

## Los péptidos y su utilidad en la práctica clínica

LEIDYS LAURA PÉREZ GONZÁLEZ<sup>1</sup>, MABEL GONZÁLEZ ESCUDERO<sup>2</sup>, NOEL D PÉREZ ACOSTA<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Universidad Central Marta Abreu de Las Villas, Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Mártires del 9 de abril, Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup>Policlínico Docente Idalberto Revuelta, Villa Clara, Cuba.

### RESUMEN

La diversidad de proteínas con actividades en los diferentes procesos celulares ha propuesto la posibilidad de influir sobre las respuestas celulares al emplear péptidos que alteren las propiedades de proteínas estructurales, enzimas, receptores, canales y transportadores que participan en respuestas celulares como proliferación, citotoxicidad, regulación de estrés oxidativo y efectos antimicrobianos. La presente revisión pretende dar una visión general del origen y de la utilidad clínica de los péptidos naturales y sintéticos que auguran un futuro prometedor en el campo médico, aumentando la supervivencia de los pacientes y proporcionándoles una mejor calidad de vida. A pesar de los avances en la síntesis de péptidos, y el papel que desempeñan la biotecnología y las nanociencias en la prevención, diagnóstico, terapéutica multifuncional y mejora de la calidad de vida no se puede olvidar la pertinencia y la actualidad del método clínico, entendido como el proceso de diagnóstico inherente a la medicina práctica humana en todos los niveles de atención, fundamentalmente en la Atención Primaria de Salud.

**Palabras clave:** síntesis; péptidos; biotecnología; enfermedades crónicas no transmisibles; tratamiento.

### INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la necesidad de desarrollar nuevos compuestos que permitan atender la alta demanda de patologías crónicas, y por otra parte disminuir los efectos adversos que se generan por los medicamentos empleados rutinariamente, han motivado la búsqueda de fuentes alternas para nuevos compuestos. De manera interesante se ha iniciado el empleo de péptidos que muestran efectos biológicos relevantes como: los antihipertensivos, los hipoglucemiantes, los anti proliferativos, los cito tóxicos, los antioxidantes, y los antibióticos.

Un péptido es una cadena de aminoácidos unidos mediante enlaces amida de forma similar a como lo hacen en las proteínas, pero con un número de aminoácidos menor que éstas (menos de 100 aminoácidos).

De esta manera, establecer modelos biológicos que permitan aislar, caracterizar y determinar mecanismos de acción, tanto in vivo como in vitro son útiles para la validación y el establecimiento de los nuevos compuestos que permitan atender patologías como la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad, el síndrome metabólico y el cáncer.<sup>(1)</sup>

El cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades respiratorias crónicas, conforman el grupo de enfermedades no transmisibles, que se relacionan con un grupo de factores de riesgo comunes, entre los que destacan, los malos hábitos alimentarios, el sedentarismo,

la obesidad, el tabaquismo y el consumo nocivo de alcohol. En esa dirección, las autoridades sanitarias de las Américas aprobaron el 20 de septiembre de 2012, la estrategia para prevenir y controlar el incremento de estas enfermedades no transmisibles, estableciendo como meta reducir en al menos un 25% la mortalidad prematura por estas causas crónicas no transmisibles para el año 2025. Los estimados señalan que estas acciones pudieran salvar la vida a cerca de unos 3 millones de personas en las Américas. Por otra parte, estas enfermedades determinan una carga económica sustancial y costos en atención sanitaria, que pudieran evitarse, si se alcanzara su prevención y el control de los factores de riesgo señalados.<sup>(2)</sup>

En el Anuario Estadístico de Salud de la República de Cuba de 2015<sup>(3)</sup> se señalan las 10 primeras causas de muerte y su relación con los factores de riesgo, realidad considerada un serio problema para la salud pública cubana que ha llevado al desarrollo de programas de control a todos los niveles del sistema de salud para lograr un enfrentamiento eficaz a las mismas tanto desde el punto de vista predictivo como terapéutico, donde la biotecnología sirve de puente entre la investigación en inmunología básica y en la salud pública.<sup>(3)</sup>

La presente revisión pretende dar una visión general del origen y de la utilidad clínica de los péptidos naturales y sintéticos que auguran un futuro prometedor en el campo médico, aumentando la supervivencia de los pacientes y proporcionándoles una mejor calidad de vida.

