuu	Uub	Uut	Uuq	Uup	Uuh	Uus	Uuo		
6	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu						
7	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr						



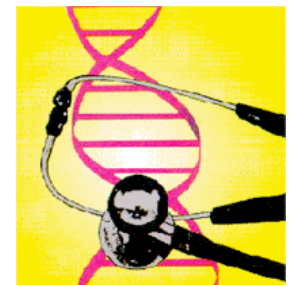
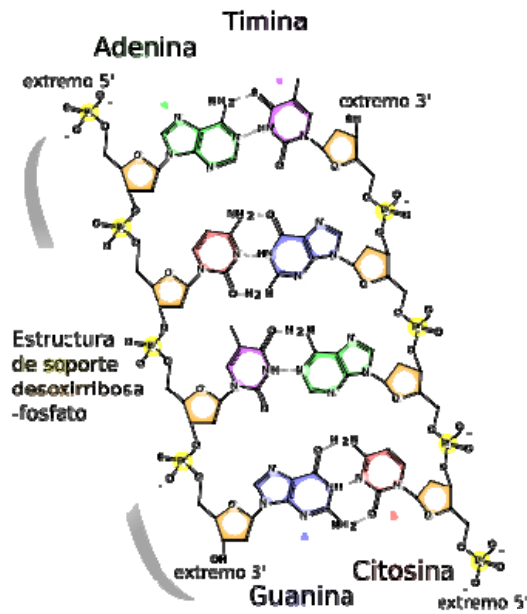
3

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



4

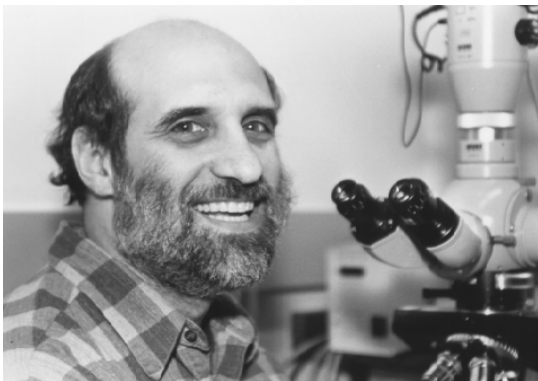
Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



5

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Premio Nobel de Química 2008 para los descubridores de la proteína fluorescente GFP



Los estadounidenses Martin Chalfie y Roger Y. Tsien y el japonés Osamu Shimomura han obtenido conjuntamente el Premio Nobel de Química de 2008 "por el descubrimiento y desarrollo de la proteína verde fluorescente, GFP (Green Fluorescent Protein)", según ha comunicado la Real Academia Sueca de las Ciencias. La proteína GFP, observada por primera vez en la medusa *Aequorea victoria* en 1962, se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas en **biomedicina**.

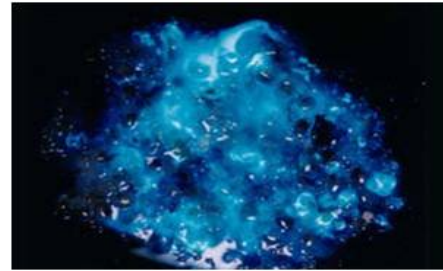
6

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

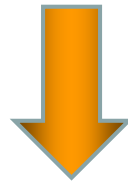
La pregunta.....? Por qué brillaban los restos del molusco *Cypridina*?



Osamu Shimomura



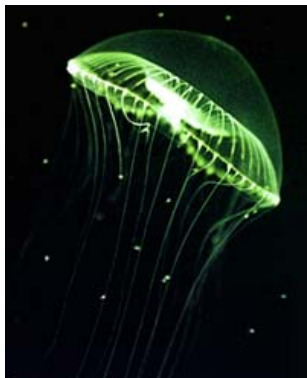
Cypridina



¡ **DESCUBRIMIENTO DE UNA PROTEINA QUE BRILLABA 37.000 veces más que los restos pulverizados del molusco** ¡

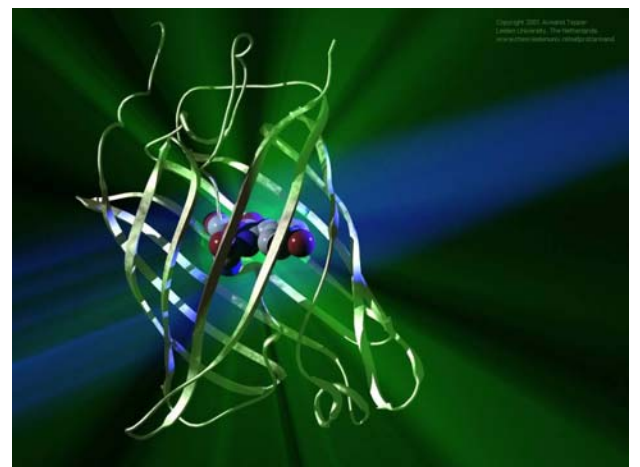
7

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Aequoria victoria

PROTEINA VERDE FLUORESCENTE (GFP)



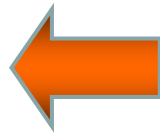
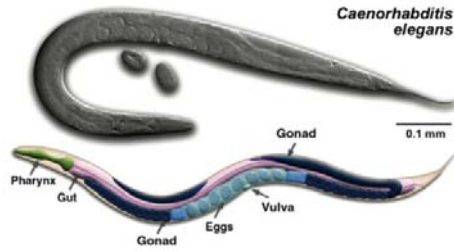
- 238 aminoácidos
- Se pliegan tomando la forma de una lata de cerveza
- En el centro tiene un grupo químico (cromóforo) que absorbe la luz ultravioleta

8

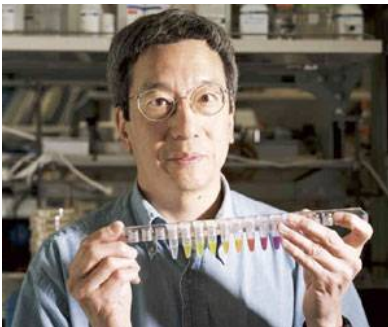
Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Martin Chalfie



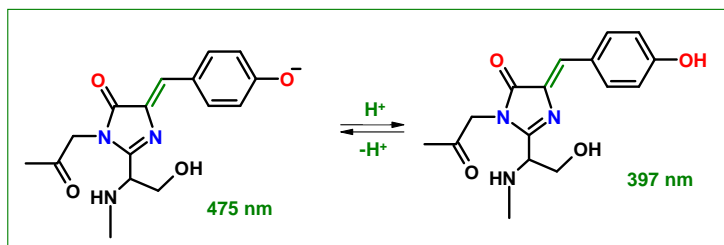
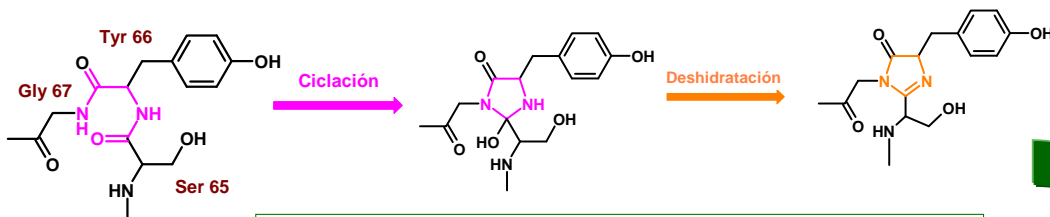
Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Roger Y. Tsien

