



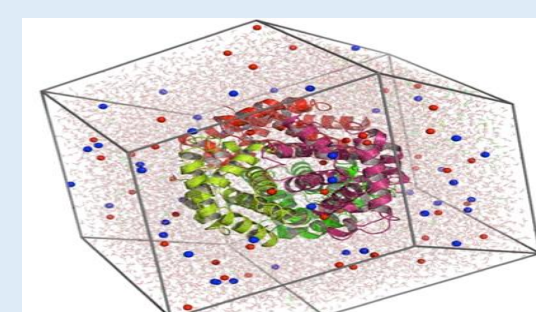
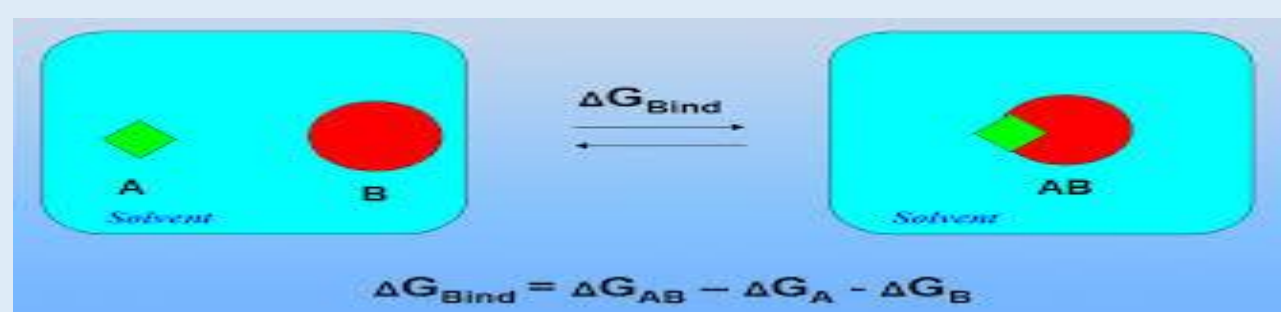
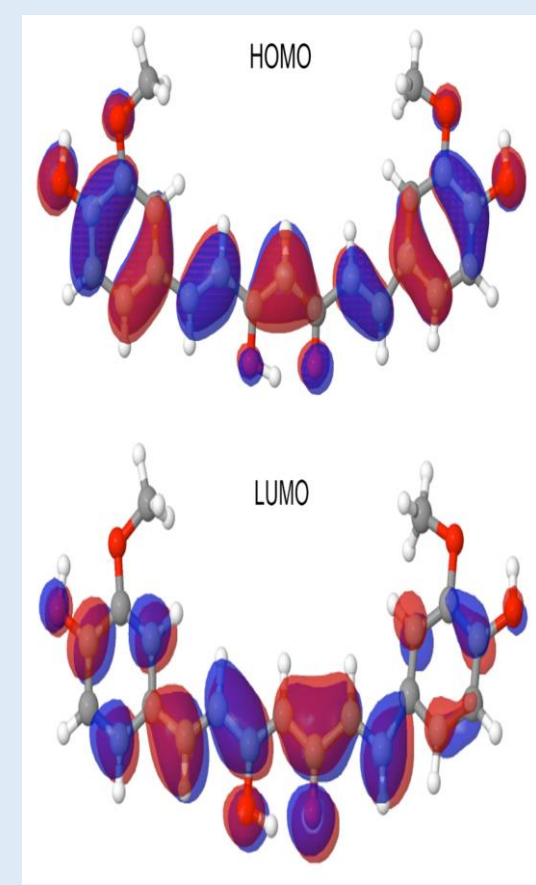
