

Bioinformática y medicina tradicional

Itzel **Gutiérrez-Aztatzi**
Thomas **Scior**

Desde sus inicios, la humanidad ha enfrentado diversas enfermedades que le han planteado el desafío de combatirlas mediante una variedad de métodos, desde el uso de recursos mágicos y religiosos hasta el empleo de plantas y raíces medicinales.

Con el tiempo, estos esfuerzos evolucionaron hacia el desarrollo de la farmacoterapia, permitiendo así la cura específica de enfermedades.

En la actualidad, la bioinformática es una disciplina emergente de la era digital que emplea herramientas computacionales para investigar y analizar acontecimientos biológicos. Además, ha revolucionado la forma en que entendemos y aplicamos la información biológica y molecular en el ámbito de la salud. Pero, ¿qué sabemos realmente sobre la medicina tradicional?, ¿cómo se desarrollan los medicamentos que en algún momento de la vida hemos tomado o tomaremos?, ¿cuánto tiempo se necesita para desarrollar un medicamento y cómo la bioinformática ha impactado en dicho desarrollo? Aquí proporcionamos un panorama general que responda a esas preguntas.

LA MEDICINA TRADICIONAL: UNA PRÁCTICA MILENARIA

La medicina tradicional, transmitida a lo largo de generaciones, se basa en el uso de hierbas medicinales, rituales curativos y conocimientos ancestrales que han sido fundamentales para tratar nuestras enfermedades.

Nombre científico	Nombre común	Uso tradicional
<i>Chamomilla recutita</i> <i>Chamaemelum nobile</i>	Manzanilla	Fiebre, inflamación, espasmos musculares, úlceras, heridas, desórdenes gastrointestinales, dolor reumático y hemorroides.
<i>Mentha spicata</i>	Hierbabuena	Náuseas, vómito y desórdenes gastrointestinales.
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Epazote o yerba del zorrillo	Antihelmíntico.
<i>Heterotelea inuloides</i> <i>Arnica montana L</i>	Árnica	Antiinflamatorio y antimicrobiano.
<i>Aloe vera</i>	Sábila	Tratamiento de quemaduras, heridas y para bajar la fiebre.

Tabla 1. Dilemas éticos en etapas de una investigación. Plantas con uso en la medicina tradicional mexicana (Guzmán *et al.*, 2017).

A lo largo de los siglos, estas prácticas han sido perfeccionadas y adaptadas dentro de cada cultura, y han generado una rica herencia de remedios naturales (Tabla 1) (Guzmán *et al.*, 2017).

Sin embargo, uno de los aspectos dignos de exploración es que muchos de los principios activos (compuestos responsables del efecto deseado) de las plantas medicinales, también denominados fitofármacos, aún no han sido caracterizados por la ciencia. A pesar de que su eficacia ha sido reconocida y avalada por la experiencia empírica durante siglos, hace falta una comprensión científica detallada de estos compuestos (Guzmán *et al.*, 2017).

En el contexto de la medicina tradicional mexicana, se integran también diversos rituales curativos intrínsecamente ligados a un simbolismo cultural y espiritual, cuyas desventajas son la falta de evidencia científica, los diagnósticos inexactos, el riesgo de retrasar tratamientos médicos eficaces, las posibles interacciones negativas entre sustancias, y las limitaciones en el tratamiento de enfermedades complejas (Menéndez, 2022; Guzmán *et al.*, 2017).

Sin embargo, la evolución de la ciencia y la tecnología, así como la falta de regulación en el uso de las plantas medicinales, suscitan cuestionamientos acerca de la medicina tradicional mexicana debido al uso no fundamentado (científicamente) de plantas medicinales, ya que en la elaboración de remedios

tradicionales no se tiene en cuenta la cantidad adecuada a emplear, no se conoce la estructura química específica (principio activo) que tiene el efecto curativo, y la seguridad y eficacia no están garantizadas (Scior *et al.*, 2008; Guzmán *et al.*, 2017).