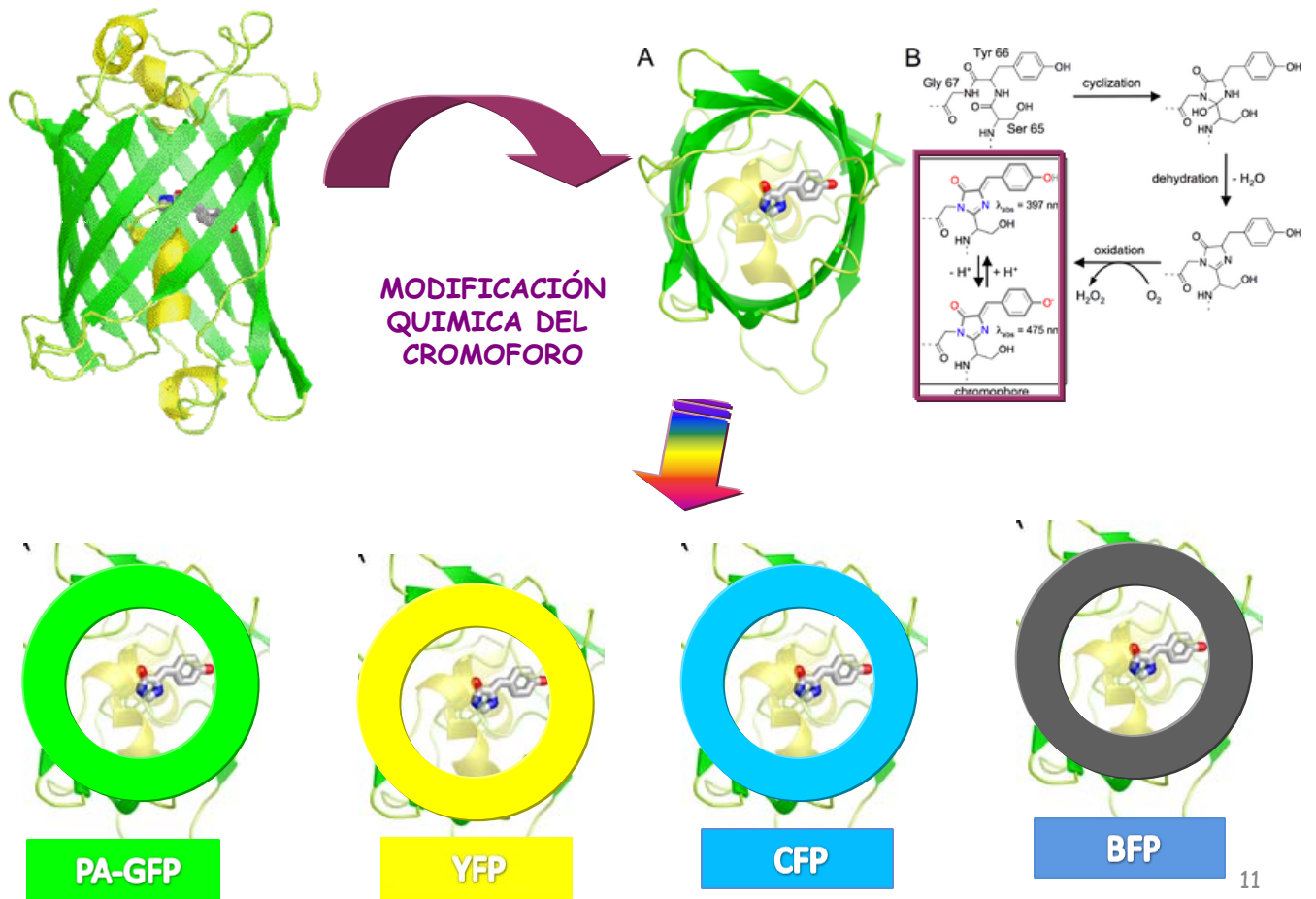


DESCUBRIMIENTO DEL CROMOFORO



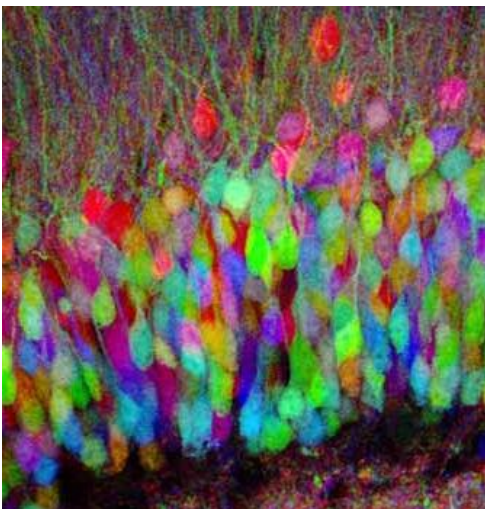
Oxidación

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Marcaje con diferentes proteínas PA-GFP diferentes tipos de neuronas en el cerebro de un ratón



Brainbow



Rainbow

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Seguimiento del desarrollo neuronal

Crecimiento y metástasis tumorales



Estudio de las células beta del páncreas (las que producen insulina)

Visualizar el daño cerebral que produce la enfermedad de Alzheimer

¡TODO ESTO, EN TIEMPO REAL Y CON LOS TEJIDOS VIVOS!

13

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Fundación
Príncipe de Asturias

Robert Langer
Premio Príncipe de Asturias 2008
Investigación Científica y Técnica



.....Por sus trabajos en **biomedicina** que posibilitan la liberación inteligente de fármacos y la producción de tejidos y órganos para trasplante mediante novedosos materiales biodegradables que sirven de soporte.



Premio Príncipe de Asturias 2008
Deportes

14

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



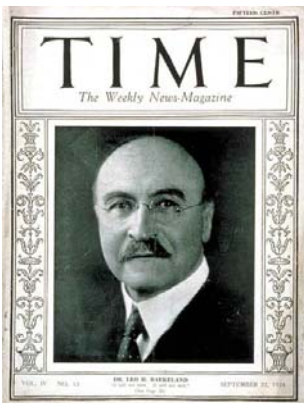
Charles Nelson Goodyear (1800-1860)



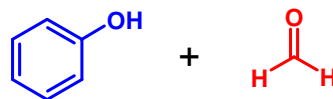
VULCANIZACION (1851)

15

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Leo Baekeland (1863-1943)