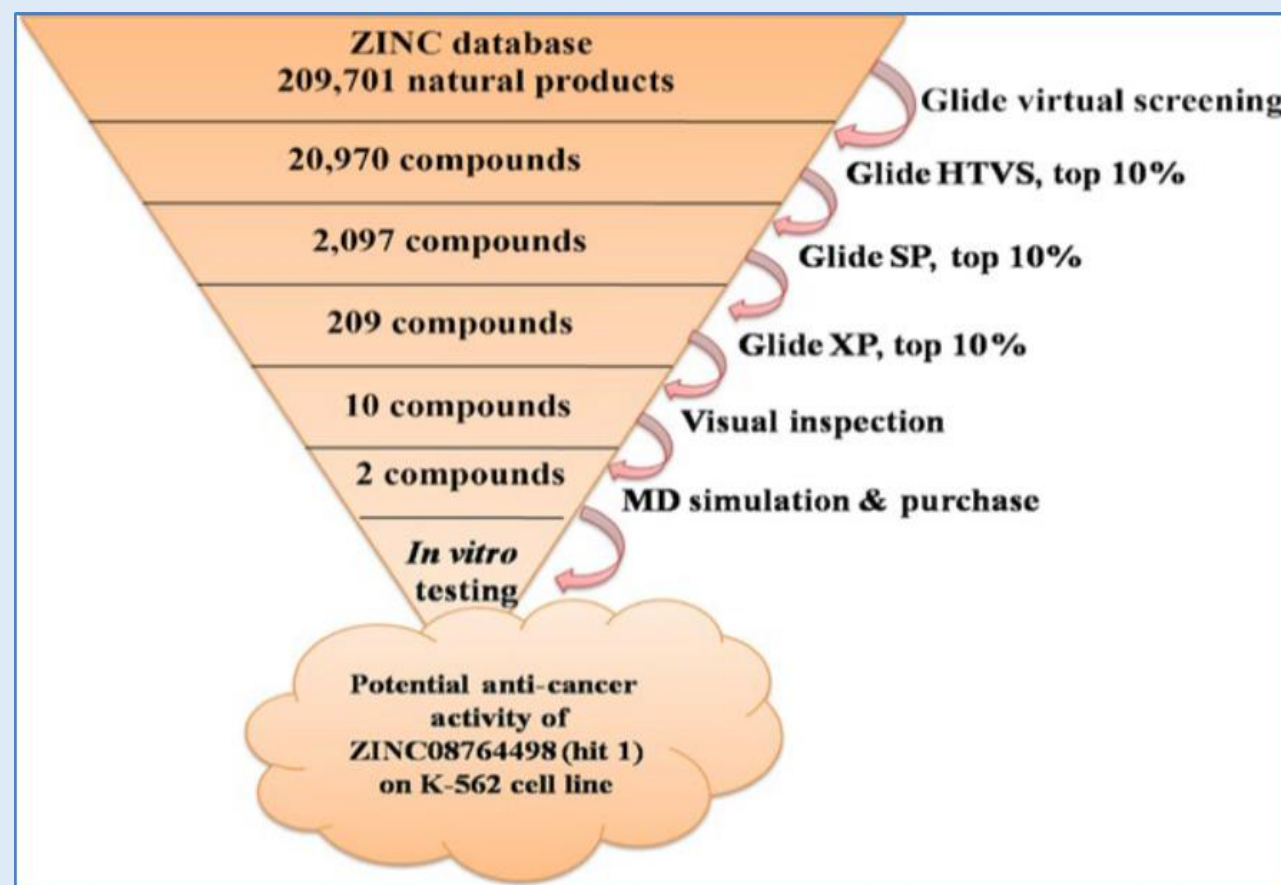
# MODELADO MOLECULAR COMO HERRAMIENTA PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON PROTEÍNAS