## DESARROLLO

Por sus importantes funciones en el organismo, desde hace varias décadas se estudian las proteínas como posibles agentes terapéuticos. Sin embargo, no fue hasta el surgimiento de la era biotecnológica que las investigaciones cobraron auge, debido al desarrollo de eficientes procesos de producción de estas biomoléculas, los cuales han permitido disponer de cantidades suficientes para el desarrollo de productos biofarmacéuticos.<sup>(4)</sup>

La biotecnología, en su forma actual, surgió en la década de los 80 como una nueva rama de la industria, que transforma materias primas en productos finales utilizando como "fábrica" el metabolismo de las células. Su desarrollo acelerado se debe a la combinación de las tecnologías de cultivo en gran escala (fermentaciones), con la capacidad de modificar los genes de las células, la ingeniería genética. La biotecnología moderna permitió darle a los fármacos biológicos niveles de pureza, reproducibilidad y escalabilidad similares a los que se obtienen por la química sintética. Más del 80% de la biotecnología mundial se dirige hoy a aplicaciones farmacéuticas. La fracción de los productos biológicos dentro de la farmacopea no ha cesado de crecer desde los años 90. Hoy se estima que es el 18%, y se pronostica un aumento al 23%, en un inicio y que ocupará más adelante el 48% entre "los 100 fármacos de más ventas". Esta entrada masiva de productos biológicos en la farmacopea tiene dos consecuencias mayores: la diversidad de los productos y la especificidad de las interacciones farmacológicas.

En Cuba surgieron a partir del inicio de los años 80 varias instituciones científicas y productivas que asimilaron y desarrollaron rápidamente la Biotecnología y que hoy conforman lo que se conoce como "Polo Científico de La Habana", un complejo de más de 20 instituciones donde laboran más de 10 000 trabajadores, entre ellos más de 4 000 científicos e ingenieros. Sus productos han beneficiado a cientos de miles de cubanos y se han exportado a más de 50 países.

La línea de productos oncológicos de la biotecnología continuará creciendo, pero además, su impacto no se limita a la disponibilidad de los nuevos productos. Es también necesario identificar los nuevos conceptos sobre control del cáncer que vienen asociados a la reserva de estos productos. Ellos son esencialmente tres: la pesquisa activa, la transición a la cronicidad en el cáncer avanzado y el tratamiento de pacientes con comorbilidades.<sup>(5)</sup>

Los péptidos presentan un amplio espectro de potenciales beneficiosos clínicos. En la actualidad hay seis amplias categorías para la aplicación terapéutica de los péptidos: los antibióticos, los anti fúngicos, los antivirales, los desórdenes en el sistema inmune, las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neuronales y el cáncer. Adicionalmente varias compañías farmacéuticas están trabajando en las aplicaciones de los péptidos como vacunas y en diagnóstico.

Existen 20 aminoácidos naturales denominados proteinogénicos, que son los que se encuentran codificados en

el ADN y son los componentes básicos de las proteínas, pero los péptidos también pueden incorporar otros aminoácidos, que se conocen como no naturales, no proteinogénicos o no codificados, además de muchos otros motivos estructurales como heterociclos, ácidos alifáticos, azúcares, entre otros. Todas estas estructuras, que no se encuentran en las proteínas, se introducen en la molécula mediante procesos del metabolismo secundario, que es propio de cada especie.

