

CAPTOPRIL, EL POTENTE AGENTE ANTIHIPERTENSIVO CONCEBIDO Y DESARROLLADO POR UN INVESTIGADOR ARGENTINO: MIGUEL ANGEL ONDETTI

Palabras clave: Captopril; drogas antihipertensivas; sistema renina-angiotensina; enzima convertidora de angiotensina.
Key words: captopril; antihypertensive drugs; angiotensin converting enzyme; renin-angiotensin system.

El desarrollo de captopril en 1975 fue uno de los primeros ejemplos de diseño racional de drogas. Su disponibilidad trajo aparejado un profundo impacto social constituyendo un efectivo tratamiento para la hipertensión. El destacado investigador argentino Miguel A. Ondetti, formado en la Universidad de Buenos Aires, junto a David W. Cushman, condujo el grupo de investigación que llevó a cabo esta tarea.

The development of captopril in 1975 was one of the first examples of rational drug design. Its availability induced a profound social impact constituting an effective treatment for hypertension. The distinguish Argentinean research Miguel A. Ondetti, educated at Universidad de Buenos Aires, together with David W. Cushman, led the research team that accomplished this work.

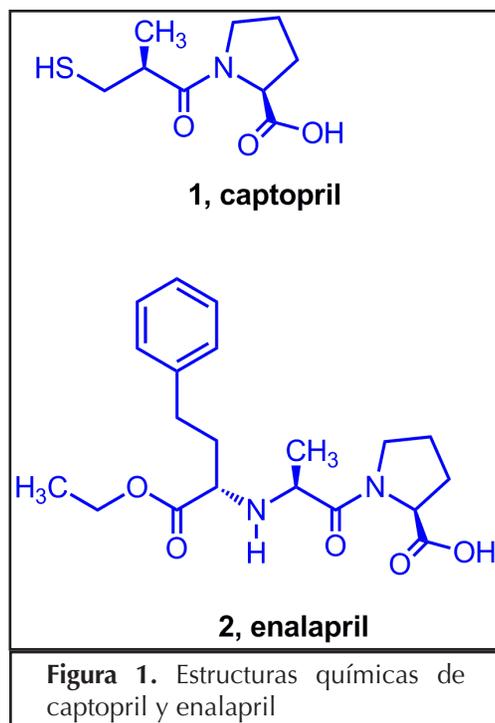
Juan Bautista Rodríguez

Departamento de Química Orgánica and UMYMFOR (CONICET-FCEyN), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina. Tel: +54 11 4 576-3385; fax +54 11 4 576-3346.

E-mail: jbr@qo.fcen.uba.ar

El desarrollo de captopril (compuesto 1), el primer compuesto químico sintético, derivado de un producto natural, que actúa como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), se llevó a cabo utilizando los fundamentos conceptuales del diseño racional de drogas, constituyendo unos de los primeros ejemplos en emplear esta práctica evitando la síntesis y evaluación biológica de miles de compuestos para el desarrollo de un nuevo medicamento (Figura 1). La aparición de este compuesto en la década del setenta tuvo un profundo impacto social ya que se consiguió un nuevo y efectivo método de control de la presión arterial alta o hipertensión. En este relevante logro

científico estuvo involucrado un argentino, Miguel Angel Ondetti, quien junto a su colega David W. Cushman lideraron el grupo de investigación del Squibb Institute for Medical Research de la empresa farmacéutica E. R. Squibb & Sons (actualmente Bristol-Myers Squibb) que diseñó y sintetizó captopril en el año 1975. La estrategia utilizada para acceder a esta molécula constituye un ejemplo muy destacado de cómo obtener un principio activo farmacéutico sobre la base de un profundo conocimiento del problema biológico y de una sólida



formación en Química Orgánica. La estrategia para obtener el compuesto denominado captopril es una historia fascinante concebida y realizada por un brillante investigador argentino poco conocido en nuestro país.