HECTOR CARLOS GARCIA DIAZ

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia. UCM. Julio 2018

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

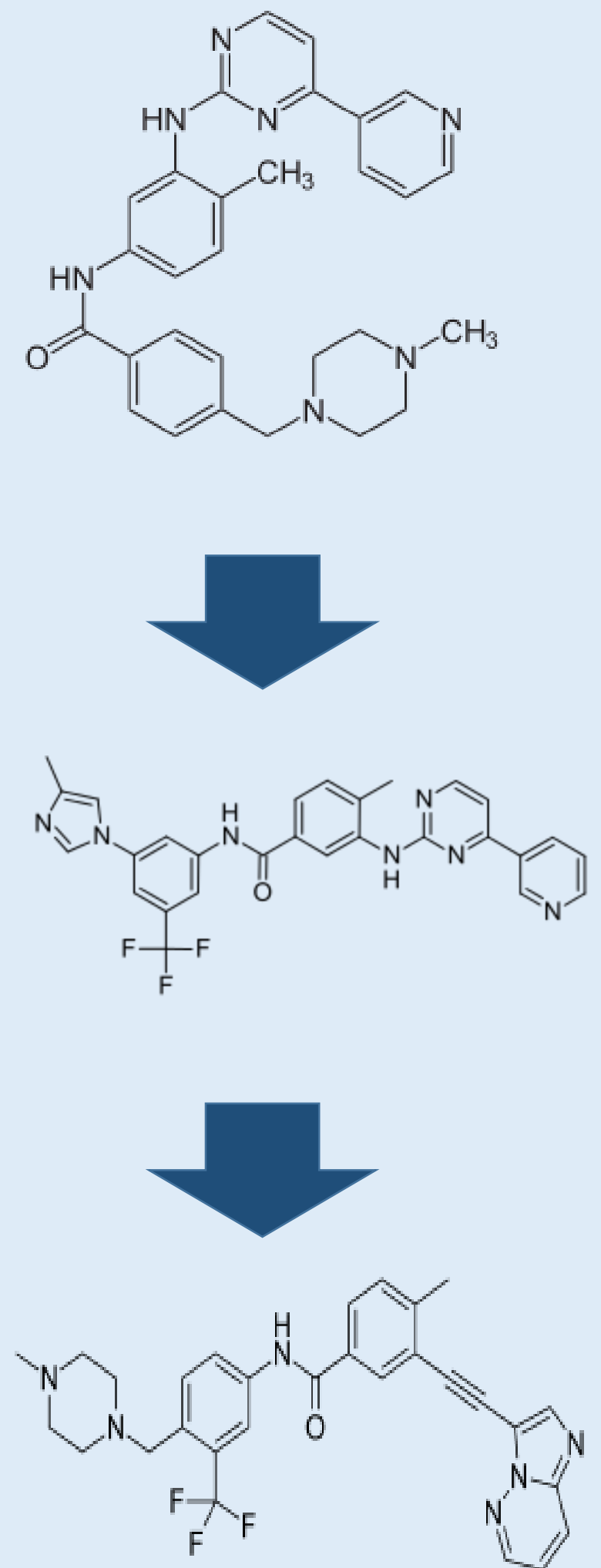
El diseño racional de fármacos se basa en el conocimiento de la estructura tridimensional de la diana terapéutica. El *docking* nos da un valor de energía de unión basado en las diferentes conformaciones de la molécula y la diana, esto nos permite realizar cribados virtuales de grandes bases de datos de moléculas de manera rápida y sencilla. Esto supone un ahorro importante de tiempo y coste en el proceso de descubrimiento de un fármaco. No obstante estos cálculos no son del todo precisos, de manera que es necesario realizar otras pruebas y análisis como: DFT, MD, MM-GBSA y ensayos *in vivo* y/o *in vitro*.



Un grupo importante terapéutico desarrollado de esta manera son los inhibidores de tirosina kinasa, en concreto de la *kinasa bcr-abl* la cual es responsable de la *Leucemia Mieloide Crónica* (LMC). Este tratamiento dirigido supuso un incremento de la tasa de supervivencia desde el 10-20% hasta un 80-90% en la enfermedad.

Gracias a un cribado virtual de moléculas se descubrió que el grupo *2-fenilaminopirimidina* era capaz de inhibir la diana terapéutica. Tras modificaciones posteriores se desarrolló el *imatinib*, el primer fármaco de su grupo. Su mecanismo de acción es de tipo competitivo y se une al sitio de unión del ATP. Debido a la frecuencia de resistencias, se desarrolló el *nilotinib*, que era capaz de inhibir todos los tipos de resistencias excepto una, la mutación *T315I*. Más tarde se desarrolló el *ponatinib*, el cual era capaz de inhibir esta mutación y actualmente es el único fármaco aprobado capaz de hacerlo. A pesar de la alta eficacia de estos tratamientos existen efectos adversos intolerables que limitan la respuesta del paciente, entre ellos destacan los que afectan al nivel cardiovascular.