<sup>(6)</sup>

Los péptidos estudiados hasta el momento se pueden agrupar en péptidos naturales, obtenidos directamente de un organismo, y sintéticos, que pueden ser similares a los naturales pero producidos químicamente y con posibles modificaciones.<sup>(7)</sup>

La palabra proteína proviene del vocablo griego *proteion*, que significa primero. Este nombre fue dado a tales macromoléculas para enfatizar el rango de importancia que tienen en un sistema viviente. Si bien es difícil decidir cuál de las biomoléculas es la de mayor importancia, es innegable que las proteínas son los materiales que desempeñan el mayor número de funciones en las células de todos los seres vivos, las cuales van desde formar parte de la organización estructural básica de la célula, hasta funciones metabólicas y reguladoras. Toda esta variedad de actividades bioquímicas son las que definirán la identidad de un ser vivo. En consecuencia, han sido el foco de atención de los científicos a través del tiempo. En el afán de comprenderlas mejor, se ha intentado sintetizarlas en el laboratorio llegando a desarrollar la técnica de síntesis de péptidos, que aunque menos complejos que las proteínas, han brindado información importante al poseer características de las proteínas naturales (por constituirse de la misma manera). Además, los péptidos por sí mismos tienen roles significativos en la biología como hormonas, factores de crecimiento, antibióticos, toxinas y neuropéptidos. Entre las aplicaciones de la síntesis de péptidos se encuentran la de desarrollar péptidos de importancia médica como lo son las hormonas y las vacunas, también pueden sintetizarse péptidos para producir anticuerpos contra porciones específicas de proteínas o para modificar algunos péptidos naturales con el fin de hacerlos más estables, entre otras.

La revolución del mundo de la síntesis de péptidos se puede datar de los años 60, cuando Bruce Merrifield describió la síntesis de péptidos sobre la fase sólida (SPPS), pero no ha sido hasta los últimos años cuando esta revolución se ha traducido en productos peptídicos en el mercado farmacéutico. De manera concreta, hasta 1990 se comercializaron menos de 10 compuestos de este tipo obtenidos mediante síntesis química, mientras que en el siguiente decenio este se amplió hasta más de 40 compuestos.<sup>(8,9)</sup>

Los péptidos natriuréticos son nuevos biomarcadores. Los péptidos natriuréticos son biomarcadores de Insuficiencia Cardíaca tanto crónica como aguda y su utilidad queda patente por su inclusión en diferentes guías internacionales sobre diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.

<sup>(10)</sup>

Los clínicos cuya actividad se centra en el tratamiento de los pacientes críticos se enfrentan con frecuencia a toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, que requieren nuevas estrategias para su optimización. El uso de biomarcadores que aumenten la precocidad y la exactitud del diagnóstico, que además sirvan para ajustar los tratamientos adecuados, evitando las complicaciones de los tratamientos inadecuados, es una pieza clave en la toma de decisiones clínicas.

La concepción de la fisiología del corazón ha tenido muchos cambios desde las descripciones de Harvey en torno al funcionamiento de éste como un órgano meramente hemodinámico, hasta los conceptos de Braunwald, De Bold y Dzau cuando ocurrió un cambio de paradigma acerca de cómo el corazón participaba de forma activa en la producción de sustancias endocrinas como el péptido natriurético cerebral, la angiotensina, los conceptos revolucionarios que cambiaron la forma de entender el mecanismo de acción del cardiomiocito, además de estimular de manera acelerada la investigación respecto al tema. Fue De Bold quien determinó la relación que existe entre los péptidos natriuréticos y el corazón.

Su investigación la llevó a lo largo de más de 12 años y utilizó más de 200 000 aurículas de ratones para demostrar y concluir cómo el producto de estos gránulos atriales aumentaban la diuresis de manera importante.

De ahí en adelante hubo un vertiginoso ascenso con el descubrimiento de nuevos péptidos y con estudios en sus aplicaciones clínicas.<sup>(11)</sup>

Los péptidos natriuréticos [NPs) son péptidos neurohormonales cuyos integrantes se caracterizan por un notable efecto diurético, natriurético y vasopresor.