Miguel Angel Ondetti nació en la ciudad de Buenos Aires el 14 de mayo de 1930. Estudió en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires donde se recibió de Licenciado en Química en 1955. En la misma institución, en 1957, obtuvo el título de Doctor en Química en un trabajo titulado "Estudio de la acción del amoníaco sobre algunos derivados benzoilados de los hidratos de carbono" bajo la dirección del prestigioso investigador Venancio Deulofeu, quien fuera formador de una destacada escuela de Química Orgánica junto a una notable producción científica. Un hecho relevante en la trayectoria de Venancio Deulofeu fue haber desarrollado un método para obtener insulina en Argentina junto a su mentor, Alfredo

Sordelli, en 1923. Fue precisamente Sordelli quien le concediera a Ondetti una de las Becas Squibb para entrenamiento en la investigación científica que le permitió realizar la parte experimental de su Tesis Doctoral (Ondetti, M.A. Tesis Doctoral, 1957, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires). Luego de un breve período, en el mismo año de doctorarse, Ondetti se desempeñó en los laboratorios de desarrollo de Squibb en Argentina donde incursionó en el área de productos naturales aislado y caracterizando alcaloides de importancia farmacológica como se deduce de las publicaciones científicas de la época (Ondetti y Deulofeu, 1959, 1960, 1961). Desde el año 1960, Ondetti ocupó distintos puestos de jerarquía en los laboratorios de la compañía en New Jersey, Estados Unidos, donde realizó toda su actividad profesional.

Ondetti ha recibido numerosas distinciones producto de su destacada carrera científica. Entre las más relevantes se puede citar a la

"Perkin Medal" (1991), la cual es un premio otorgado anualmente por la sección estadounidense de la Sociedad de Industria Química (Society of Chemical Industry) al científico residente en los Estados Unidos por una "innovación en Química Aplicada que resulte en un desarrollo comercial de gran envergadura". En 1999 compartió con David Cushman el "Albert Lasker Clinical Medical Research Award". En el año 2000, Cushman y Ondetti fueron nombrados "Heroes of Chemistry" por la American Chemical Society, distinción que comenzó a otorgarse a partir de 1996. La lista de reconocimientos es muy extensa para tratarla en detalle.

¿Por qué este descubrimiento se considera un hecho tan relevante? Hacia fines de la década del sesenta el sistema renina-angiotensina, del cual ACE era un componente principal, aún no estaba considerado como un sistema enzimático capaz de controlar la presión arterial. Si bien ya se conocía desde fines del siglo XIX que renina era una sustan-

Esquema 1. El sistema renina-angiotensina.

Sistema renina-angiotensina

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu Val Ile Asn...

Angiotensinógeno



Renina

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu (sin acción biológica)

Angiotensina I



Enzima convertidora de angiotensina (ACE)

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe + His Leu

Angiotensina II

cia presente en el organismo asociada a la tensión arterial, varias décadas más tarde se encontró que era una enzima vinculada a mantener la presión arterial elevada (Skeggs y col., 1954). Angiotensina II es un octapéptido (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) que posee principalmente dos acciones farmacológicas muy relevantes. Por un lado, es un potentísimo vasoconstrictor. Por otro lado, es el principal estímulo fisiológico en la glándula suprarrenal para la liberación de la hormona aldosterona, un mineralocorticoide que regula el balance electrolítico en el organismo promoviendo la eliminación de potasio y reteniendo sodio y agua. ACE cataliza la formación de angiotensina II a partir del decapeptido angiotensina I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) vía una reacción de hidrólisis como se ilustra en el Esquema 1. ACE también actúa en el sistema calicreína-cinina catalizando la hidrólisis de bradiquinina, un nonapéptido de fórmula Agr-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg cuya acción farmacológica es opuesta a angiotensina II puesto que es un potente vasodilatador y diurético. De esta manera, con la pérdida de los dos amino ácidos del extremo carboxi terminal, bradiquinina da lugar al heptapéptido Agr-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro, el cual está libre de actividad biológica. Para ahondar en el sistema renina-angiotensina se recomienda Wermuth, 1999; Silverman, 1992; Gringauz, 1997; Krosgaard-Larsen y col., 1996.