Los efectos adversos y las resistencias a estos tratamientos justifican la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la LMC ya sea a partir de nuevos mecanismos de acción (alostérico) o a través de inhibidores más potentes.



## OBJETIVO

Analizar el uso de métodos computacionales mediante búsqueda bibliográfica para identificar nuevos compuestos potenciales para el tratamiento de la LMC inhibidores de *bcr-abl*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Bases de datos



Términos de búsqueda

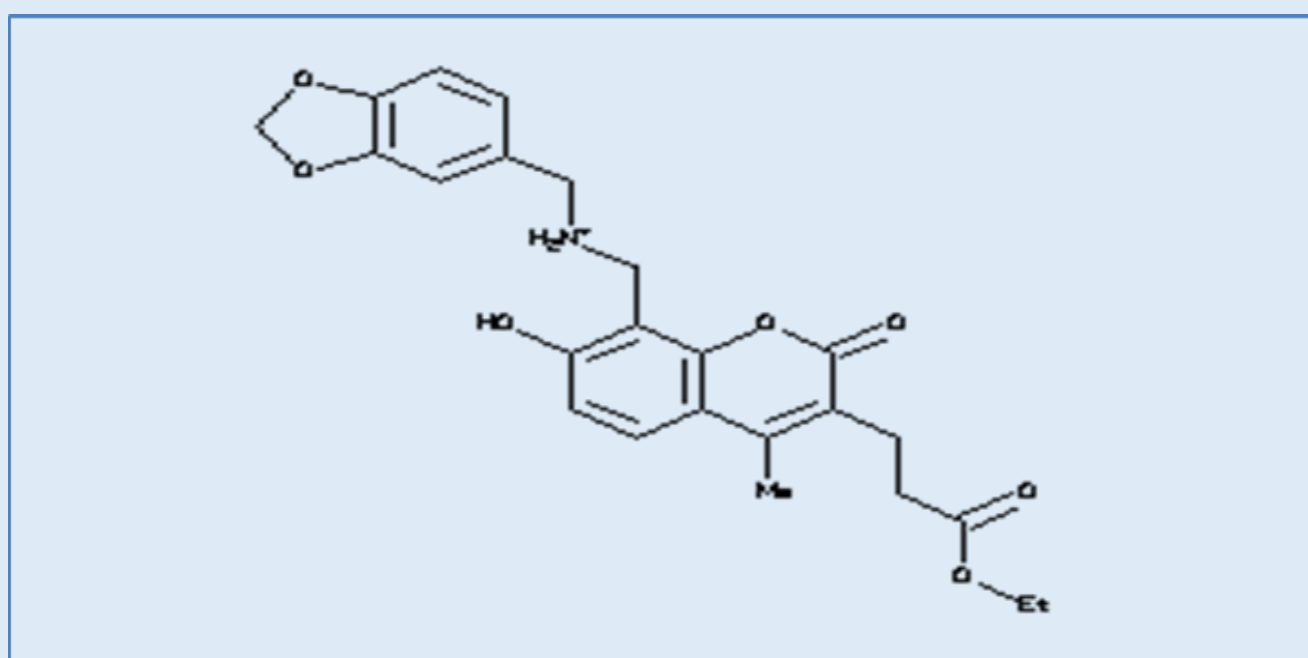
- "Docking CML compounds"
- "bcr-abl allosteric inhibitors docking"
- "T315I mutant bcr-abl"
- "CML virtual screening compound"