La familia de los péptidos natriuréticos está compuesta por tres tipos diferentes de péptidos. Si bien no tienen en común una procedencia exclusivamente cardiogénica, dado que el péptido natriurético C es de origen endotelial más que cardíaco, y el D se halla aún en estudio, es poco apropiado denominarles en conjunto "hormonas natriuréticas cardíacas". Su clasificación es bioquímica, más que fisiopatológica, y radica en el hecho de que todas comparten un anillo de 17 aminoácidos, así como el radical carboxilo terminal, que les confiere su actividad biológica.

En resumen los péptidos natriuréticos son nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas con la creación de pruebas para la detección, la estratificación del riesgo, el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con IC. Estas pruebas son rentables y se encuentran disponibles para ser utilizadas en distintos ámbitos.

Innumerables condiciones alteran la producción y el aclaramiento del PNB, tales como la edad, el peso, la insuficiencia renal, las enfermedades no cardíacas, entre otras, lo que también limita su utilización en una parte de esos pacientes.<sup>(12)</sup>

Vale la pena apartar la mirada de los PN y recordar que aunque son los biomarcadores en los cuales más atención se ha centrado, tal vez por la posibilidad de usarlos no solo

como herramienta diagnóstica y de estratificación, sino terapéutica, existen además otros que parecen ser útiles en los pacientes con Falla Cardíaca. Inclusive, algunos estudios muestran la utilidad de combinar biomarcadores para su estratificación.<sup>(13)</sup>

Los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que el CNP o sus análogos tienen un gran potencial de ser desarrollados como nuevas estrategias terapéuticas para tratar la hipertensión arterial y prevenir el daño de los órganos blancos. Esto constituye una prioridad de salud pública, a la luz de la importancia que tienen las enfermedades cardiovasculares en las tasas de mortalidad a nivel global.<sup>(14)</sup>

La diversidad de péptidos de origen natural que tienen actividad biológica demostrada es alta. Hasta el momento se encuentran reportadas 21 698 secuencias contra cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, apoptosis entre otras.

Se ha encontrado que la linfa de los insectos, los gránulos de los neutrófilos humanos y la piel de las ranas contienen péptidos que pueden matar bacterias en medios de cultivos. Además de destruir directamente microorganismos, algunos son capaces de promover la generación de cierta inmunidad, de forma particular de la inmunidad innata, lo que genera el concepto de péptidos de defensa innata. A partir de la estructura de los péptidos naturales se llevan a cabo variaciones en la síntesis para obtener nuevos péptidos que aumenten la actividad antimicrobiana y presenten baja toxicidad, como es el caso de la actividad antileishmanial.

Uno de los problemas que se ha intentado enfrentar es una enfermedad de tipo parasitaria denominada Leishmaniasis, que tiene un carácter endémico en regiones de América, África, Asia y los países europeos meridionales. Síntesis y determinación estructural de péptidos derivados de Dermaseptina con actividad Antileishmanial.<sup>(15)</sup>

Los péptidos antimicrobianos pueden entrar a la terapéutica por medio de varias estrategias: como la monoterapia, para el tratamiento de infecciones, en combinación con los antibióticos convencionales, con el fin de promover un efecto sinérgico o aditivo a estos últimos; como agentes inmunomoduladores que incrementen la inmunidad innata natural, y como agentes neutralizantes de las endotoxinas, con el fin de prevenir complicaciones fatales asociadas con los factores de virulencia que causan el choque séptico. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de péptidos descritos en diversos organismos y los esfuerzos adelantados para aprovechar su potencial clínico, no existe en la actualidad ningún péptido aprobado para uso en humanos por la Food and Drug Administration (FDA).<sup>(16)</sup>