Pero, a medida que la investigación avanza, surge la necesidad de abordar estas dudas y conciliar los conocimientos ancestrales con los avances científicos para garantizar la seguridad y eficacia de los remedios tradicionales. Así ha ocurrido en Asia y en países del centro de Europa, donde las plantas medicinales se han identificado como medicamentos y, además, están definidas en la farmacopea (libro establecido por autoridades competentes en el área, en el que se describen las sustancias químicas y los fármacos, y la forma en la que se usan como medicamentos), ya que científicamente se conoce el compuesto que ejerce el efecto, la dosis efectiva, su seguridad y eficacia; por lo tanto, su elaboración presenta valores agregados, como forma farmacéutica (cápsula, tableta, etc.), diferentes vías de administración, cadena de distribución comercial, registro ante las autoridades de salud, entre otras (Tabla 2) (Scior *et al.*, 2008).

Gracias al conocimiento científico sobre plantas medicinales y a los avances tecnológicos, numerosos fármacos contemporáneos se han podido obtener de plantas. Ejemplos notables incluyen el ácido acetilsalicílico, derivado de la corteza del sauce (*Salix spp*) y de *Spirea ulmaria*.

USO TRADICIONAL	USO RACIONAL
Herencia cultural.	Aportación científica.
Aceptación local, por difusión oral y libros o revistas populares.	Difusión en revistas científicas, en lenguaje objetivo y especializado.
Preparación casera o culto curativo, curanderos, etcétera.	Preparaciones galénicas: manuales o industriales, elaboradas utilizando material especializado, farmacopeas, buenas prácticas de manufactura, etcétera.
Uso de plantas endémicas de la zona.	Cultivos controlados.
Identificación por costumbres.	Identificación mediante descripción histológica y estudios de composición fitoquímica.
Dosis empírica.	Dosificación documentada.
Indicaciones intuitivas.	Indicaciones de acuerdo con la composición fitoquímica.
Perfil farmacodinámico (lo que el medicamento hace con el cuerpo) y farmacocinético (lo que el cuerpo hace con el medicamento) desconocidos o ignorados.	Perfil farmacodinámico (lo que el medicamento hace con el cuerpo) y farmacocinético (lo que el cuerpo hace con el medicamento) conocidos y aplicados.
Identificación de la planta empírica, organoléptica.	Identificación de la planta por aspectos macro y microscópicos, análisis fitoquímicos según referencias de farmacopeas.
Presentación en el mercado herbolario a granel.	Presentaciones prefabricadas industriales o formulaciones magistrales.

Tabla 2. Comparación entre el uso tradicional y racional de las plantas medicinales (Scior *et al.*, 2008).

Para el tratamiento de la malaria, se emplea la quinina, extraída de la corteza del árbol *Cinchona*, y para combatir el paludismo la artemisinina, obtenida de *Artemisia annua*. En cuanto a patologías cardíacas, se utiliza la digoxina, proveniente de *Digitalis purpurea*, y la atropina, de *Atropa belladonna*, que también se emplea como preanestésico y antiespasmódico. La codeína y la morfina, extraídas de *Papaver somniferum*, se utilizan como analgésicos bajo prescripción médica debido a sus efectos narcóticos.

