

Diseño de fármacos y búsqueda de nuevas dianas

Federico Gago, *Universidad de Alcalá (España)*



La industria farmacéutica, las instituciones académicas y los centros de investigación cuentan con dos aproximaciones principales para el descubrimiento de nuevos fármacos: (i) los conocidos como cribados fenotípicos, que no son otra cosa sino los ensayos tradicionales de medida de una actividad biológica y la posible observación de un cambio (positivo o negativo) en presencia de una determinada molécula candidata, y (ii) la identificación o creación de nuevas moléculas basada en el conocimiento de la estructura tridimensional de una macromolécula biológica que se utiliza como *diana*, sobre la cual actuará el fármaco. La imparable expansión de ambas estrategias en las últimas décadas ha sido propiciada de manera muy

notable por impresionantes avances en el área de la biofísica, si bien las fronteras entre distintas disciplinas van difuminándose con el tiempo y se van imponiendo, afortunadamente, los conceptos de interdisciplinariedad y multidisciplinariedad. La propia biofísica, interesada en responder a preguntas fundamentales sobre las bases físicas de la vida, utiliza principios y métodos provenientes de la física fundamental y la biología celular pero también de la química, las matemáticas, la (bio)ingeniería y la computación, entre otras.

El descubrimiento de fármacos se ha beneficiado de las aportaciones de numerosas técnicas biofísicas desde prácticamente sus comienzos. Solo tenemos que pensar en los primeros experimentos de fisiología animal en los que se evocaban contracciones musculares o secreciones glandulares mediante estimulación eléctrica controlada. Fue cuestión de tiempo el que se observaran los mismos efectos, o su bloqueo, mediante la administración de alcaloides naturales y otras sustancias químicas sintéticas. El desarrollo de la instrumentación necesaria, incluyendo estimuladores, osciloscopios y polígrafos, fue fundamental para el progreso de la fisiología y la farmacología. La concesión del Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1991 a ERWIN NEHER y BERT SAKMANN, de forma conjunta, *por sus descubrimientos relativos a la función de canales iónicos individuales en células* supuso un reconocimiento a la sinergia entre la biofísica y la biología celular, que nos ha llevado a una mejor comprensión de ciertas enfermedades (*canalopatías*) y ha proporcionado una herramienta (la amperometría en parche, o *patch clamp*) fundamental para el estudio de muchos fármacos. Otras metodologías biofísicas que resultan clave en las modernas plataformas de descubrimiento de fármacos son la espectroscopía de resonancia de plasmones superficiales – SPR, la calorimetría de titulación isotérmica – ITC, la espectrometría de masas tras ionización por electrospray – ESI-MS y la calorimetría diferencial de barrido – DSC. Los notables incrementos en velocidad, sensibilidad y aplicabilidad de las medidas han hecho posible una mejor comprensión de las uniones fármaco-receptor, en términos no solo de las afinidades clásicas, derivadas del cálculo de los valores de K_D , sino también de las elusivas constantes cinéticas de velocidad de asociación (k_{on}) y velocidad de disociación (k_{off}). Más aún, han facilitado el estudio de los componentes entálpicos y entrópicos de la unión, que no siempre se pueden entender en su totalidad, especialmente a la vista de las frecuentes compensaciones entre ambos. Esta información mecanística y termodinámica de alta resolución ha permitido comprobar que numerosos fármacos de última generación presentan tiempos de residencia particularmente prolongados y también que pequeñas diferencias en la composición de fármacos estrechamente emparentados pueden tener un efecto más grande del

El desarrollo de instrumentación fue fundamental para el progreso de la fisiología y la farmacología

anticipado sobre la cinética y la energética de la unión. Paralelamente, hemos asistido a una proliferación de técnicas de miniaturización, automatización y robotización que han hecho posible la realización rutinaria de cribados farmacológicos de altas prestaciones – HTS y uHTS en formatos de placas de 96, 384 ó 1536 micropocillos. Mediante su empleo, hoy en día es posible evaluar centenares o miles de moléculas de forma simultánea y en breves plazos de tiempo, especialmente en las empresas farmacéuticas.