SINTESIS DE LA BAKELITA



16

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

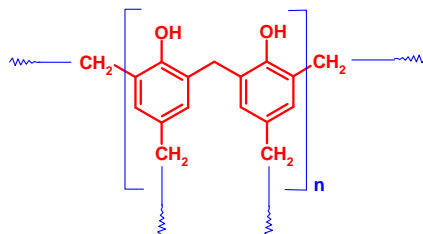


Hermann Staudinger (1881-1963)
Premio Nobel 1953

MATERIALES

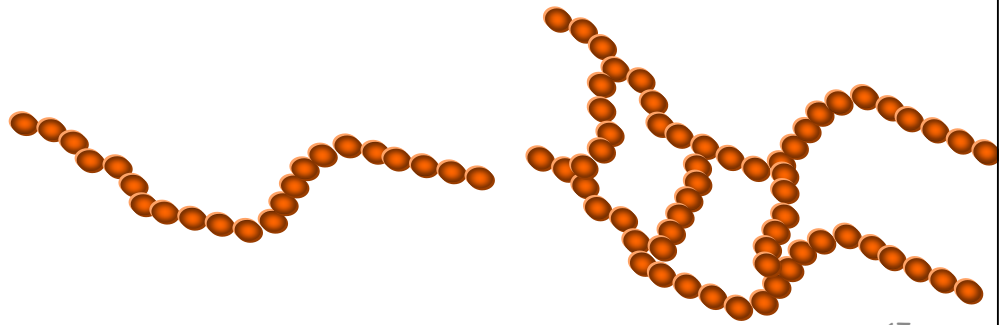


POLÍMEROS



BAKELITA

MACROMOLECULAS



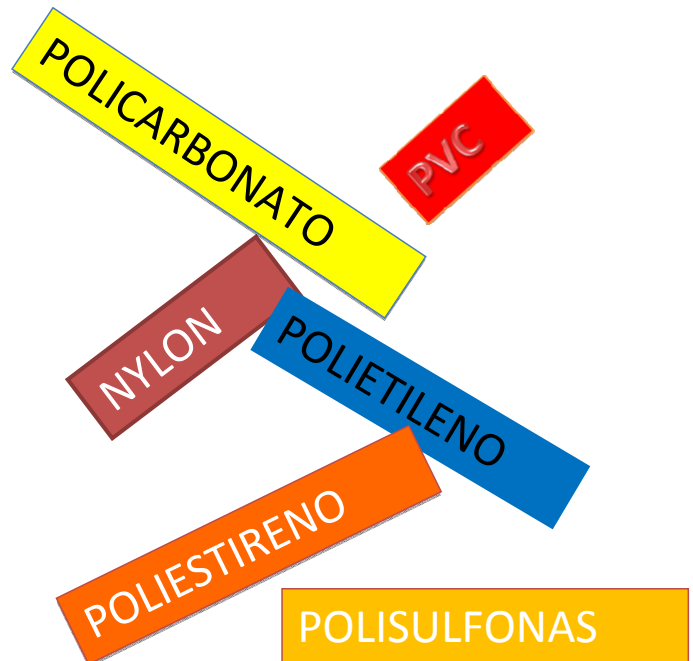
17

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

POLIMEROS NATURALES



POLIMEROS SINTÉTICOS

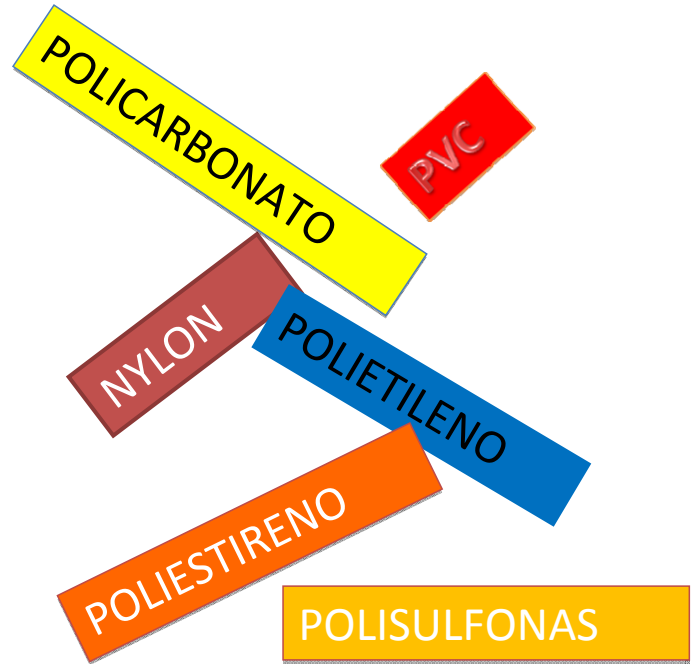
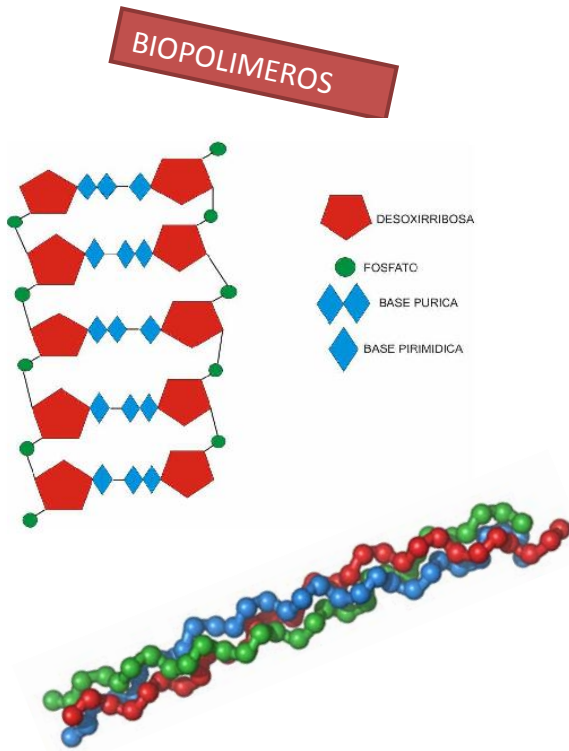


18

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

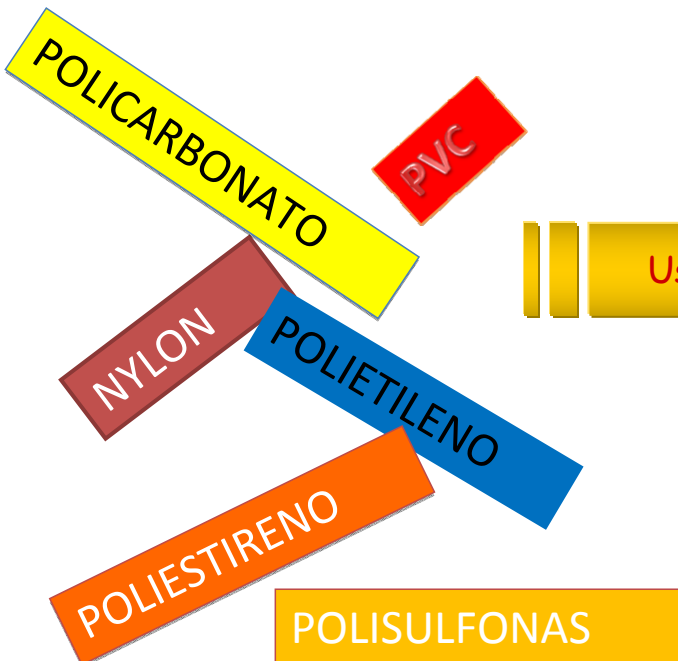
POLIMEROS NATURALES

POLIMEROS SINTETICOS



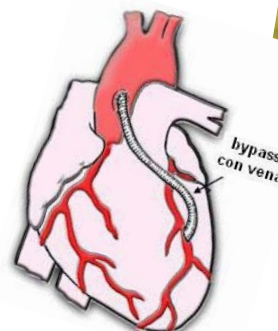
Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

POLIMEROS SINTETICOS



Uso clínico

Biomateriales

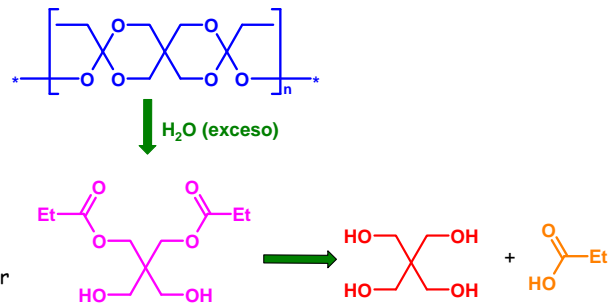


Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Liberación controlada de fármacos



Reacción de degradación de (DETOSU)-poli(ortoésteres)