Criterios de inclusión

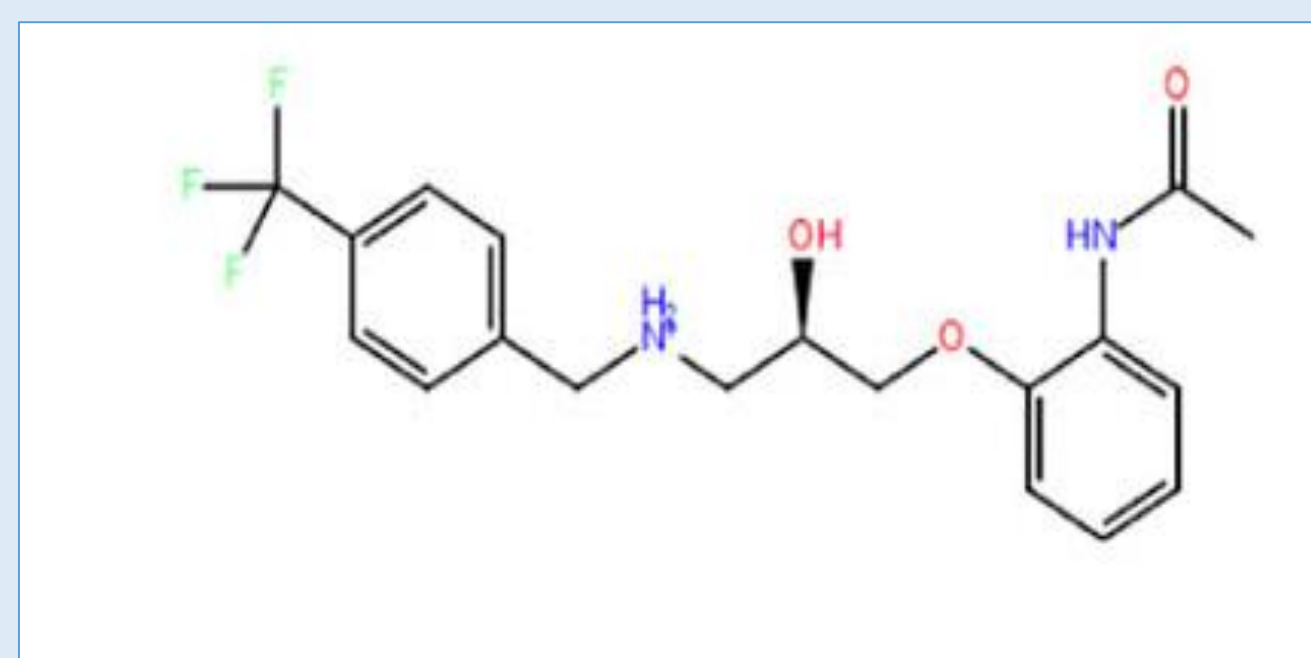
- Artículos que usen herramientas computacionales en el descubrimiento de nuevos inhibidores de *bcr-abl*.
- Publicados desde 2014
- Publicados en cualquier país en inglés