En la actualidad, estamos presenciando un resurgimiento del interés en la medicina herbolaria y la medicina tradicional impulsado por una creciente demanda de enfoques más naturales para el cuidado de la salud. Sin embargo, la caracterización química exhaustiva de miles de plantas empleadas en la medicina tradicional aún está lejos de completarse (Guzmán *et al.*, 2017), lo que ha contribuido a que las farmacéuticas desarrollen nuevas moléculas a partir de las ya identificadas, con el fin de diseñar

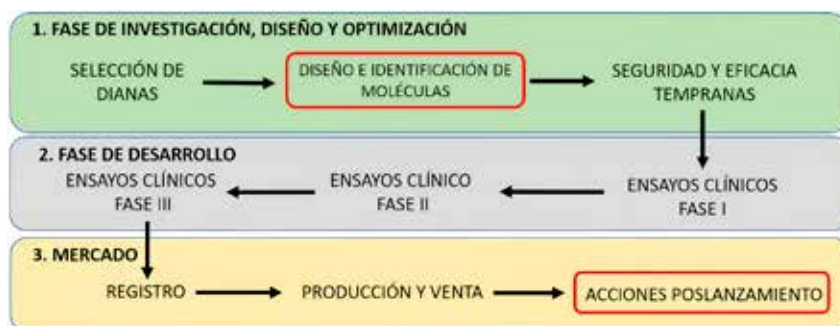
nuevas estructuras químicas con una categoría terapéutica específica (analgésico, anestésico, etc.).

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS:

UN VIAJE DE DESCUBRIMIENTO

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso multidisciplinario que involucra a científicos, médicos, reguladores y a la industria farmacéutica en la búsqueda constante de tratamientos innovadores para enfermedades que afectan a millones de personas en todo el mundo. Este proceso, que puede llevar años o incluso décadas, es un viaje de descubrimiento lleno de desafíos, con el potencial de mejorar significativamente la salud. El proceso comienza con la identificación de una necesidad médica no satisfecha o un nuevo blanco terapéutico, como una proteína asociada con una enfermedad. Luego, los científicos investigan

Figura 1. Etapas del desarrollo de fármacos. El recuadro rojo indica los pasos donde las herramientas computacionales son empleadas.



exhaustivamente su función y papel en la enfermedad, utilizando herramientas y conocimientos de farmacología, biología molecular, bioquímica, bioinformática, genómica, entre otras, para entender los mecanismos subyacentes (Saldívar-González *et al.*, 2017).

Posteriormente, se inicia la fase de desarrollo de fármacos, buscando compuestos químicos que a menudo provienen de plantas medicinales y que puedan modular algún blanco terapéutico de manera efectiva y segura. También se pueden sintetizar nuevas moléculas o usar el cribado virtual (*virtual screening*) de compuestos químicos en bases de datos o emplear las pruebas biológicas de alto rendimiento (HTS, *High Throughput Screening*) (Saldívar-González *et al.*, 2017). Una vez identificados los candidatos a fármacos, comienza la fase de desarrollo preclínico, en la cual se realizan estudios en modelos animales para evaluar la seguridad y eficacia de los compuestos (Saldívar-González *et al.*, 2017; Hefti, 2008).

Estos estudios proporcionan datos esenciales sobre la farmacocinética, la toxicidad y el perfil de efectividad de los fármacos candidatos, información que resulta indispensable para avanzar hacia los ensayos clínicos en humanos (Hefti, 2008), que constituyen una etapa crítica y final en el desarrollo de fármacos. Dichos ensayos se llevan a cabo en varias fases: la fase I, evalúa la seguridad y tolerabilidad del fármaco; la fase II, además de medir la dosis, evalúa su eficacia en pacientes con la enfermedad objetivo; y la fase III confirma la eficacia del tratamiento, detecta efectos adversos y se compara con otros tratamientos utilizados para la misma patología. (Saldívar-González *et al.*, 2017; Hefti, 2008).

Una vez completados con éxito los ensayos clínicos, el fármaco candidato es sometido a revisión regulatoria por agencias como la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México, o la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos, o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esto representa una gran ventaja sobre la medicina tradicional, ya que en la farmacoterapia se evalúan la seguridad, eficacia y calidad del medicamento, antes de su aprobación para la comercialización y uso clínico (Figura 1).