El creciente interés en la investigación y el uso de la inmunoterapia en la prevención y tratamiento oportuno del cáncer podría resultar una estrategia clave para combatir este flagelo del siglo XXI.<sup>(17)</sup>

Al presente, los pacientes oncológicos son objeto de un cambio de paradigma por medio del cual el impacto de la inmunoterapia combinada con cirugía, quimioterapia y

radioterapia tiende a prolongar la supervivencia con una calidad de vida éticamente aceptable. Se comienza a enfocar el cáncer como una enfermedad de dos etapas: la primera empieza con el diagnóstico, seguido de un tratamiento tóxico muy agresivo en el marco de un hospital, dirigido a la máxima reducción de la carga tumoral; la segunda comienza cuando el potencial de la quimioterapia ha sido agotado, la progresión es lenta y continua, el pronóstico depende de la velocidad de progresión tumoral y la enfermedad se comporta como un padecimiento crónico no transmisible que requiere atención permanente. Por su baja toxicidad, es en esta segunda etapa que las inmunoterapias deben administrarse de forma crónica, en el marco de la atención primaria.<sup>(18)</sup>

La aparición de los medicamentos biotecnológicos ha planteado la necesidad de incorporar nuevas formulaciones farmacéuticas que permitan superar algunas de las limitaciones que presentan los péptidos y proteínas para su utilización clínica. En conclusión, algunas estrategias terapéuticas nuevas como la terapia celular, la interferencia ARN o el bloqueo génico post-transcripcional y la terapia génica, obligan a tomar en consideración las posibilidades que ofrecen las formulaciones farmacéuticas desarrolladas a partir de la micro y la nanotecnología y de la microfabricación.

Los medicamentos biotecnológicos incluyen proteínas obtenidas por ingeniería genética, anticuerpos monoclonales producidos mediante la tecnología del hibridoma, vectores para el transporte de material genético, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, vacunas, entre otros.

En muy pocos países coinciden los esfuerzos por el desarrollo del nivel primario de salud y por el desarrollo de la industria biotecnológica. Ellas tienen una posibilidad enorme de potenciación mutua: el diagnóstico temprano de las neoplasias malignas ha sido siempre una tarea de atención primaria, que la biotecnología potenciará; pero ocurre ahora además que la existencia de nuevos fármacos de baja toxicidad, que pueden transformar el cáncer avanzado en una enfermedad crónica, desplazará también, paso a paso, el centro de gravedad de la terapéutica crónica hacia el nivel primario de salud, especialmente para situarlo en el contexto de intervenciones integrales y complejas.<sup>(5)</sup>

### CONCLUSIONES

Los péptidos presentan un amplio espectro de potenciales clínicos en la detección, la estratificación del riesgo, el diagnóstico y una amplia gama terapéutica: los antibióticos, los antifúngicos, los antivirales, los desórdenes en el sistema inmune y neuronal, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. A pesar de los avances en la síntesis de péptidos, y el papel que desempeñan la biotecnología y las nanociencias en la prevención, diagnóstico, terapéutica multifuncional y mejora de la calidad de vida no se puede olvidar la pertinencia y la actualidad del método clínico, entendido como el proceso de diagnóstico inherente a la medicina práctica humana en todos los niveles de atención, fundamentalmente en la Atención Primaria de Salud.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Segura Campos M, Chel Guerrero L, Betancourt Ancona D. Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias. Facultad de Ingeniería Química. Universidad Autónoma de Yucatán. México, 2013
2. Hernández Yero JA. Diabetes mellitus, hacia dónde vamos y cómo enfrentarla en el siglo XXI. Rev Cubana Endocrinol, 24(1). Ciudad de la Habana ene.-abr. 2013
3. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. La Habana, 2015
4. Sáez V, Hernández J R, Peniche C. Las microesferas como sistemas de liberación controlada de péptidos y proteínas. Biotecnología Aplicada; 2007, 24(2)
5. Lage Dávila A. El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba. Rev Cubana Salud Pública 37(supl.5). Ciudad de La Habana, 2011.
6. Lacani Monsalve JA. Producción recombinante de péptidos con potencial terapéutico en Escherichia Coli. .[Tesis]. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Físicas y matemáticas. Departamento de ingeniería química y biotecnología. 2014.
7. López Brea M, Alarcón T. Péptidos de origen eucariótico con actividad antimicrobiana. Rev Esp Quimioterap, 12, 1999: 300-309.
8. Sandoval Arias JA. Diseño y caracterización de un sistema liposomal para la administración transdérmica de un péptido sintético con fines cosméticos. [Tesis]. Facultad de Ciencias Universidad Nacional de Colombia. 2015
9. Sierra Calderón A. Desarrollo histórico y perspectivas de la síntesis de péptidos en fase sólida. Universidad distrital Francisco José de Caldas. Facultad de Ciencias y Educación. Bogotá D.C, Colombia. 2017.
10. Zapata Fenor L. Disfunción diastólica en el paciente crítico: implicaciones clínicas y utilidad de los péptidos natriuréticos para su evaluación. [Tesis]. Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, 2012
11. González Bosc LV. Péptido natriurético tipo C: posible estrategia terapéutica para la hipertensión y el daño de órgano blanco. Rev Argent Cardiol [Internet] 2015 [citado 12 nov 2017]; 83:89-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.5850>
12. Almeida Junior GL, Salles Xavier S, Lorio Garcia M, Clause N. Evaluación Hemodinámica en la Insuficiencia Cardíaca: Papel del Examen Físico y de los Métodos No Invasivos. Arq Bras Cardiol 2012; 98(1):e15-e21.

13. Higuera Leal SA. Biomarcadores en falla cardíaca: ¿Novedad, utilidad o necesidad?. *MÉD.UIS*. 2011;24(3):235-8.
14. González Bosc LV. Péptido natriurético tipo C: posible estrategia terapéutica para la hipertensión y el daño de órgano blanco. *Rev Argent Cardiol [Internet]*2015[citado 12 de nov 2017]; 83:89-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.5850>.
15. Rodríguez Vega CA. Proyecto Bicentenario: Actividad citotóxica e inmunomoduladora de péptidos sintéticos de origen natural – 20101007930. Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín Facultad de Ciencias Escuela de Química Maestría en Ciencias Químicas, 2011.
16. Téllez GA, Castaño JC. Péptidos antimicrobianos. *Asociación Colombiana de Infectología. Infectio*. 2010; 14(1): 55-67.
17. Sarmiento Rubiano LA. Antígenos asociados a tumores y su potencial uso en el tratamiento del cáncer. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2015; 31 (1): 118-137.
18. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista MEDICC Review (Winter 2010, Vol 12, No 1*

---

## Peptides and their usefulness in clinical practice

### ABSTRACT

**Objective:** The diversity of proteins with activities in different cellular processes has proposed the possibility of influencing cellular responses by using peptides that alter the properties of structural proteins, enzymes, receptors, channels and transporters involved in cellular responses such as proliferation, cytotoxicity, regulation of oxidative stress and antimicrobial effects. The present review aims to give an overview of the origin and clinical utility of natural and synthetic peptides that predict a promising future in the medical field, increasing patient survival and providing a better quality of life. Despite advances in the synthesis of peptides, and the role played by biotechnology and nanosciences in the prevention, diagnosis, multifunctional therapeutics and improvement of quality of life, the relevance and topicality of the clinical method can not be forgotten. as the diagnostic process inherent in human practical medicine at all levels of care, mainly in Primary Health Care.

**Keywords:** synthesis; peptides; biotechnology; chronic, non-communicable diseases; treatment.

**Dirección para la correspondencia:** Lic. Leidys Laura Pérez González. Universidad Central Marta Abreu de Las Villas, Las Villas, Cuba.

**Correo electrónico:** noelpa@infomed.sld.cu