



Madrid/Barcelona, lunes 13 de agosto de 2018

Identificada una molécula sencilla que inhibe el efecto del fármaco anticoagulante más común

- El anticoagulante heparina puede ocasionar reacciones alérgicas o sobredosis que producen hematomas o incluso hemorragias incontroladas
- Mediante combinatoria química dinámica se ha logrado una nueva molécula sintética capaz de funcionar como antagonista de la biomolécula compleja heparina

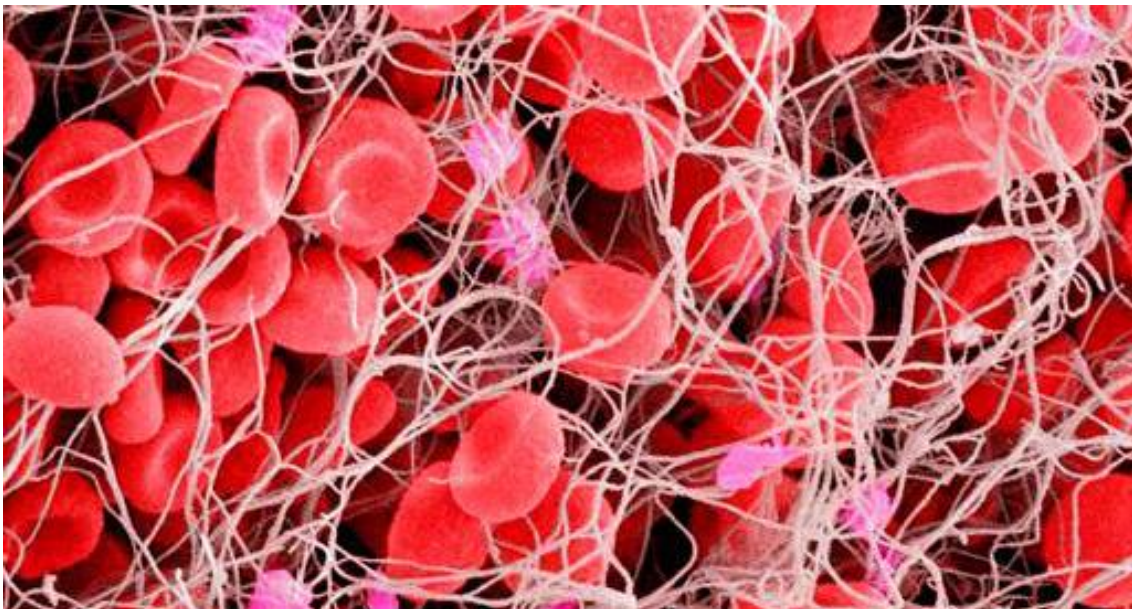


Imagen de microscopía de un trombo sanguíneo. / IQAC

Un equipo formado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha utilizado sistemas combinatorios químicos dinámicos para lograr una molécula sintética sencilla (ligando) que inhibe el efecto de la heparina, el fármaco anticoagulante más usado. Los resultados de la investigación se publican en la revista *Angewandte Chemie International Edition*, que lo ha seleccionado como hot paper.

“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”, explica el investigador Ignacio Alfonso, del Instituto de Química Avanzada de Cataluña, de Barcelona. “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.

“Hemos usado la combinatoria dinámica para encontrar una nueva molécula sintética sencilla que es capaz de funcionar como antagonista de una biomolécula compleja como es la heparina”, detalla Alfonso. “En la actualidad, los antagonistas de heparina que se usan a nivel clínico son mayoritariamente macromoléculas y hay pocas moléculas pequeñas que sirvan para contrarrestar los efectos de heparina. Esto es debido a la complejidad estructural y funcional de la heparina, lo que complica el diseño de inhibidores”, añade.

“Además de la identificación de dicha molécula sencilla, hemos testado su efecto en un ensayo enzimático in vitro relacionado con la coagulación de la sangre y nuestra molécula restituye la actividad del factor de coagulación FXa, que está inhibido por la heparina”, detalla Alfonso.

Pese a que la heparina es el fármaco macromolecular más ampliamente usado, el diseño de moléculas pequeñas como ligandos para modular sus efectos se ha visto dificultado por las propiedades estructurales de este polisacárido polianiónico. “En este trabajo hemos usado una selección dinámica covalente para identificar un nuevo ligando para la heparina, ensamblado a partir de piezas básicas extremadamente simples. La molécula amplificada se enlaza fuertemente a la heparina mediante una combinación de interacciones débiles”, explica el investigador.

Además, este ligando revierte el efecto inhibitorio de la heparina, en una reacción enzimática en cascada, relacionada con la coagulación de la sangre. “Nuestro estudio demuestra el poder de la química dinámica covalente para el descubrimiento de nuevos moduladores de glicosaminoglicanos biológicamente relevantes”, concluye el investigador.

Miriam Corredor, Daniel Carbajo, Cecilia Domingo, Yolanda Pérez, Jordi Bujons, Angel Messeguer, Ignacio Alfonso. **Dynamic covalent identification of an efficient heparin ligand.** *Angewandte Chemie International Edition*. DOI: 10.1002/anie.201806770

Abel Grau / CSIC Comunicación