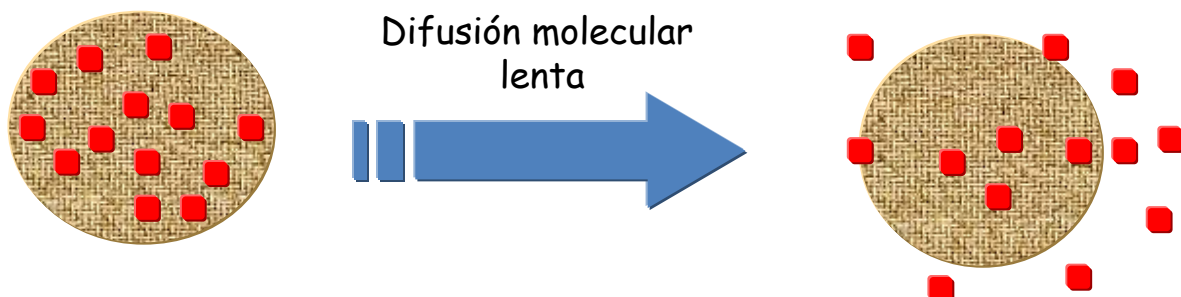


Reproducido de Kathryn E. Uhrich, Scott M. Cannizzaro, Robert S. Langer
Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198

23

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

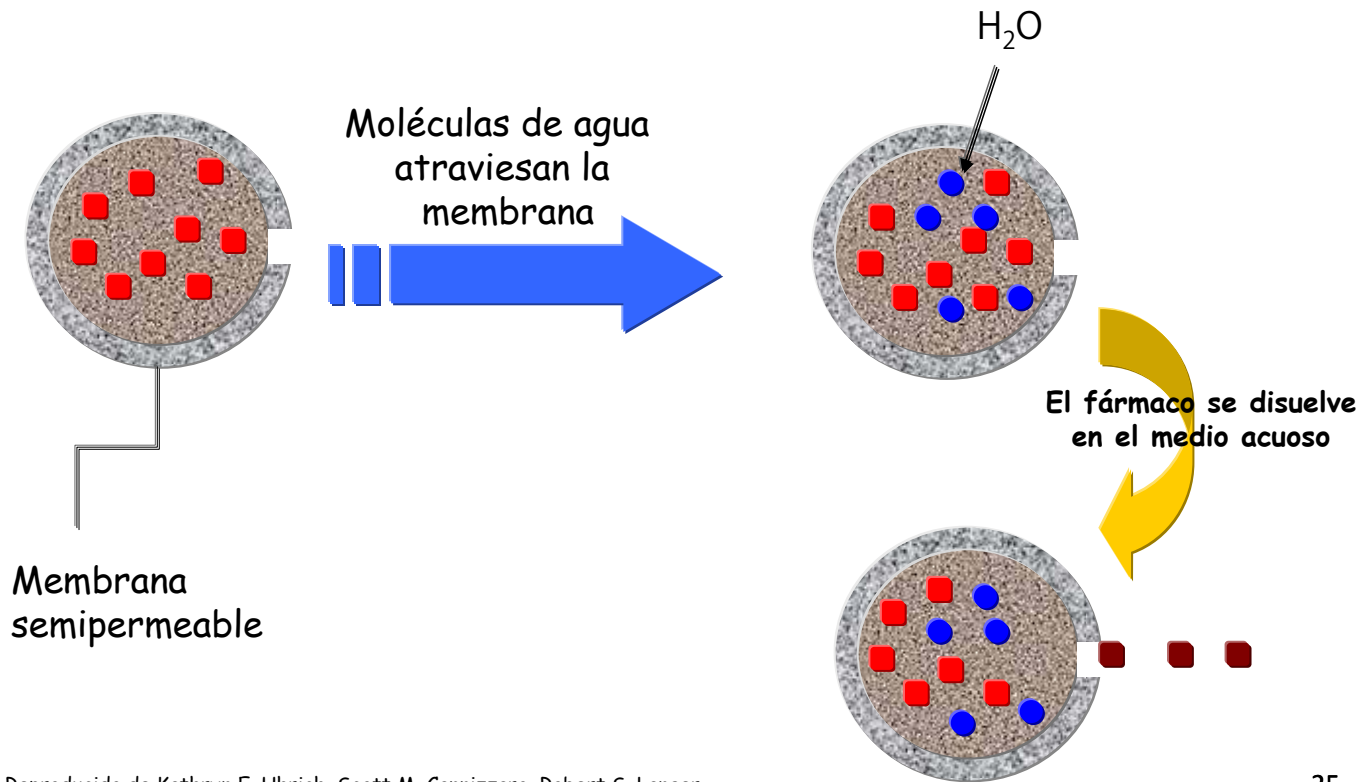
Liberación controlada de fármacos



Reproducido de Kathryn E. Uhrich, Scott M. Cannizzaro, Robert S. Langer
Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Liberación controlada de fármacos

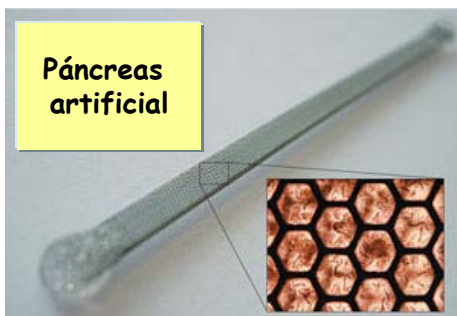


Reproducido de Kathryn E. Uhrich, Scott M. Cannizzaro, Robert S. Langer
Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198

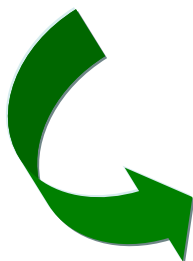
25

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Organos artificiales



- Tubo biocompatible de 7 cm de longitud de aleación Ni-Ti (nitinol)
- El tubo se perfora con laser en forma de agujeros hexagonales
- El tubo se recubre con una capa de nanofibras de poliuretano
- El tubo se recubre con una segunda membrana polimérica semipermeable de poli(dimetilacrilamida) y polidimetilsiloxano entrecruzada con polimetilhidrosiloxano



