



# DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS USANDO EL CRIBADO VIRTUAL DE QUIMIOTECAS

Ismael Lastra Martínez

Facultad de farmacia UCM, junio 2020

El proceso de desarrollo de fármacos tradicional es largo y costoso. La tasa de deserción es amplia.

Para que un fármaco llegue al mercado pasan entre 10 y 15 años y cuesta en torno a 1000 millones de euros.

Las técnicas de docking (acoplamiento inducido) y el cribado virtual de quimiotecas ahorran tiempo y dinero

Gracias a estas, podemos evaluar de forma teórica como de eficaz terapéuticamente será la unión entre dos moléculas.

## Docking

Consiste en aplicar modelos basados en algoritmos matemáticos, donde sometemos tanto a proteína como a ligando a un campo de fuerza, para así valorar la unión mediante una función de puntuación

### Función de puntuación

• Ecuación matemática que nos da un valor único. Cuantifica la eficacia con la que el ligando se une a la diana

• Se evalúa sumando las interacciones favorables, como los puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas y se restan factores como la desolvatación.

### El proceso de docking

1. Someter a proteína y ligando a un campo de fuerzas. Aquí se forma el complejo.
2. Medir con la función de puntuación la interacción entre ambos.
3. Ordenarlas dependiendo de dicho valor

Existen distintos programas de docking, entre los que destacan:

**FlexX, FRED o Surflex:** Se basan en dividir el ligando en fragmentos e ir analizando estos conformacionalmente.

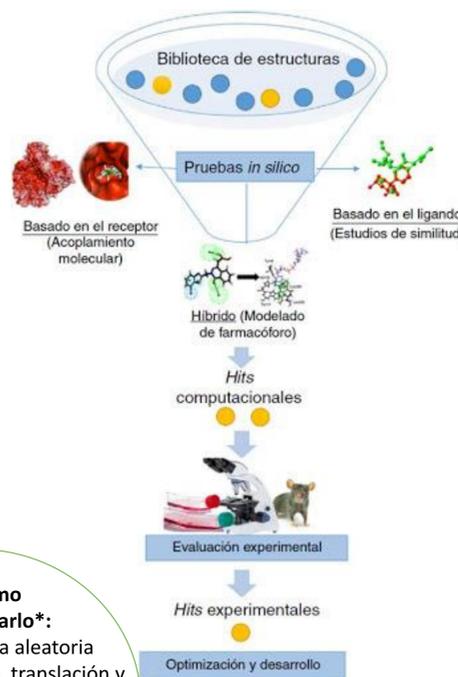
**CRDOCK o GLIDE:** Generan conformaciones del ligando antes de la operación de docking, para usarlas posteriormente.

**Gold o Autodock:** Analizan estructuras según algoritmos genéticos.

**LigandFit:** Basado en el algoritmo de Montecarlo\*.

## Cribado Virtual

Consiste en hacer procesos de docking (filtrados computacionales) con millones de moléculas obtenidas de una quimioteca virtual



**Algoritmo de Montecarlo\*:** Genera de forma aleatoria grupos de rotación, translación y orientación de ligandos para luego evaluarlos.

Usado también en Gold, Glide, Autodock ó FlexX

## Superordenadores

Son máquinas de computación formadas por miles de procesadores que completan en minutos los cálculos que un ordenador convencional tardaría días.



## Quimiotecas

### Bases de datos de estructuras de ligandos

- Destaca el *Cambridge Structural Database (CSD)*, con más de un millón de estructuras 3D obtenidas por rayos X.
- Otras colecciones de ligandos son *DrugBank* ó *PubChem*, donde no tienes porque tener el cristal real.

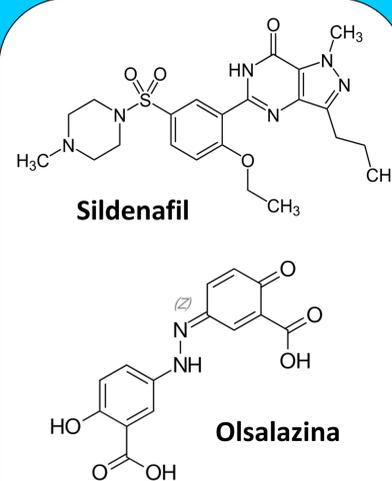
### Base de datos de estructuras proteicas

- Destaca el *Protein Data Bank (PDB)*, muy usada por los investigadores. Contiene en torno a 100,000 registros y aunque la mayoría son proteínas, también consta de ácidos nucleicos y complejos de ambos.



## Reposicionamiento de fármacos

- Consiste en encontrar nuevas aplicaciones terapéuticas en fármacos ya diseñados para una enfermedad diferente. Este reposicionamiento ha conseguido ahorrar hasta el 50% de las inversiones en tiempo y dinero.
- Durante las últimas décadas se han usado mucho estas aproximaciones computacionales para cribar compuestos candidatos a fármacos.
- Algunos ejemplos son la **Olsalazina**, identificado como antiinflamatorio pero reposicionado como agente anticancerígeno, o el **Sildenafil**, desarrollado como antihipertensivo pero efectivo en el tratamiento contra la disfunción eréctil.



## Resultados

- Evidente **mejora** de las técnicas de docking en las últimas décadas. Gracias a esto ha disminuido notoriamente tanto tiempo como inversión económica en el desarrollo de fármacos.
- Aún así, el 98% de los fármacos que se comienzan a desarrollar no llega al mercado. Esto es porque las empresas necesitan **beneficio económico** para sustentar dicho desarrollo.

## El éxito en los procesos de cribado virtual

Nos guiaremos por los valores **RMSD** (*Root Mean Square Deviation*), que se refieren a distancias y nos dan una idea de la diferencia estructural de dos topologías.

Así podemos comparar la fiabilidad de un programa de docking frente a una diana terapéutica. Usaremos los valores de RMSD para saber como de alejadas están las soluciones de docking de una estructura de referencia, tras comparar las moléculas a estudiar con un complejo (diana unida a un sustrato o a un fármaco con el que se ha cristalizado).

## Conclusiones

- Se está aprovechando con rédito el avance de la tecnología para así hacer llegar al mercado más fármacos y a menor coste.
- Aún así el número de moléculas que llega a comercializarse es bastante bajo comparado con las que se proponen. El objetivo es llegar hasta una molécula *lead* de forma más rápida y precisa.

## Bibliografía

1. Morrale, A., Perona, A., Klett, J., Cortés-Cabrera, A., & Dos Santos, H. G. (2012). Diseño de fármacos asistido por ordenador. *Dinámica estructural y diseño de fármacos*, 401424.
2. Rachman, M., Barril, X., & Hubbard, R. (2018). Predicting how drug molecules bind to their protein targets. *Current Opinion in Pharmacology*, 42, 34-39.
3. McGann, M. (2011). FRED Pose Prediction and Virtual Screening Accuracy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(3), 578-596.

Bibliografía seleccionada de 26 referencias