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

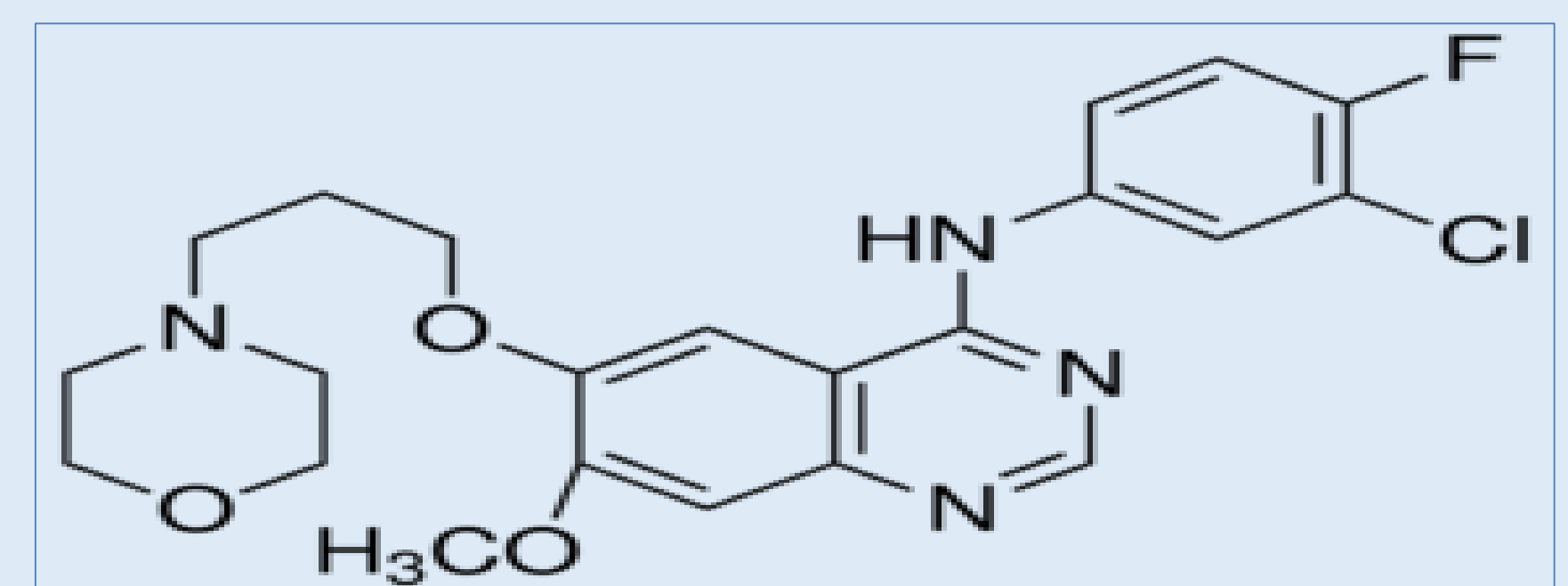
Se encontraron 5 artículos que cumplieron los requisitos.



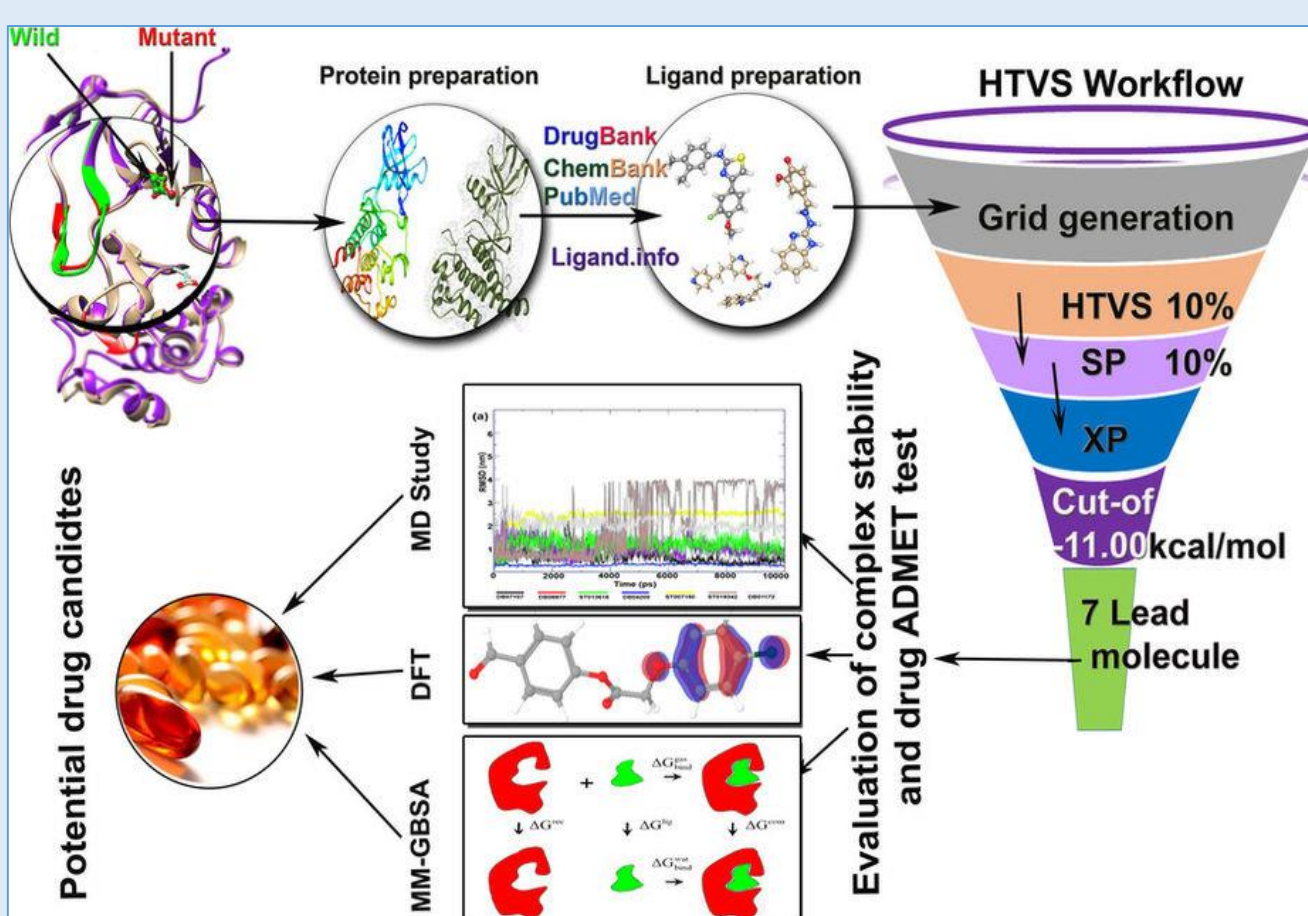
Resultado de +200,000 compuestos naturales (ZINC). Actividad comprobada *in vitro* en líneas celulares K-562.