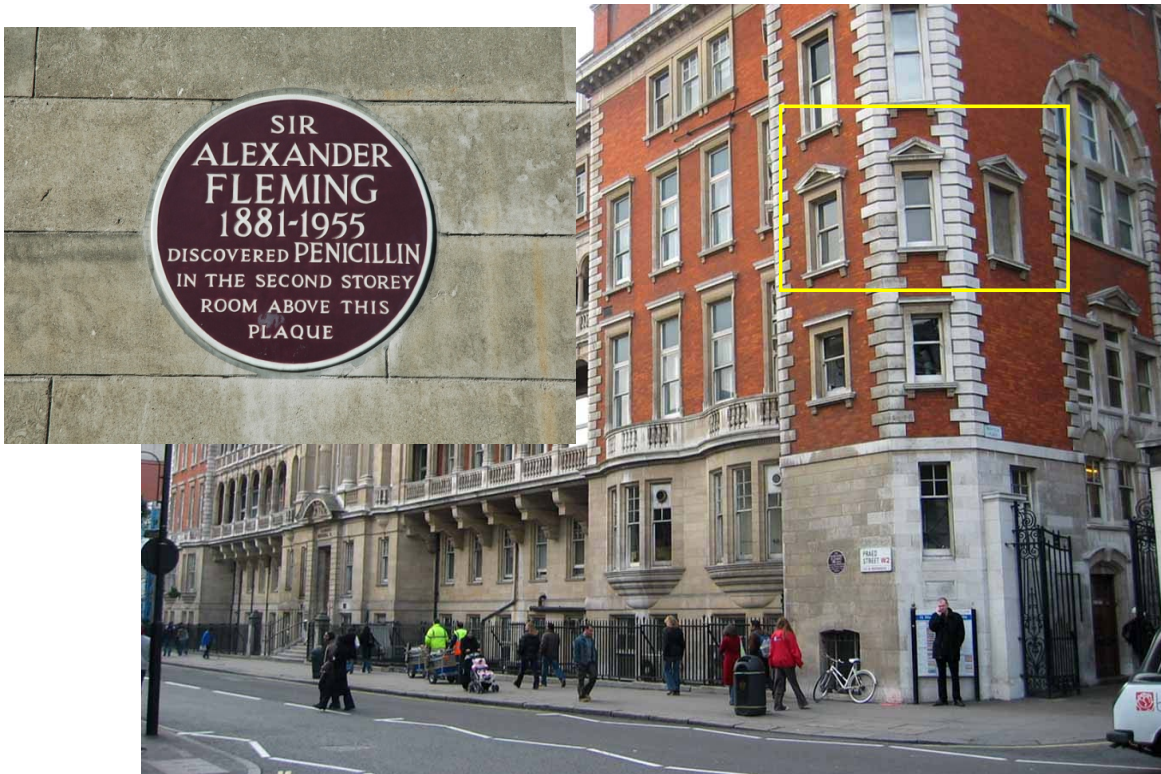
- ✓ La combinación de membranas posibilita el flujo libre de insulina y glucosa pero impide el acceso al tubo de moléculas inmunes capaces de atacar y destruir los islotes y de virus
- ✓ La membrana de silicona actúa como secuestradora del oxígeno que necesitan las células encapsuladas y es permeable a la salida del CO₂ generado
- ✓ Puede actuar como sensor de glucosa para liberar la cantidad exacta de insulina que necesita el organismo

26

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

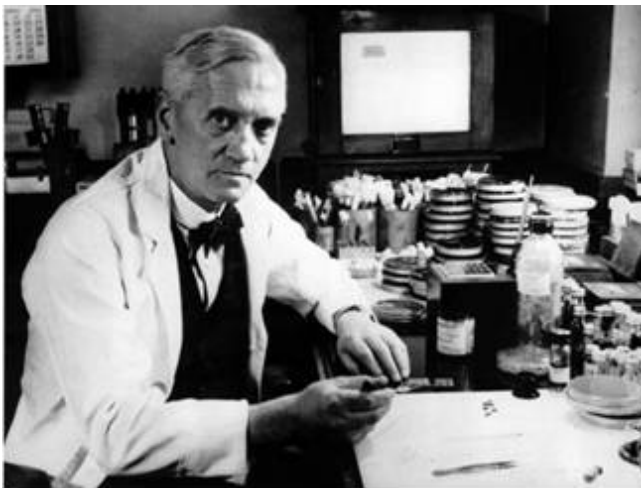
EL COMIENZO DE LA HISTORIA...

ST MARY'S HOSPITAL DE LONDRES



27

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



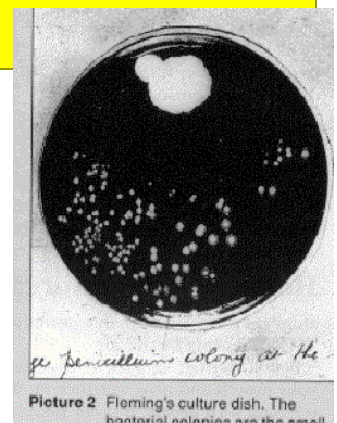
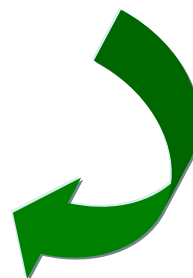
LA OBSERVACION DE Fleming.....

Estaba atónito... A considerable distancia alrededor del hongo, el crecimiento de las colonias de estafilococo estaba sufriendo lisis... Lo que antes había sido una colonia bien formada, era ahora una débil sombra de su forma anterior. Estaba suficientemente interesado como para seguir en el tema: la apariencia de la placa de cultivo era tal, que pensé no debía desecharse.....

LA HIPOTESIS.....

TODO ORGANISMO GENERA SUS PROPIAS DEFENSAS CONTRA LA INFECCION....

EL HONGO DEBIA GENERAR ALGUN PRODUCTO QUE INHIBIA EL MICROBIO (ANTIBIOTICO)



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

LOS ESTUDIOS.....

"Se ha demostrado que una especie de *Penicillium* produce en cultivo una sustancia antibacteriana muy poderosa".

Fleming y sus ayudantes Riddle y Craddock, extrajeron la sustancia. Esta, era soluble en éter y cloroformo, pero muy lábil

Demostraron que era un agente inhibidor "más potente que el ácido carbólico", pudiendo ser aplicado sobre la superficie infectada de un individuo, ya que no era ni irritante ni tóxica.



Penicillium notatum

29

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



Howard W. Florey



Ernst B. Chain

- ◆ Condiciones de crecimiento del *Penicillium* y de producción de penicilina.
- ◆ Desarrollo de métodos sencillos y rápidos para medir la actividad de la penicilina.
- ◆ Métodos de extracción de penicilina a partir del medio de cultivo y de purificación para su uso clínico.
- ◆ Desarrollo de un método para la producción a gran escala de penicilina.

EL DESCUBRIMIENTO DE FLEMING PROBABLEMENTE HUBIESE QUEDADO COMO UNA CURIOSIDAD CIENTIFICA SI NO LLEGA A SER POR EL EQUIPO DE H. FLOREY QUE RETOMA LAS INVESTIGACIONES EN 1938.....

E. Lax
"The Mould in Dr. Florey's Coat"
Little Brown (2004)



En 1939 comienza la II Guerra mundial

30

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

LOS ENSAYOS CLINICOS

En 1941 comienzan en Inglaterra los ensayos en humanos. El primer paciente tratado había desarrollado una septicemia por *S. aureus* y *S. pyogenes* y aunque mejoró con el tratamiento, falleció al terminarse la penicilina a mitad del tratamiento. La primera curación completa se consiguió con un niño de 14 años enfermo de osteomielitis estafilocócica



1941, Junio
Florey y Heatley viajan a
Estados Unidos

FLOREY (cepa 1249 B 21)
2 unidades por mL
de caldo de cultivo



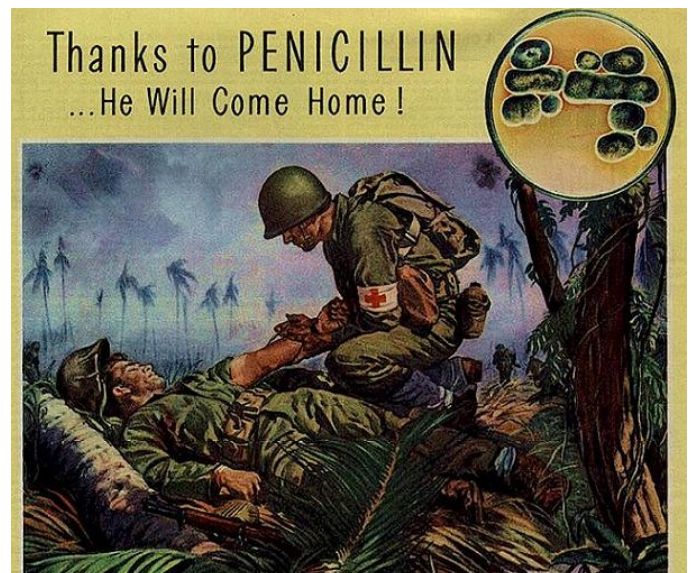
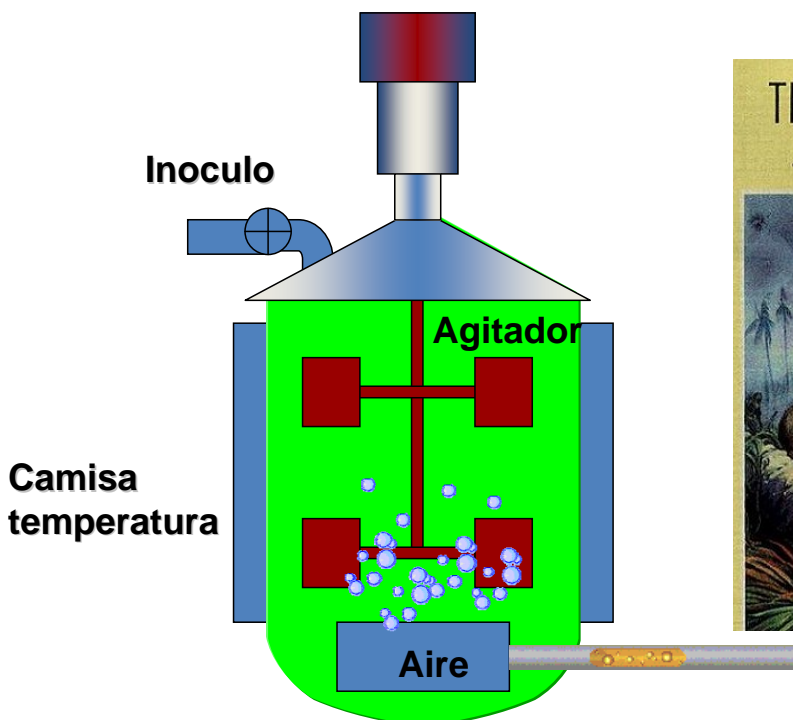
LEDERLEY (cepa 832)
200 unidades por mL
de caldo de cultivo

1943 COMIENZA LA
PRODUCCION INDUSTRIAL
EN USA

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

LOS AVANCES DE PEORIA.....

- 1) Fermentación aireada en tanques, en vez de en superficie
- 2) Nuevo medio de cultivo -cornsteep- en vez de extracto de levadura
- 3) Uso de *Penicillium chrysogenum* en vez de *P. notatum*.



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

LA ESTRUCTURA DE LA PENICILINA



Dorothy C. Hodgkin
(1910-1994)

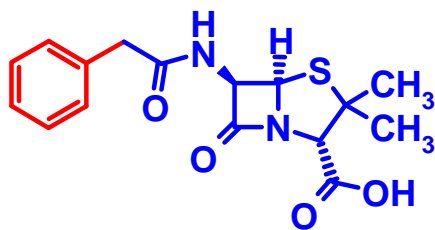
Trabajo entre 1942 y 1949 en resolver mediante DIFRACCIÓN DE RAYOS X LA ESTRUCTURA DE la PENICILINA

PREMIO NOBEL DE QUIMICA, 1964

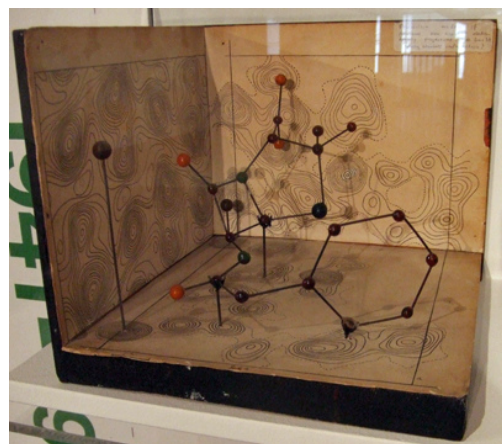
33

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

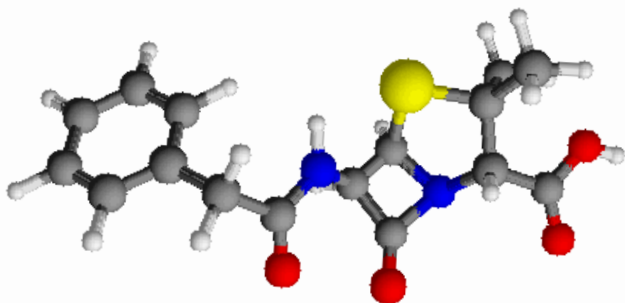
LA ESTRUCTURA DE LA PENICILINA



Bencilpenicilina, penicilina G
(Penicilina americana)



Modelo de estructura de la penicilina
(Dorothy Hodgkins 1945)

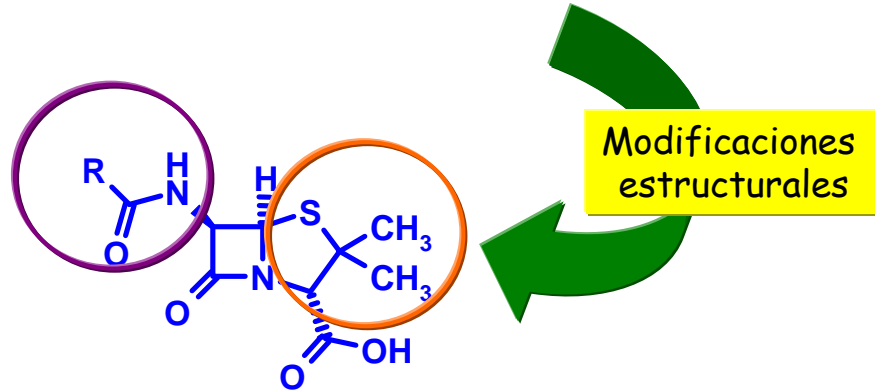


Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA



DIFICULTADES DE USO TERAPEUTICO

- 1) Baja estabilidad en medio ácido (via oral)
- 2) Espectro antimicrobiano estrecho (Gram +)
- 3) Desarrollo de resistencia por algunos microorganismos
- 4) Alergenicidad en un porcentaje de pacientes
- 5) Farmacocinética inadecuada
 - Baja absorción oral
 - Excreción rápida (80% dosis eliminada en 3-4h)

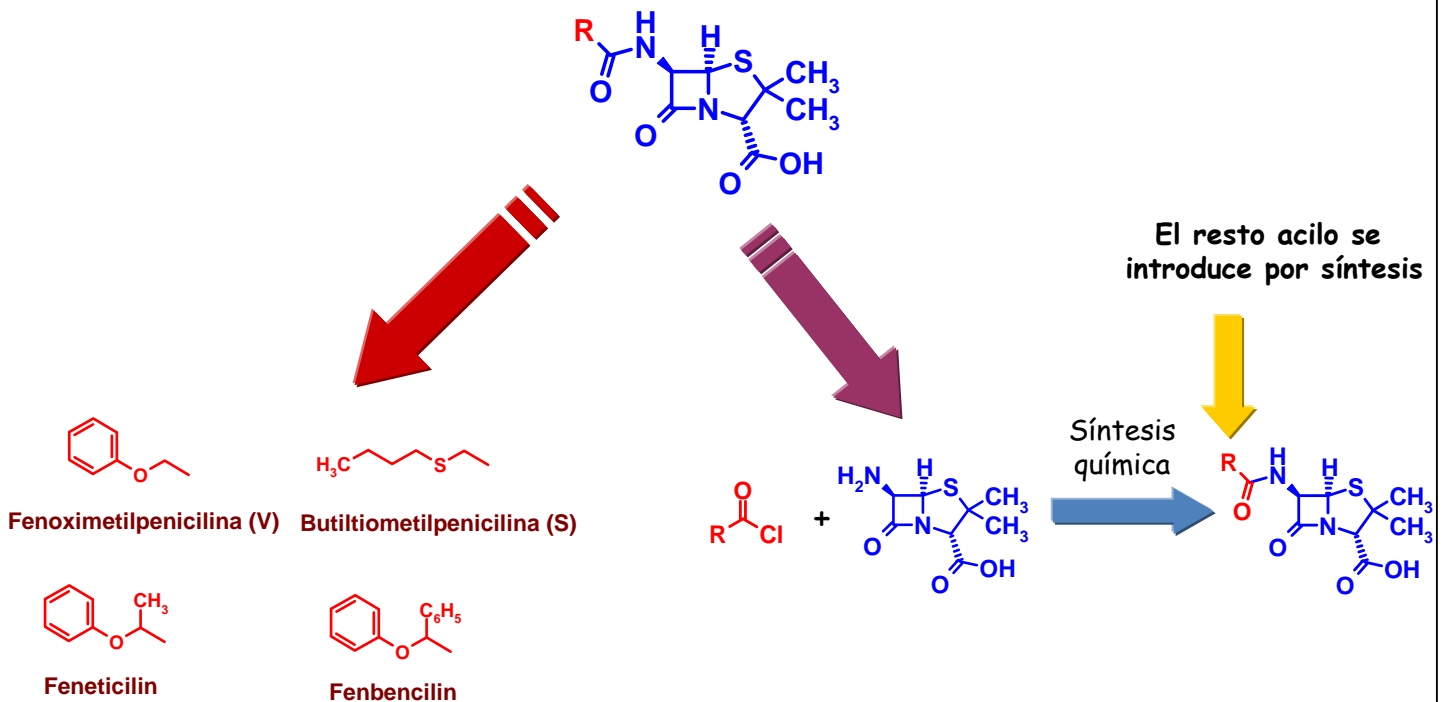


35

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

PENICILINAS BIOSINTETICAS

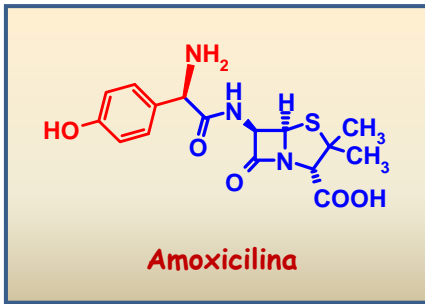
PENICILINAS SEMISINTETICAS



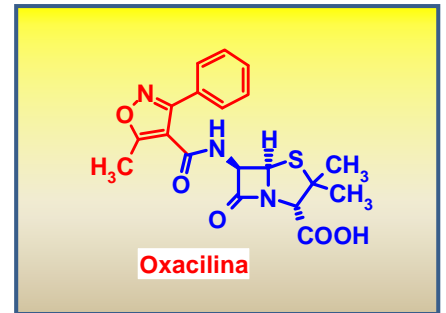
36

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

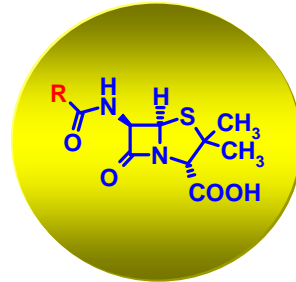
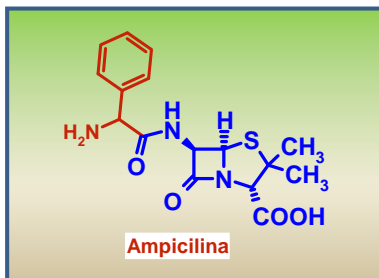
Penicilina resistente al medio ácido



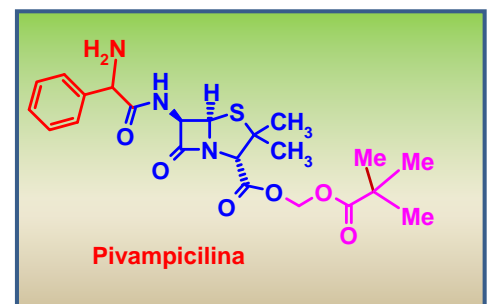
Penicilina resistente a beta lactamasas



Penicilina de amplio espectro



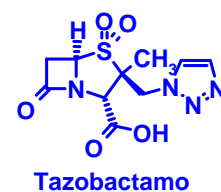
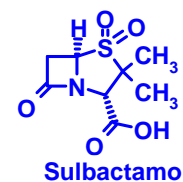
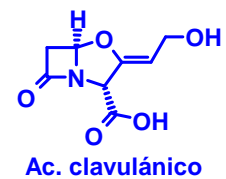
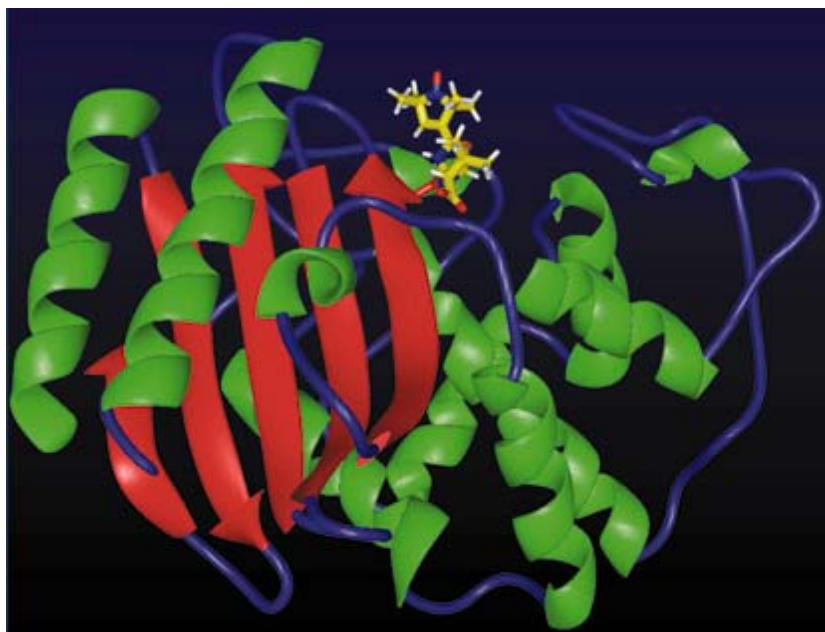
Profármaco de penicilina



37

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

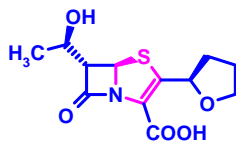
INHIBIDORES DE BETA LACTAMASAS



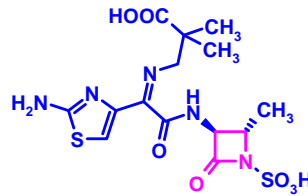
38

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Penem

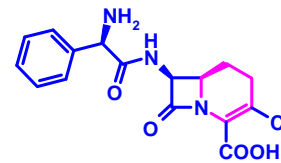


Europenem

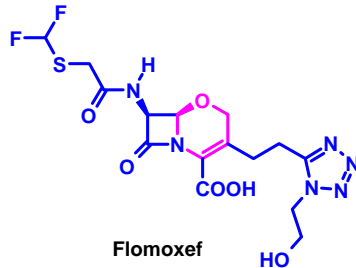


Azthreonam
Monobactamas

Carbacefem

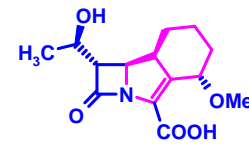
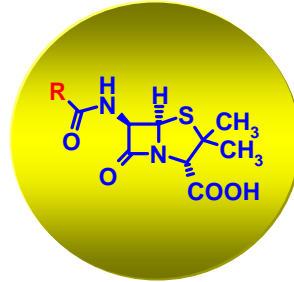