Es importante mencionar los aportes muy relevantes realizados en nuestro país en el descubrimiento del sistema renina-angiotensina por el grupo de investigación liderado por el Dr. Bernardo Houssay y compuesto por los Dres. Luis F. Leloir, Eduardo Braun Menéndez, Alberto C. Taquini, Juan C. Fasciolo y Juan M. Muñoz. Este grupo presentó todos sus estudios en un libro sobre hi-

perensión renovascular en la década del 40 (Braun Menéndez y col., 1943). En efecto, la molécula de angiotensina se descubrió conjuntamente en 1939 por este grupo argentino (Braun Menéndez y col., 1939) y por Irvine H. Page de los Estados Unidos (I. H. Page y O. M. Helmer, 1939). Este importante vasoconstrictor fue denominado hipertensina por los investigadores argentinos, mientras que el grupo estadounidense lo llamó *angiotonin*. Estos nombres se utilizaron indistintamente durante mucho tiempo. Luego de una reunión entre Braun Menéndez y Page en los EE.UU. se llegó a un nombre de consenso como se lo conoce actualmente: angiotensina, producto de un híbrido entre hipertensina y *angiotonin* (Braun Menéndez y Page, 1958). La estructura química de este compuesto se pudo conocer muchos años después de su aislamiento determinándose, finalmente, la composición de amino ácidos (Lentz y col., 1956) y la secuencia de los mismos (Skeggs y col., 1956). Al año siguiente se consiguió la síntesis química de angiotensina (Bumpus y col., 1957; Schwarz y col., 1957). Para profundizar en el descubrimiento de angiotensina se recomienda Basso y Terragno, 2001; Milei y Trujillo, 2004.

A mediados de la década del sesenta, Cushman comenzó a estudiar inhibidores de ACE, basado en las investigaciones de Sergio H. Ferreira de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, Brasil (Cushman y Ondetti 1999). Ferreira destacó la importancia práctica del descubrimiento de bradiquinina que se hizo patente cuando descubrió que ciertos venenos de serpiente, en particular aquél proveniente de *Bothrops jararaca*, potenciaba la acción farmacológica de bradiquinina tanto en la duración como en el grado de la vasodilatación y la consiguiente caída de la

presión arterial. Estos venenos estaban compuestos por polipéptidos de entre nueve a treinta aminoácidos. Luego de varios estudios realizados en Squibb se caracterizó al péptido más relevante de estos compuestos con la secuencia Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ile-Pro-Pro (SQ 20881) que recibió el nombre genérico de teprótido y que resultó un inhibidor competitivo de la actividad enzimática de ACE. Resultaba interesante que el residuo L-prolina terminal estuviese presente en todos los péptidos con actividad inhibitoria hacia ACE. Este hecho resultó de suma importancia en la estrategia que condujo a la optimización estructural de SQ 20881, tomado como estructura química de referencia. De esta manera, Ondetti encaró la síntesis de polipéptidos y compuestos relacionados estructuralmente con el fin de optimizar la estructura química de teprótido. Las estructuras peptídicas, si bien indicaban una tendencia positiva con respecto a su respuesta farmacológica, poseían inestabilidad metabólica por la presencia de los múltiples enlaces peptídicos. En este sentido, este tipo de compuestos no sería apropiado para su administración oral dada la presencia de numerosas peptidasas inespecíficas en el sistema digestivo que clivan el enlace peptídico. Además, desde el punto de vista de aptitud de drogas, son de peso molecular elevado. Si bien en esa época aún no habían sido formuladas las reglas de Lipinski para el diseño de drogas, un compuesto debe poseer un peso molecular de menos de 500 daltons para que se considere que tenga característica de tipo-droga, entre otras cosas (Lipinski y col., 2001). En el momento en que Cushman y Ondetti realizaban sus investigaciones, no se conocía la estructura cristalina de ACE, sólo estaban disponibles unas pocas estructuras de rayos X de otras enzimas. Actualmente, la estructura cristalina de una enzima