SEW02675. Mejores propiedades de unión que GNF-2 (inhibición alostérica).



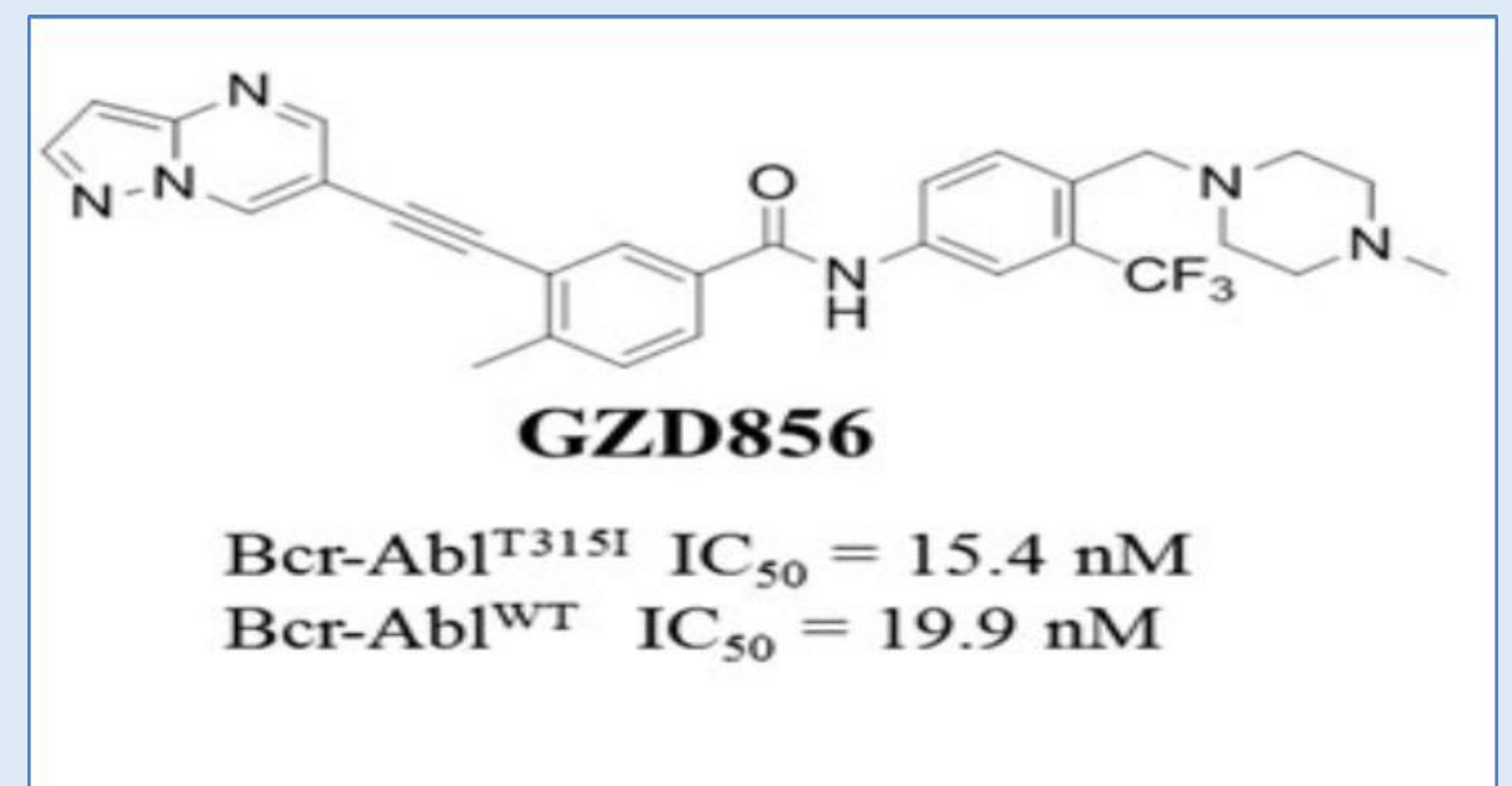
Gefinitib, fármaco ya comercializado. Un trabajo de *drug repurposing* declaró que presenta el mejor perfil de inhibición alostérica (acción sinérgica con imatinib).



Esquema de trabajo de Naick et al.

Ligand-ID	Chemical formula	Mol. Wt.	2D-Structure
1. DB07107	C23H22N4O	370.447	
2. DB06977	C23H21N5O	383.446	
3. ST013616	C14H12N4O2	268.270	
4. DB04200	C20H22O6	358.385	
5. ST007180	C18H17FN2OS	328.403	

Cinco moléculas con mayor potencia que el ponatinib inhibiendo la mutación *T315I*



*Scaffold hopping* basado en ponatinib. Actividad comprobada *in vitro*.

## CONCLUSIÓN

A través de métodos computacionales se han encontrado 9 moléculas tanto naturales como sintéticas, capaces de inhibir *bcr-abl* y, por tanto con un potencial uso terapéutico en LMC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parcho P, Sarvagalla S, Madhuri B, et al. (2017). "Identification of natural inhibitors of Bcr-Abl for the treatment of chronic myeloid leukemia". *Chem Biol Drug Des*. 2017; 90:596-608. DOI: 10.1111/cbdd.12863
2. Xiaoyan Lu, Zhang Zhang, Xiaomei Ren, Deqing Wang & Ke Ding (2017). "Synthesis and identification of GZD856 as an orally bioavailable Bcr-AblT315I inhibitor overcoming acquired imatinib resistance". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32:1, 331-336. DOI: 10.1080/14756366.2016.1250757
3. Vivek Kumar Singh & Mohane Selvaraj Coumar (2017). "Ensemble-based virtual screening: identification of a potential allosteric inhibitor of Bcr-Abl". *J Mol Model* 23: 218. DOI: 10.1007/s00894-017-3384-y
4. Vivek Kumar Singh, Hui-Hui Chang, Ching-Chuan Kuoh, Hai-Yi Shiao, Hsing-Pang Hsieh and Mohane Selvaraj Coumar. (2016). "Drug repurposing for chronic myeloid leukemia: in silico and in vitro investigation of DrugBank database for allosteric Bcr-Abl inhibitors". *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. DOI: 10.1080/07391102.2016.1195466
5. Hemant Naick Banavath, Om Prakash Sharma, Muthuvel Suresh Kumar & R. Barkaran. (2016). "Identification of novel tyrosine kinase inhibitors for drug resistant T315I mutant BCR-ABL: a virtual screening and molecular dynamics simulations study". *Scientific Reports* volume4, Article number: 6948