Loracarbef



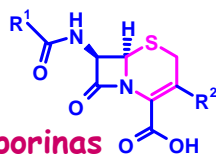
Flomoxef

Oxacefem

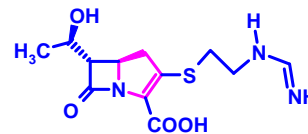


Sanfetrinem

Trinem



Cefalosporinas



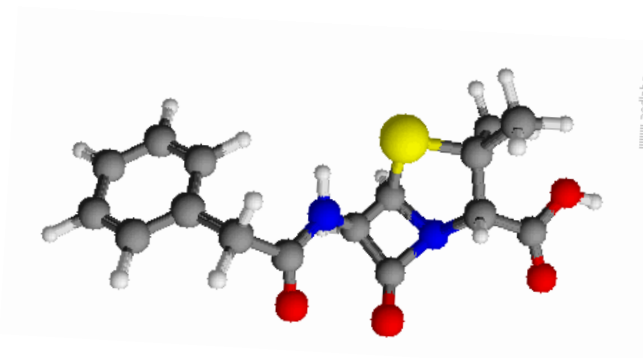
Imipenem

Carbapenem

39

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

- 80 AÑOS DESDE LA APARICIÓN DE LA PENICILINA...
- LA PENICILINA ABRIÓ LA ERA DE LOS ANTIBIÓTICOS, A PARTIR DE ELLA DISPONEMOS DE ANTIMICROBIANOS EFICACES
- MAS DE 30.000 DERIVADOS SEMISÍNTÉTICOS DE PENICILINA Y CEFALOSPORINA EVALUADOS
- MAS DE 4000 METABOLITOS DE MICROORGANISMOS CON PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS DESCUBIERTOS
- MAS DE 100 BETA LACTÁMICOS EN EL MERCADO.



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

ANTIBIOTICOS

ANTIXXXXXX

ANTITUMORALES

ANTICONCEPTIVOS

ANTIHIPERTENSIVOS

ANTIOBESIDAD

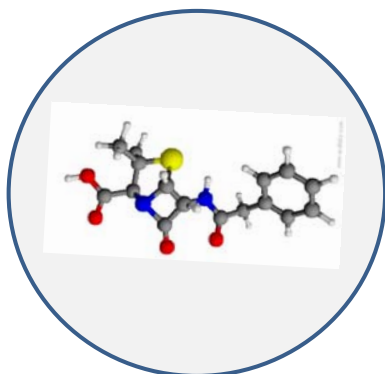
ANTIDIABETICOS

ANALGESICOS

ANTIMALARICOS

ANTIDEPRESIVOS

ANTIVIRASICOS



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

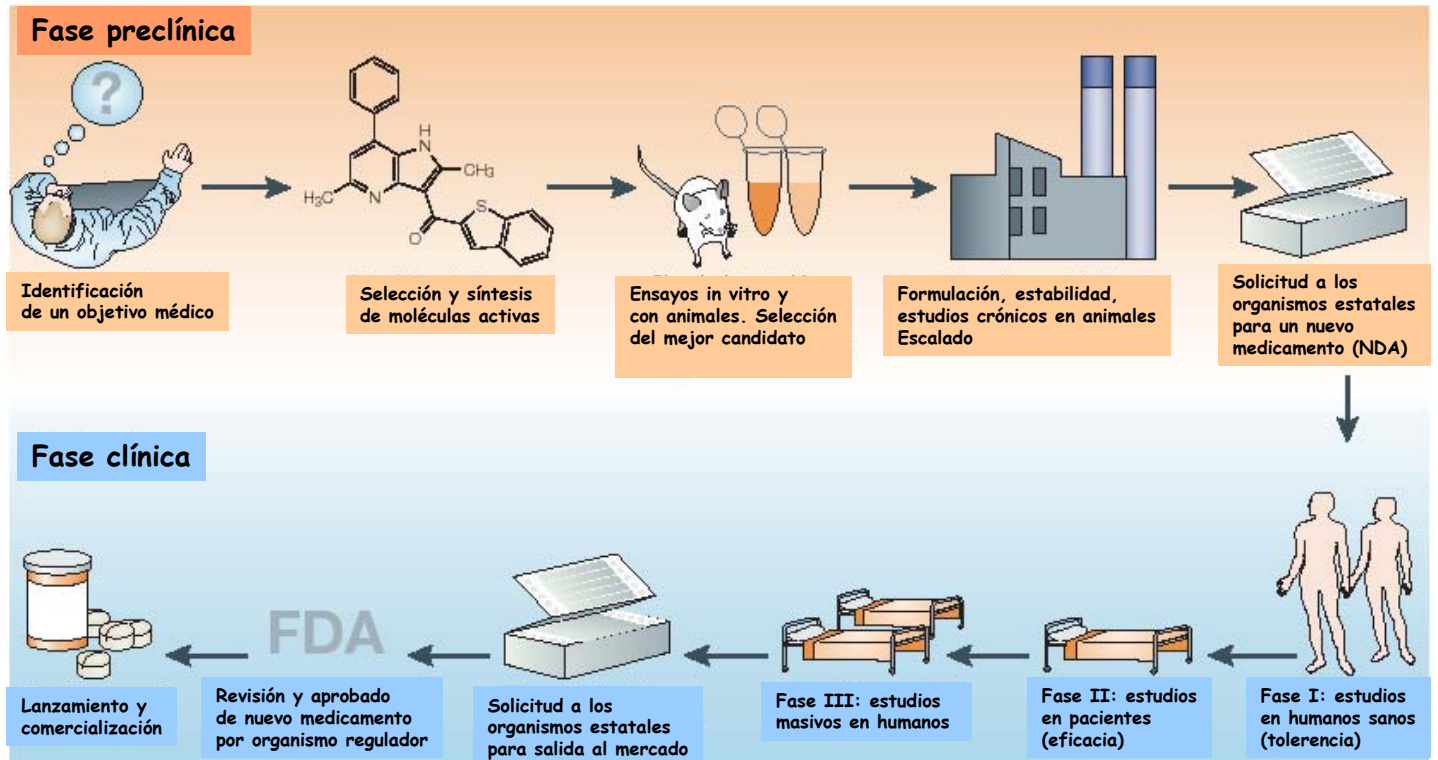
QUIMICA

BIOMEDICINA



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Estadios en el proceso de descubrimiento de un medicamento



Tomado de: Joseph G. Lombardino and John A. Lowe III , *Nature Reviews*, 2004, 3, 854

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

Estadios en el proceso de descubrimiento de un medicamento



Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

1 FARMACO 800 M€
1 FARMACO = 3 AIRBUS 380



30/03/2009

Juan J. Vaquero

45

Del Arco, S., "La industria farmacéutica estornuda", *El País Negocios*, 2007, 8 de julio, pag 5.

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

1 FARMACO 800 M€
1 FARMACO=9 GUGGENHEIM



Del Arco, S., "La industria farmacéutica estornuda", *El País Negocios*, 2007, 8 de julio, pag 5.

30/03/2009

Juan J. Vaquero

46

Aplicaciones de la QUÍMICA en BIOMEDICINA

QUIMICA



BIOMEDICINA