Todo el proceso es largo, costoso y demanda una inversión sustancial de tiempo, recursos y experiencia, lo que resulta en productos económicamente inaccesibles para gran parte de la población. Esta desventaja se hace evidente al compararse con los remedios tradicionales, que son más económicos y fácilmente adquiribles en mercados y tiendas naturistas, mientras que los medicamentos solo se pueden obtener en farmacias a un precio mucho más alto. Aunque la industria farmacéutica está adoptando el uso de herramientas bioinformáticas para reducir tanto el tiempo como los costos asociados con la investigación y elaboración de nuevos fármacos, esta reducción de costos beneficia únicamente a la industria y no se traduce en una disminución real del precio para el consumidor.

BIOINFORMÁTICA: UNA HERRAMIENTA EFICIENTE EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

La bioinformática, una disciplina interdisciplinaria que integra varios campos de la ciencia como la biología, la bioquímica, la física, la química, junto con disciplinas como la informática y la estadística, ha

emergido como una herramienta poderosa en el diseño de fármacos en la era moderna. Por lo general, el desarrollo e investigación de un fármaco ronda los 15 años y requiere una inversión promedio aproximada de 2.5 millones de dólares. Esto se debe a la alta tasa de fracaso de moléculas en una o en varias etapas del desarrollo (Figura 1) debido a sus pobres propiedades farmacocinéticas y alta toxicidad (Saldívar-González *et al.*, 2017).

Asimismo, las herramientas bioinformáticas son fundamentales para el diseño racional de fármacos, y permiten analizar estructuras químicas (obtenidas de plantas medicinales o sintetizadas) mediante técnicas como el acoplamiento molecular (*docking*) y la dinámica molecular. A través de estas técnicas, los científicos pueden observar la conformación y orientación de aquellas moléculas que son termodinámicamente más estables, así como visualizar el tipo de interacciones que se producen y el tamaño de la cavidad del sitio de unión, lo que permite predecir cómo se unirá un compuesto a su blanco terapéutico. Otras herramientas, como el empleo de modelos de relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationship*), permiten predecir posibles moléculas candidatas mediante la correlación de propiedades químicas con la actividad biológica. Además, mediante el modelado del farmacóforo, se puede optimizar la estructura química para mejorar su afinidad y selectividad (Scior *et al.*, 2012, Saldívar-González *et al.*, 2017).

Una notable ventaja del uso de dichos métodos y herramientas es que una buena parte de las licencias de los programas están disponibles de forma gratuita, lo que facilita su acceso (Gastaiger *et al.*, 2003). No obstante, el desafío radica en la interpretación de los resultados y en la necesidad de contar con un *hardware* adecuado y eficiente. Es así como la bioinformática ofrece enfoques innovadores y eficaces para la identificación y el desarrollo de nuevos medicamentos. Esto permite el diseño de fármacos más específicos y efectivos, minimizando los efectos secundarios no deseados y maximizando el potencial terapéutico (Scior *et al.*, 2008; Scior *et al.*, 2012. Así, esta disciplina ha revolucionado la forma en que se descubren y diseñan fármacos, acelerando el proceso

y mejorando las tasas de éxito en el desarrollo de terapias efectivas. Como resultado, en la actualidad existen fármacos desarrollados con la ayuda de métodos computacionales que ya se encuentran en uso clínico, tal es el caso de captopril, empleado para el tratamiento de hipertensión; tipranavir, indicado para tratamiento del SIDA; oseltamivir, para la influenza; y el boceprevir para hepatitis C, entre otros (Medina-Franco, 2007; Saldívar-González *et al.*, 2017).

Además, en los últimos años diversos grupos de investigación trabajan para identificar compuestos provenientes de plantas medicinales con actividad biológica, aportando mayor conocimiento a este campo (Guzmán *et al.*, 2017). A pesar de sus numerosas ventajas, la bioinformática también presenta desafíos y limitaciones en el diseño de fármacos. La interpretación de datos biológicos puede ser compleja y requerir experiencia en múltiples disciplinas, y la predicción de la actividad de los compuestos químicos a menudo se basa en modelos simplificados que pueden no representar completamente la complejidad de los sistemas biológicos (Scior *et al.*, 2012).

Además, la validación experimental de predicciones computacionales sigue siendo crucial para garantizar la eficacia y seguridad de los fármacos diseñados mediante enfoques bioinformáticos.

CONCLUSIÓN

La convergencia de la medicina tradicional y la bioinformática en el desarrollo de medicamentos resulta crucial debido a su impacto en la optimización del diseño de fármacos y de su potencial para hacernos avanzar hacia una medicina más personalizada y precisa. Sin embargo, la necesidad de regulación en el uso de plantas medicinales en la medicina tradicional mexicana, debida a la deficiente fundamentación científica y a la falta de garantías de seguridad y eficacia, plantea riesgos y limitaciones. En consecuencia, al combinar el conocimiento ancestral con las herramientas computacionales, podemos aprovechar el potencial terapéutico de la naturaleza de manera más eficiente y precisa que nunca. Este enfoque integrador



© Enrique Soto. Evacuación, Caixa Forum, Madrid, 2023.

promete revolucionar la forma en que tratamos las enfermedades. La experiencia de Asia y Europa, donde las plantas medicinales se han identificado como medicamentos y están definidas en la farmacopea, muestra el potencial de esta integración. Esto ofrece una ventaja significativa en la farmacoterapia, donde la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos son rigurosamente evaluadas antes de su aprobación para uso clínico. La convergencia entre la medicina tradicional y la bioinformática ofrece actualmente un potencial empleo en la farmacoterapia, al combinar el conocimiento ancestral y los avances de la ciencia, con las últimas innovaciones tecnológicas.

REFERENCIAS

Gasteiger E, Gattiker A, Hoogland C, Ivanyi I, Appel RD and Bairoch A (2003). ExPASy: the proteomics server for in-depth protein knowledge and análisis. *Nucleic Acids Res.* 31:3784-3788. Servidor: <https://www.expasy.org/>.

Guzmán Maldonado SH, Díaz Huacuz RS y González Chavira MM (2017). Plantas medicinales la realidad de una tradición ancestral. SAGARPA, *Folleto Informativo* Núm. 1. Recuperado de: https://vun.inifap.gob.mx/VUN_MEDIA/BibliotecaWeb/_media/_folletoinformativo/1044_4729_Plantas_medicinales_la_realidad_de_una_tradici%C3%B3n_ancestral.pdf.

Hefti FF (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC Neuroscience* 9 (Suppl 3):S7.

Medina-Franco JL (2007). Aplicaciones exitosas del diseño de fármacos utilizando métodos computacionales. *Ciencia* (México) 59(1):1-8.

Menéndez EL (2022). Orígenes y desarrollo de la medicina tradicional: una cuestión ideológica. Recuperado de: <https://www.scielosp.org/pdf/scol/2022.v18/e4225/es>.

Prieto-Martínez FD y Medina-Franco JL (2018). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* 21(2):e201826.

Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD y Medina-Franco JL (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química* 28(1):51-58.

Scior T, Bender A, Tresadern G, Medina-Franco J, Martínez K, Langer T, Cuanalo-Contreras K and Agrafiotis D (2012). Recognizing Pitfalls in Virtual Screening: A Critical Review. *Journal of Chemical Information and Modeling* 52(4):867-81.

Scior T, Sánchez G y Lozano-Aponte J (2008). La planta medicinal: una auténtica planta química (parte II), *Informacéutico* 15(1):15-26.

Itzel Gutiérrez-Aztatzi
Posgrado en Ciencias-Microbiología, ICUAP
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
itzel.gutierrezaztatzi.icuap@viep.com.mx

Thomas Scior
Laboratorio de Simulaciones
Computacionales Moleculares
Departamento de Farmacia
Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla