



educación  
Química

www.educacionquimica.info

educación  
Química

## COMUNICACIÓN

# Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional

Fernanda Saldívar-González, Fernando D. Prieto-Martínez y José L. Medina-Franco\*

Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Recibido el 5 de abril de 2016; aceptado el 20 de junio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Acoplamiento molecular;  
Descubrimiento de fármacos;  
Modelado molecular;  
Quimioinformática;  
Relaciones estructura-actividad

**Resumen** El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo y costoso en el cual convergen diversas áreas del conocimiento. En años recientes métodos computacionales se han integrado a este esfuerzo multidisciplinario y su enseñanza en cursos de Química Farmacéutica es fundamental. En un proyecto determinado, la aplicación de estrategias de cómputo depende de la información disponible del sistema y de los objetivos específicos del estudio. A la fecha, los métodos computacionales han contribuido, entre otras aplicaciones, al análisis eficiente de datos, al filtrado de colecciones de compuestos para seleccionar moléculas para evaluación experimental, a la generación de hipótesis para ayudar a entender el mecanismo de acción de fármacos y al diseño de nuevas estructuras químicas. Además, los métodos de cómputo han tenido aportaciones significativas para desarrollar medicamentos que se encuentran en uso clínico. Sin embargo, quedan muchos retos que afrontar, los mismos que estimulan la innovación y el mejoramiento de métodos que se integren en el esfuerzo multidisciplinario del desarrollo de fármacos.

Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

### KEYWORDS

Molecular docking;  
Drug discovery;  
Molecular modeling;  
Cheminformatics;  
Structure-activity relationships

### Drug discovery and development: A computational approach

**Abstract** Drug discovery is a complex and expensive process where different research areas converge. Computational methods have been part of the multidisciplinary efforts and their principles should be included in courses of Medicinal Chemistry. In a given project, the application of computational approaches depends on the information available for the system and the specific goals of the study. Computational approaches have made key contributions to perform

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [medinajl@unam.mx](mailto:medinajl@unam.mx), [jose.medina.franco@gmail.com](mailto:jose.medina.franco@gmail.com) (J.L. Medina-Franco).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>

0187-893X/Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

Cómo citar este artículo: Saldívar-González, F., et al. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>

efficient analyses of data, filtering compounds collections to select molecules for experimental screening, generate hypothesis to understand the mechanism of action of drugs, and the design of new chemical structures. In addition, computational methods have made significant contributions to develop drugs that are in clinical use. However, there are several challenges to face. Addressing these challenges promote innovation and improvement of methodologies that form part of the multidisciplinary effort to develop drugs.

All Rights Reserved © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

## Introducción

El desarrollo de fármacos es un proceso complejo el cual inicia con la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran actividad biológica en un ensayo de tamizaje. Aquellas moléculas que muestran actividad biológica son llamadas *hits*. El siguiente paso es encontrar compuestos que tengan propiedades farmacéuticas atractivas, incluyendo baja toxicidad, solubilidad acuosa adecuada para administrarse vía oral, entre otras propiedades farmacocinéticas. Tales compuestos son llamados «líderes o cabezas de serie». Típicamente, los *hits* son encontrados por tamizaje de un número vasto de moléculas, mientras que los compuestos «cabezas de serie» son desarrollados a partir de los *hits* a través de modificaciones químicas. Considerando que el número de moléculas orgánicas que son sintéticamente factibles se encuentran entre  $10^{20}$  y  $10^{24}$  (Ertl, 2003), es evidente que su análisis sería muy complejo sin el uso de técnicas computacionales.

En este artículo se discuten métodos computacionales comunes que se emplean durante el desarrollo de fármacos. El objetivo es contribuir a la enseñanza de Química Farmacéutica. Trabajos relacionados han sido publicados en la revista *Educación Química*; a diferencia del trabajo de Medina-Franco, Lopez-Vallejo y Castillo (2006) publicado hace 10 años, este artículo enfatiza la aplicación de métodos computacionales en el contexto de conceptos novedosos que han surgido en el diseño de fármacos. Aplicaciones específicas al desarrollo de medicamentos dirigidos a dianas epigenéticas se encuentran publicadas en Medina-Franco, Méndez-Lucio, Yoo y Dueñas, (2015). Se hace notar que el enfoque del artículo publicado en 2015 está centrado en 4 líneas de investigación específicas y casos de estudio particulares.

## Diseño y desarrollo de fármacos

La mayoría de los medicamentos que están en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación muy complejo. Por lo mismo, es necesaria la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas para descubrir y desarrollar medicamentos con efectos clínicos benéficos y efectos secundarios mínimos. Aunque el descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, se espera que el proceso se acelere gracias al uso de métodos

de cómputo (también llamados *in silico*) que permiten codificar con precisión modelos teóricos y son capaces de procesar grandes cantidades de información. Además, en muchos proyectos, la aplicación de modelos generados *in silico* contribuye a entender los mecanismos de acción de los principios activos de los medicamentos o a mejorar las propiedades de los mismos. Un ejemplo es la optimización de los fármacos de origen natural. En la actualidad se hacen esfuerzos para mejorar las propiedades de estos medicamentos (como reducir efectos secundarios) o buscar actividades biológicas potenciales de compuestos químicos aislados de fuentes naturales (Medina-Franco, 2013).

## Etapas del desarrollo de fármacos

La figura 1 muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento. El proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos.

## Probabilidades de éxito

En el desarrollo de fármacos, la mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus pobres propiedades farmacocinéticas y toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden usarse en forma segura en humanos. Se estima que de cada 9,000 moléculas biológicamente activas solo una tiene uso clínico.

A pesar de que el modelo de desarrollo de fármacos de la figura 1 se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Cada vez hay mayor evidencia que un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7565108>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7565108>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)