

# Aplicaciones de la química click en el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas

## *Applications of click chemistry in the development of new therapeutic tools*

Domínguez Fonseca Estefanía<sup>a</sup> y Gutiérrez Gutiérrez Filiberto<sup>b</sup>

### RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es explorar cómo la química “click” ha revolucionado el desarrollo de herramientas terapéuticas avanzadas, con un enfoque en aplicaciones teranósticas que integran simultáneamente la terapia y el diagnóstico. Este trabajo busca analizar el uso de aminoácidos no canónicos modificados con grupos azida para facilitar la conjugación precisa de anticuerpos y fármacos, permitiendo la liberación selectiva de medicamentos en sitios específicos a través del complejo antígeno-anticuerpo. Asimismo, se propone destacar el impacto de esta tecnología en la mejora de la eficacia, potencia y seguridad de tratamientos personalizados, posicionando la química “click” como una solución innovadora en el ámbito farmacéutico.

**Palabras clave:** química click, teranóstico, desarrollo de fármacos, salud.

### ABSTRACT

*The objective of the present work is to explore how click chemistry has revolutionized the development of advanced therapeutic tools, with a focus on theranostic applications that*

<sup>a</sup> Universidad de Guadalajara - Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías- Blvd. Gral. Marcelino García Barragán 1421, Olímpica, 44430 Guadalajara, Jal.

<sup>b</sup> Universidad de Guadalajara - Departamento de Salud-Enfermedad como Proceso Individual y Colectivo, Centro Universitario de Tlajomulco- Carretera Tlajomulco - Santa Fé Km. 3.5 No.595 Lomas de Tejada, 45641 Tlajomulco de Zúñiga, Jal. Correo: filiberto.gutierrez@academicos.udg.mx.

*simultaneously integrate therapy and diagnostics. This work seeks to analyze the use of non-canonical amino acids modified with azide groups to facilitate the precise conjugation of antibodies and drugs, allowing the selective release of drugs at specific sites through the antigen-antibody complex. It is also proposed to highlight the impact of this technology in improving the efficacy, potency and safety of personalized treatments, positioning click chemistry as an innovative solution in the pharmaceutical field.*

**Keywords:** *click chemistry, theranostics, drug development, health.*

## INTRODUCCIÓN

El término “química click” fue acuñado en 2001 para describir reacciones químicas fáciles de llevar a cabo, con alto rendimiento, estereoespecíficas y que generaran solo subproductos inofensivos (Kolb et al., 2001). Desde entonces, las aplicaciones de esta estrategia sintética en la industria farmacéutica han sido un área en constante desarrollo gracias a sus múltiples bondades. Además de las ya descritas, los procesos y productos de la química click se caracterizan por su bioortogonalidad, esto quiere decir que pueden llevarse a cabo dentro de sistemas vivos sin crear interferencia con sus procesos bioquímicos (Moses & Moorhouse, 2007). Por esta razón, la química click presenta múltiples aplicaciones en la industria farmacéutica, desde en sistemas de liberación de fármacos, como farmacóforos en el diseño de nuevas moléculas e incluso para el ensamblado molecular dentro de los propios sistemas vivos (*in situ*) (Kolb & Sharpless, 2003).

## APLICACIONES DE LA QUÍMICA CLICK EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Entre las reacciones de química click, la más representativa es la cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino terminal y una azida, conocida como reacción de Huisgen. Dicha reacción

fue optimizada en 2002, tras el desarrollo por Meldal y colaboradores, de una variante catalizada por especies de cobre (Tornøe et al., 2002). Gracias a este avance, fue posible la creación de bibliotecas basadas en la formación de triazoles, mismas que permitieron una simple y rápida metodología de ensamblajes químicos, resultando en importantes desarrollos industriales, por ejemplo, Lexicon pharmaceuticals, Inc.® llevó a cabo la producción de 200 000 compuestos, cada uno en 1-2 pasos sintéticos, creando una librería útil para el cribado de alto rendimiento de compuestos, el rápido ensamblaje de grupos farmacofóricos, entre otras aplicaciones, lo cual le valió un premio Nobel de química en 2001 al Dr. K. Barry Sharpless (Kolb & Sharpless, 2003). Otro ejemplo, es la preparación de una biblioteca de arilcarbamidias con aplicaciones dopaminérgicas, como ligantes del receptor D4 de dopamina (Löber et al., 2003). Del mismo modo, Pérez-Balderas y colaboradores desarrollaron una biblioteca de glicoconjugados, mono y multivalentes, para el desarrollo de ligantes con unión a receptores celulares, para lo cual emplearon la reacción de Huisgen como bloque farmacofórico para la síntesis de los compuestos (Pérez-Balderas et al., 2003).

Todo esto demuestra la versatilidad de la química click para eficientizar y agilizar el proceso de descubrimiento de fármacos. Esta estrategia presenta como ventajas el uso de reactivos baratos, fáciles de obtener, condiciones de reacción simples y de pocos pasos, lo que reduce los costos y tiempos en el desarrollo de compuestos innovadores. Todo esto contribuye al desarrollo de procesos más limpios y seguros para el medio ambiente, con menos residuos, fáciles de manejar y eliminar, lo que mejora los procesos industriales, reduciendo los costos de infraestructura. Con ello, se permite la producción responsable a menor costo, volviéndolo más asequible y seguro para mantener la salud y bienestar de la población.