Desde el punto de vista estructural, lo que ha progresado de forma casi inimaginable con relación a épocas pasadas es el conocimiento extraordinariamente detallado de los componentes moleculares de los seres vivos y su compleja organización y regulación. Con técnicas biofísicas, como la cristalografía de rayos X, la espectroscopía de RMN y la criomicroscopía electrónica, somos capaces de resolver las estructuras tridimensionales de muchas dianas farmacológicas con detalle atómico y apreciar de forma visual los huecos o espacios donde se unen las moléculas activas, ya sean sitios ortostéricos o alostéricos. En la actualidad podemos visualizar ensamblados macromoleculares que antes eran impensables (ribosomas bacterianos y eucarióticos completos fabricando cadenas polipeptídicas, polimerasas de ADN o ARN trabajando sobre sus plantillas de ácidos nucleicos y bloqueadas por lesiones o fármacos, complejos de proteínas reparadoras de ADN, etc). El uso extendido de estas metodologías ha dado lugar a una auténtica revolución en muchas áreas de la biología porque, junto con otras técnicas que utilizan moléculas fluorescentes, están permitiendo ver lo que antes era invisible al ojo humano y modelar de forma precisa estructuras biológicas muy sofisticadas, como son las vesículas intracelulares que contienen los neurotransmisores, los botones sinápticos de las neuronas o las partículas víricas.

En relación con la identificación de nuevas dianas farmacológicas, la aplicación de un número creciente de herramientas bioinformáticas, genéticas y proteómicas proporciona nuevos conocimientos de forma constante, no solo sobre el ser humano sino también sobre organismos patógenos. Esta información se puede convertir en estructuras atómicas con la ayuda de herramientas de modelado molecular y simulación, que han adquirido una madurez considerable en las últimas décadas y permiten profundizar en los fenómenos de reconocimiento molecular. Progresos constantes en el desarrollo de los campos de fuerzas, los algoritmos de dinámica molecular, los métodos híbridos QM/MM (que permiten tratar una parte del sistema mediante química cuántica – QM mientras el resto del sistema se

La información que proporcionan estudios bioinformáticos, genéticos y proteómicos se puede convertir en estructuras atómicas con la ayuda de herramientas de modelado molecular y simulación

simula mediante mecánica molecular – MM), así como en la computación distribuida y la implementación de códigos sobre procesadores gráficos – GPU han supuesto una confianza aumentada en estos métodos estrictamente teóricos y una aceleración masiva de los cálculos que permite alcanzar una escala de tiempos cada vez más próxima a la de los

experimentos reales. Simultáneamente, la disponibilidad de colecciones enormes de moléculas (quimiotecas) y fragmentos moleculares hacen asequible a muchos investigadores la exploración, mediante algoritmos de acoplamiento (docking) automatizado, de posibles modos de unión a dianas seleccionadas. De este modo, el cribado virtual (o in silico) se puede utilizar para identificar y priorizar listas de moléculas candidatas para su posterior estudio experimental, y también para generar ideas que conduzcan al diseño de nuevas entidades químicas con potencial farmacológico.

En resumen, el panorama actual de la biofísica es muy esperanzador, especialmente para las generaciones más jóvenes, que disponen de una plétora de metodologías experimentales y teóricas, con una sólida base fisicoquímica, aplicables al estudio de las funciones de los seres vivos y con un potencial enorme en biomedicina. Los nuevos descubrimientos siempre generan nuevos interrogantes, por lo que me atrevo a vaticinar que no les quedará tiempo para el aburrimiento y que encontrarán su trabajo sumamente gratificante. No obstante, sería deseable que la educación de los futuros universitarios siguiera las recomendaciones de mi admirado EDWARD O. WILSON en su magnífico libro *Consilience: The unity of knowledge* y que las autoridades académicas reflexionaran seriamente sobre el manifiesto *La utilidad de lo inútil*, del profesor italiano NUCCIO ORDINE.

FEDERICO GAGO

Farmamol Lab, Departamento de Ciencias Biomédicas,
Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Spain).

E-mail: federico.gago@uah.es

EDITORS

Jesús Salgado
Jorge Alegre-Cebollada
Xavier Daura
Teresa Giráldez

ISSN 2445-4311

CONTACT

SBE - Sociedad de Biofísica de España
Secretaría SBE, IQFR-CSIC,
C/Serrano 119, 28006 Madrid
Email: sbe_secretaria@sbe.es
WEB: <http://www.sbe.es>

SPONSORS



Biofísica: Biophysics Magazine by SBE - Sociedad de Biofísica de España.

Design based on a Theme by Alx. Powered by WordPress. PDF export using wkhtmltopdf.