es una herramienta muy importante para el diseño de drogas. Uno de los hechos que hace más destacado el trabajo de Cushman y Ondetti es haber aprovechado la estructura cristalina de una de las pocas enzimas descritas hasta ese momento: la correspondiente a carboxipeptidasa A (Byers y col., 1973), una exopeptidasa que contenía zinc en su sitio activo. Esta enzima cataliza la hidrólisis de un único aminoácido de sustratos peptídicos a partir del grupo carboxi terminal en lugar de dos como lo hace ACE. Suponiendo que ACE era una zinc metalopeptidasa, Cushman y Ondetti propusieron un modelo hipotético del sitio activo de ACE conteniendo zinc teniendo en cuenta la estructura de carboxipeptidasa A (Ondetti y Sabo 1971). Sobre esta base y disponiendo de un método confiable y reproducible para medir la actividad enzimática de ACE, estos investigadores llegaron finalmente a la estructura de captopril tomando como estructura líder a la molécula de teprótido (Ondetti y Cushman, 1980; Ondetti y col., 1977; Ondetti y Cushman 1984).

Desde entonces, captopril, un compuesto de primera generación de estas drogas, ha cambiado la vida de millones de personas. Su modo de acción preciso para controlar la hipertensión es la inhibición de la actividad enzimática de ACE. Sobre la estructura de captopril se diseñaron posteriormente nuevos compuestos más eficientes como enalapril (compuesto 2). El uso de estas moléculas se puede considerar como la terapia de primera línea para el tratamiento de la hipertensión y otros problemas cardíacos. Miguel Ondetti falleció en los Estados Unidos el 23 de agosto de 2004.

En definitiva, el rol que han jugado las escuelas de Medicina y Química de la Argentina en el control

de la hipertensión arterial ha sido eminente. La primera, al poner en evidencia la importancia del sistema renina-angiotensina en el control de la hipertensión con el hallazgo de angiotensina. La segunda, al elegir la biosíntesis de este compuesto como blanco molecular para su control dando lugar a un nuevo tratamiento para la hipertensión que condujo a un cambio decisivo en la calidad de vida de personas que sufren hipertensión.