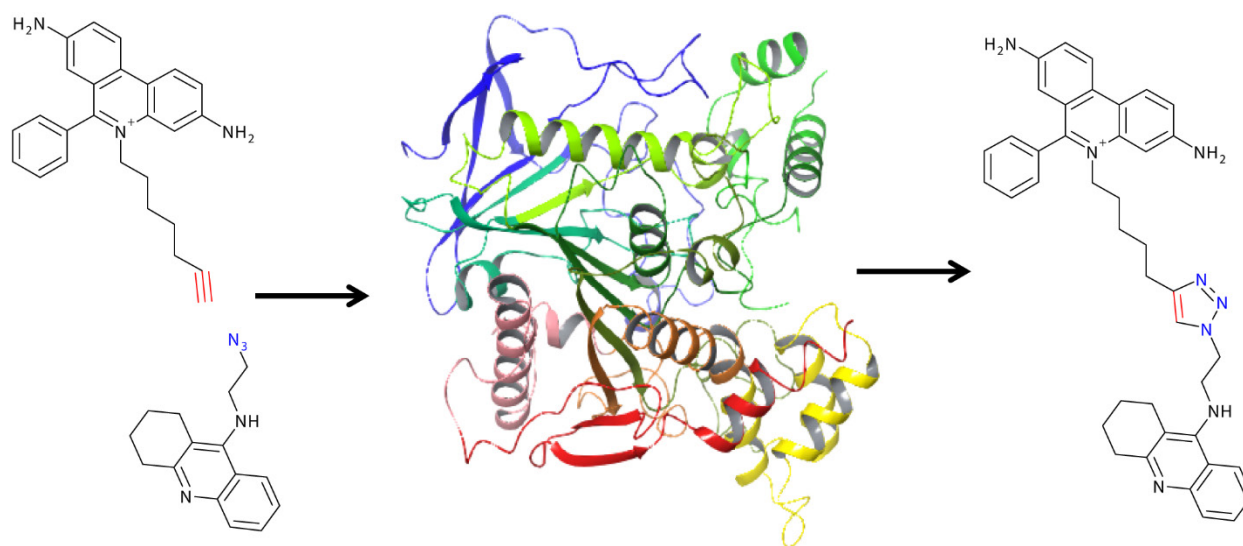
## **APLICACIONES EN LA TERANÓSTICA**

Una de las aplicaciones más importantes de la química click en la farmacología son las aplicaciones teranósticas (que combina terapia y diagnóstico en un solo preparado). Por ejemplo, se han utilizado aminoácidos no canónicos para la conjugación de anticuerpos y fármacos, promoviendo su liberación selectiva en el sitio diana del anticuerpo cuando se

forma el complejo antígeno-anticuerpo, todo esto es posible gracias a la incorporación de un grupo azida en un aminoácido. Esto permite la formación de un sitio de anclaje entre el fármaco y el anticuerpo, haciendo posible su marcaje para el diagnóstico, su liberación selectiva y el tratamiento mejorado, permitiendo incrementar la potencia y la eficacia en fármacos con márgenes de seguridad estrecha (Vanbrunt et al., 2015).

## RETOS EMERGENTES DE LA QUÍMICA CLICK

A pesar de todas las ventajas demostradas con el uso de la química click, siguen existiendo retos emergentes en su implementación, por ejemplo, se ha demostrado que el cobre utilizado en la catálisis puede bioacumularse en algunos organismos, por lo que su uso continuo podría generar un riesgo potencial a la salud. En este sentido, se ha propuesto el uso de enzimas como sustitutas en el proceso de catálisis, entre las cuales destaca la acetilcolinesterasa, la cual es capaz de llevar a cabo el autoensamblaje de su propio inhibidor, con alta selectividad y potencia, incluso por encima de otros inhibidores conocidos, como se muestra en la **Figura 1** (Lewis et al., 2002; Manetsch et al., 2004).



**Figura 1:** Representación esquemática del autoensamblaje por enzimas de su propio inhibidor.

Otra alternativa al uso de cobre en esta reacción fue desarrollada por Bertozzi y colaboradores, en donde se usaron alquinos estéricamente impedidos por la incorporación en ciclos (ciclooctinos), lo que permite la obtención de triazoles de forma eficaz sin necesidad de un catalizador de cobre (Agard et al., 2004). Esto permitió el desarrollo de etiquetas de proteoglicano en la superficie celular, las cuales permiten a las células identificar de forma selectiva a la proteína PTK-7, la cual es un marcador selectivo de cáncer de mama, lo que permite la liberación selectiva de fármacos en las células cancerosas, el diagnóstico y la aplicación combinada en forma de teranósticos (Robinson et al., 2015).

## **INTEGRACIÓN ACADEMIA-INDUSTRIA-GOBIERNO EN EL DESARROLLO DE LA QUÍMICA CLICK CON APLICACIONES FARMACÉUTICAS**

La colaboración entre la academia y la industria es fundamental para aprovechar al máximo estas técnicas. Las universidades e instituciones de investigación pueden desarrollar nuevas metodologías basadas en la química click para la síntesis de moléculas complejas, así como la formación de nuevos profesionistas, con conocimientos técnicos y científicos, desde una visión sostenible y humanista, mientras que la industria farmacéutica puede proporcionar los recursos y la infraestructura necesarios para llevar estos avances al mercado, que respondan a necesidades no solamente económicas, sino también sociales y medioambientales. Además, el gobierno debe apoyar estas iniciativas mediante financiamiento y regulaciones que faciliten la transición de la investigación básica a la aplicación clínica que repercutan directamente en la mejora del acceso a la salud.

## **CONCLUSIONES**

El descubrimiento de compuestos prometedores en el diseño de fármacos es un proceso que requiere la creación de amplias bibliotecas de compuestos, que resultan

costosas, poco versátiles, con procesos de síntesis complejos, con múltiples pasos, que generan gran cantidad de residuos y que toman mucho tiempo hasta conseguir una molécula innovadora. En este sentido, la química click ha demostrado ser una herramienta muy útil para el desarrollo rápido, eficiente, seguro y asequible de bibliotecas de compuestos robustas, que permiten eficientizar el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos, lo que es una gran ventaja en la industria farmacéutica. Además, la exploración de nuevas aplicaciones de la química click ha permitido su implementación en el diagnóstico y liberación de fármacos. Lo anterior permite el desarrollo de nuevos preparados farmacéuticos con propiedades teranósticas, potentes, eficaces y específicos, contribuyendo aún más en las alternativas para el desarrollo de nuevos compuestos con aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, para que esto ocurra, es indispensable que la academia, la industria y el gobierno trabajen de manera conjunta y alineada, maximizando los recursos disponibles y creando un entorno propicio para la innovación. Esta colaboración no solo permitirá abordar los desafíos actuales del sistema de salud, sino que también posicionará a México como un referente en el uso de tecnologías avanzadas en farmacología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agard, N. J., Prescher, J. A., & Bertozzi, C. R. (2004). A Strain-Promoted [3 + 2] Azide–Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *Journal of the American Chemical Society*, 126(46), 15046–15047. <https://doi.org/10.1021/ja044996f>
- Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 40, Issue 11, pp. 2004–2021). [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
- Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2003). *The growing impact of click chemistry on drug discovery*. 8(24), 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7)

- Lewis, W. G., Green, L. G., Grynszpan, F., Radic, Z., Carlier, P. R., Taylor, P., Finn, M. G., & Barry Sharpless, K. (2002). Click Chemistry In Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a Femtomolar Inhibitor from an Array of Building Blocks\*\*. In *Angew. Chem. Int. Ed* (Vol. 41, Issue 6). <http://www.angewandte.com>
- Löber, S., Rodriguez-Loaiza, P., & Gmeiner, P. (2003). Click linker: Efficient and high-yielding synthesis of a new family of SPOS resins by 1,3-dipolar cycloaddition. *Organic Letters*, 5(10), 1753–1755. <https://doi.org/10.1021/ol034520l>
- Manetsch, R., Krasinski, A., Radić, Z., Raushel, J., Taylor, P., Sharpless, K. B., & Kolb, H. C. (2004). In Situ Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications. *Journal of the American Chemical Society*, 126(40), 12809–12818. <https://doi.org/10.1021/ja046382g>
- Pérez-Balderas, F., Ortega-Muñoz, M., Morales-Sanfrutos, J., Hernández-Mateo, F., Calvo-Flores, F. G., Calvo-Asín, J. A., Isac-García, J., & Santoyo-González, F. (2003). Multivalent neoglycoconjugates by regiospecific cycloaddition of alkynes and azides using organic-soluble copper catalysts. *Organic Letters*, 5(11), 1951–1954. <https://doi.org/10.1021/ol034534r>
- Robinson, P. V., De Almeida-Escobedo, G., De Groot, A. E., Mckechnie, J. L., & Bertozzi, C. R. (2015). Live-Cell Labeling of Specific Protein Glycoforms by Proximity-Enhanced Bioorthogonal Ligation. *Journal of the American Chemical Society*, 137(33), 10452–10455. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b04279>
- Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- Vanbrunt, M. P., Shanebeck, K., Caldwell, Z., Johnson, J., Thompson, P., Martin, T., Dong, H., Li, G., Xu, H., D’Hooge, F., Masterson, L., Bariola, P., Tiberghien, A., Ezeadi, E., Williams, D. G., Hartley, J. A., Howard, P. W., Grabstein, K. H., Bowen, M. A., & Marelli, M. (2015). Genetically Encoded Azide Containing Amino Acid in Mammalian Cells Enables Site-Specific Antibody-Drug Conjugates Using Click Cycloaddition

Chemistry. *Bioconjugate Chemistry*, 26(11), 2249–2260. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00359>