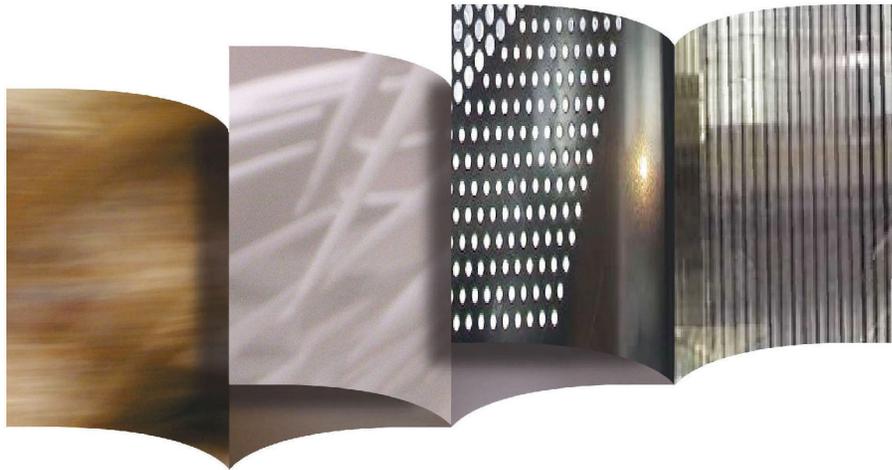
■ BIBLIOGRAFIA

- Basso N., Terragno N. (2001) History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension* **38**: 1246-1249.
- Braun Menéndez E., Fasciolo J., Leloir L., Muñoz J. (1939). La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev. Soc. Arg. Biol.* **15**, 420-425.
- Braun Menéndez E., Fasciolo J., Leloir L., Muñoz J., Taquini A. (1943) "Hipertensión arterial nefrótica." Buenos Aires: El Ateneo.
- Braun Menéndez E., Page I.H. (1958) Suggested revision of nomenclature angiotensin. *Science* **127**, 242.
- Bumpus F.M., Schwarz H., Page I. H. (1957) Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotensin. *Science* **125**, 886-887
- Byers L.D., Wolfenden R. (1973) Binding of the byproduct analog benzylsuccinic acid by carboxipeptidase A *Biochemistry* **12**, 2070-2078.
- Cushman D.W., Ondetti M.A. (1999) Design of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature Medi-*

cine **5**, 1110-1112.

- Gringauz A. (1997) "Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why", Wiley-VCH.
- Krogsgaard-Larsen P., Liljefors T., Madsen U. (1996) "A Textbook of Drug Design and Development", 2da edición. Harwood Academic Publishers.
- Lentz K.E., Skeggs L.T., Woods K.R., Kahn J.R., Shumway N.P. (1956). The amino acid composition of hypertensin II and its biochemical relationship to hypertensin I/J. *Exp. Med.* **104**, 183-191.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Deliv. Rev.* **46**, 3-26.
- Milei J., Trujillo J.M. (2004) Medicina (Buenos Aires) **64**, 163-169
- Ondetti, M.A. (1957). Estudio de la acción del amoníaco sobre algunos derivados benzoilados de los hidratos de carbono. Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires
- Ondetti M.A., Cushman D.W. (1980) Compounds for alleviating hypertension. *US Patent* 4,199,512.
- Ondetti M.A., Cushman D.W. (1984) Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Biochemical properties and biological activities. *CRC Crit. Rev. Biochem.* **16**, 381-411.
- Ondetti M.A., Deulofeu V. (1959). Alkaloids from *Aspidosperma australe* müll. argov. relationship

- of olivacine to *u*-alkaloid C. *Tetrahedron Lett.* 1–4.
- Ondetti M.A., Deulofeu V. (1960) Alkaloids from *aspidosperma australe* müll. Argov. (note II). The structure of olivacine and *u*-alkaloid C (guatambuine) *Tetrahedron Lett.* 18–22.
- Ondetti M.A., Deulofeu V. (1961) The structure of olivacine and *u*-alkaloid C (Guatambuine). *Tetrahedron* 160–166.
- Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.W. (1977) Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* **196**, 441–444
- Ondetti M.A., Sabo E.F. (1971) Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* **10**, 4033–4039.
- Page I.H. Hypertension Research. A memoir 1920-1960. (1988) Elmsford, N.Y., Pergamon Press, Inc. pp 113–114.
- Page I.H., Helmer, O. M. (1939). A crystalline pressor substance, angiotonin, resulting from the reaction between renin and renin activator. *Proc. Central Soc. Clin. Invest.* **12**, 17.
- Silverman R.B. (1992) "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press.
- Skeggs L.T., Lentz K.E., Kahn J.R., Shumway N.P., Woods K.R. (1956) The amino acid sequence of hypertensin II. *J. Exp. Med.* **104**, 193-197.
- Skeggs L.T., Marsh W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. (1954) The existence of two forms of hypertensin. *J. Exp. Med.* **99**, 275-282.
- Schwarz H., Bumpus F.M., Page I. H. (1957) Synthesis of a biologically active octapeptide similar to natural isoleucine angiotonin octapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5697-5703
- Wermuth C.G., (1999) "The Practice of Medicinal Chemistry", Academic Press.



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN