



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
DISEÑO DE FÁRMACOS BASADO EN LA
ESTRUCTURA**

Autor: GUILLERMO ALBALADEJO AGUDELO

Tutor: MERCEDES VILLACAMPA SANZ

Convocatoria: JULIO

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
4. INTRODUCCIÓN.....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
6. EJEMPLOS REPRESENTATIVOS.....	15
7. CONCLUSIÓN.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

El diseño de fármacos basado en la estructura es un enfoque racional del proceso del descubrimiento de un fármaco que se puede aplicar en las primeras etapas de la investigación.

Se basa fundamentalmente en el conocimiento de las estructuras tridimensionales de las dianas terapéuticas sobre las que queremos actuar, bien inhibiéndolas o bien aumentando su actividad. Este conocimiento de las estructuras 3D nos permitirá saber cuál es el centro activo o el lugar de unión del ligando de nuestra diana, y podremos crear una biblioteca de compuestos en base a esta idea que podrán ser potenciales candidatos a fármaco tras superar las siguientes fases del proceso.

Los programas de docking juegan un papel muy importante en la elaboración de la lista de posibles compuestos, diseñando un sistema de puntuaciones en base a la afinidad que presentan los candidatos por el centro activo en cuestión. Solo en la pasada década se ha evidenciado un incremento hasta tres veces superior del número de programas y herramientas disponibles online para el diseño de fármacos.

OBJETIVOS

- Explicar el enfoque que ofrece el diseño de fármacos basado en la estructura, enmarcándolo dentro del proceso del diseño de fármacos convencional.
- Hacer una comparativa en las ventajas y desventajas que ofrece este enfoque en el descubrimiento de compuestos candidatos con cierta actividad sobre una diana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica previa mediante la selección de artículos científicos relacionados con el diseño de fármacos basado en la estructura, los programas de modelización molecular, el proceso de screening virtual basado en la estructura y el acoplamiento molecular asistido por ordenador o docking.

También se recogió información de libros del ámbito de la Química Farmacéutica que destacaran en su contenido las distintas fases del proceso del diseño de fármacos. En estos libros se mencionan ejemplos prácticos de la aplicación del diseño basado en la estructura en las distintas fases del proceso del descubrimiento de fármacos y que se citan en el apartado de ‘ejemplos representativos’.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo el descubrimiento de fármacos ha sido un ejercicio de “ensayo y error” basado en el screening de compuestos naturales y de síntesis. Los primeros prototipos o cabezas de serie obtenidos fueron como consecuencia del estudio de la actividad biológica de productos del metabolismo secundario de organismos vivos, del descubrimiento accidental de una nueva actividad o de efectos inesperados en la aplicación terapéutica en ensayos biológicos.

Ello necesariamente imponía una seria limitación en la diversidad de compuestos que podía ser explorada dentro del universo químico. Por ello, el resultado final dependía enormemente de la elección de los compuestos ensayados y que, por otra parte, no existía la posibilidad de probar el sinfín de condiciones experimentales que puede necesitar una reacción específicamente para llevarse a cabo.

Estas limitaciones han sido anuladas gracias al desarrollo de la química combinatoria, así como los sistemas robotizados capaces de efectuar un ensayo biológico a escala masiva en un corto período de tiempo. En los últimos años, el diseño de fármacos se ha beneficiado del desarrollo de la química computacional, instaurándose el uso de bibliotecas virtuales de compuestos que permiten hacer un barrido casi instantáneo de enormes cantidades de moléculas diferentes que comparten características estructurales comunes o que tienen similitud terapéutica.

En la práctica, a partir de un modelo hipotético acerca del mecanismo de acción frente a una diana determinada (Figura 2), la química computacional permite identificar y optimizar compuestos de elevada afinidad como potenciales candidatos a fármacos frente a dicha diana. Estos compuestos pueden servir de referencia para una posterior optimización del ligando, quitando o añadiendo residuos a nuestro candidato para mejorar propiedades como la biodisponibilidad o para modular la bioactivación del compuesto en el organismo.

El esquema convencional del proceso de descubrimiento de un fármaco sigue esta estructura:

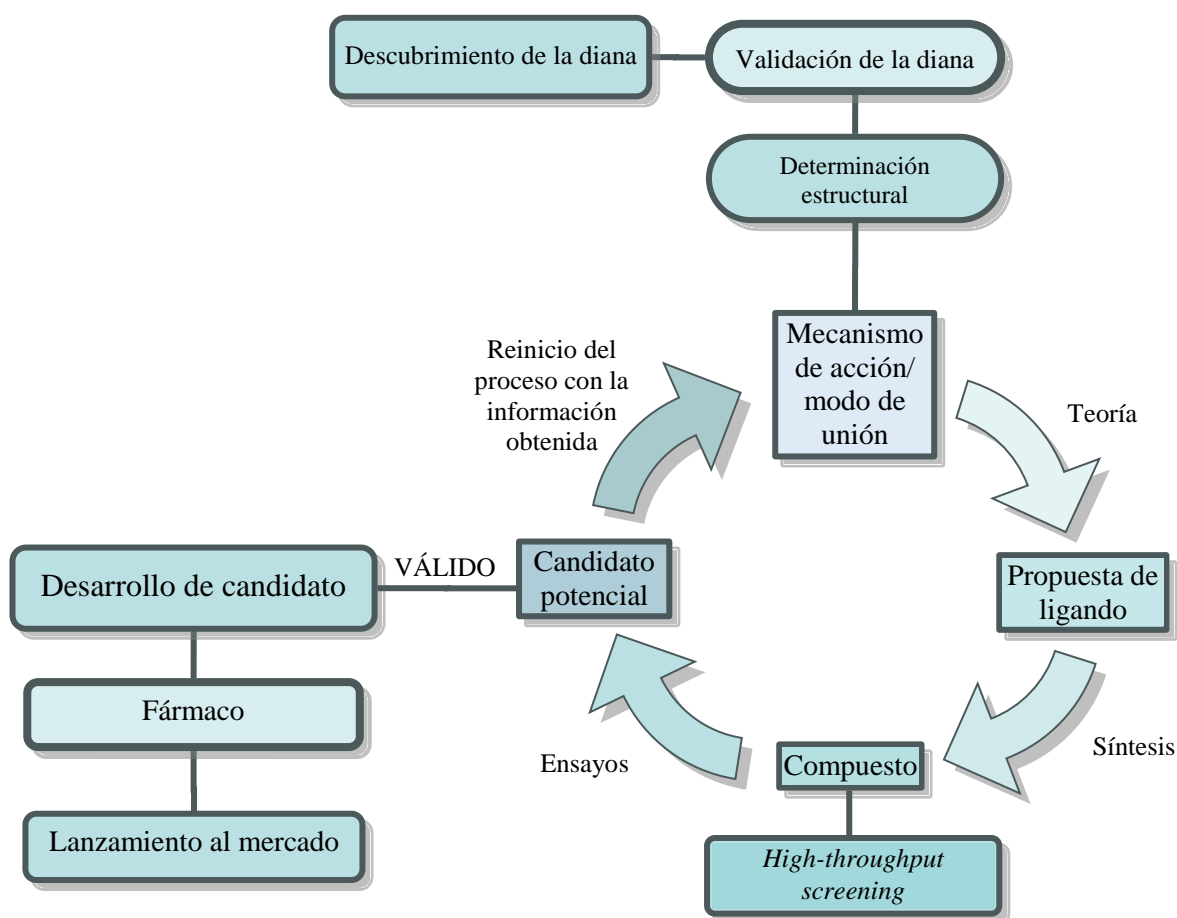


Figura 1

Las nuevas técnicas de síntesis combinatoria y los métodos de cribado al azar de alto rendimiento (*High-throughput screening* o HTS) han acelerado el proceso de descubrimiento de fármacos de manera exponencial, pero siguen siendo un proceso que consume gran cantidad de tiempo y materiales. El 'cribado virtual' o 'cribado *in silico*' (también llamado vHTS) es una alternativa más novedosa que permite predecir la afinidad de bibliotecas virtuales de compuestos sobre una determinada diana empleando menos recursos.

Más recientemente, la química computacional se ha extendido al diseño de compuestos que presenten no sólo una elevada afinidad por su receptor, sino también una optimización de sus propiedades farmacocinéticas (ADMET), que aseguran un balance más óptimo en la absorción, distribución y metabolismo del fármaco, junto a su excreción y toxicidad.

El escenario actual de la química computacional en el diseño de fármacos (*Computer Assisted Drug Design* o CADD) está limitado principalmente por la disponibilidad de información acerca de la estructura tridimensional de la diana terapéutica. Una gran variedad de fármacos que hoy en día ya están comercializados fueron creados mediante técnicas de diseño y modelización molecular computacional, utilizando la información estructural de dichas dianas como referencia.

En ausencia de esta información, la aproximación racional al diseño de fármacos debe llevarse a cabo mediante técnicas basadas en el ligando. La premisa fundamental de estos métodos es que una propiedad macroscópica como la afinidad entre ligando y receptor está asociada en último término a la naturaleza, distribución espacial y características químicas presentes en la estructura molecular del ligando, que deben maximizar la complementariedad con los residuos que definen el centro de unión del receptor. Por ello, el objetivo principal consiste en establecer una hipótesis de farmacóforo en base a la comparación entre las diferencias de actividad biológica para una serie de compuestos que actúan sobre la misma diana y las diferencias estructurales entre dichos ligandos.

Estas dianas son, generalmente, enzimas o receptores proteicos de nuestro organismo que han sido aislados y cristalizados para conocer su estructura tridimensional mediante cristalografía de rayos X o mediante espectroscopía de RMN. Las proteínas de membrana son, por ejemplo, un tipo de proteína que no pueden ser cristalizadas fácilmente, entre otras, y es por eso que se construyen modelos de homología para predecir su estructura.

La disponibilidad de las estructuras del complejo ligando-receptor es extremadamente útil, pues nos proporciona información detallada acerca de las interacciones específicas que guían el reconocimiento y la unión del ligando. De forma general, si no se cristaliza junto a su ligando natural (agonista o antagonista), es difícil averiguar cuál es el centro activo del enzima o el lugar de unión al receptor.

Además, conocer la estructura 3D de una proteína nos permite explorar el efecto sobre la afinidad de unión que se produce al modificar nuestro ligando, lo cual es de especial relevancia en la fase de optimización del compuesto líder (*lead optimization*).

El diseño de fármacos basado en estructura (*Structure-Based Drug Design* o SBDD) es un enfoque racional del proceso del descubrimiento de nuevos fármacos que puede aplicarse paralelamente en las primeras fases de investigación, como, por ejemplo, en la etapa de identificación del ‘hit’ (*hit identification*), correspondiente a la fase inicial y que conlleva la identificación de una lista de compuestos químicos, conocidos como "hits", que, idealmente, presentan cierto grado de potencia y especificidad sobre nuestro objetivo terapéutico.

Estos compuestos o ‘hits’ van a dar lugar a los denominados ‘cabezas de serie’ o ‘leads’ (en la etapa de *hit-to-lead* o *lead finding*), que son moléculas líder con actividad biológica conocida y que pueden servir de punto de partida para una posterior modificación estructural en la etapa de optimización del ‘lead’ (*lead optimization*) y así obtener nuevos compuestos con mayor actividad y mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

La posibilidad de identificar ‘hits’ está íntimamente asociada al desarrollo de técnicas de ‘docking’, que permiten llevar a cabo el filtrado (screening) virtual de librerías de compuestos con la finalidad de seleccionar aquellos ligandos capaces de posicionarse de forma óptima en el centro de unión, así como de poder establecer una puntuación o ‘score’ para determinar su potencial afinidad.

Los programas de docking son variados y se consideran hoy en día fundamentales en el proceso del diseño de nuevos fármacos. Cada programa utiliza distintas variables o algoritmos para predecir una situación ideal para cada tipo de ligando y diana. No todos los programas sirven para un mismo grupo de compuestos, a la vez que no todos los compuestos servirían con un mismo programa de docking.

El esquema general (Figura 1) a seguir en la fase de investigación del descubrimiento de un fármaco aplicando el enfoque del SBDD sería el siguiente:

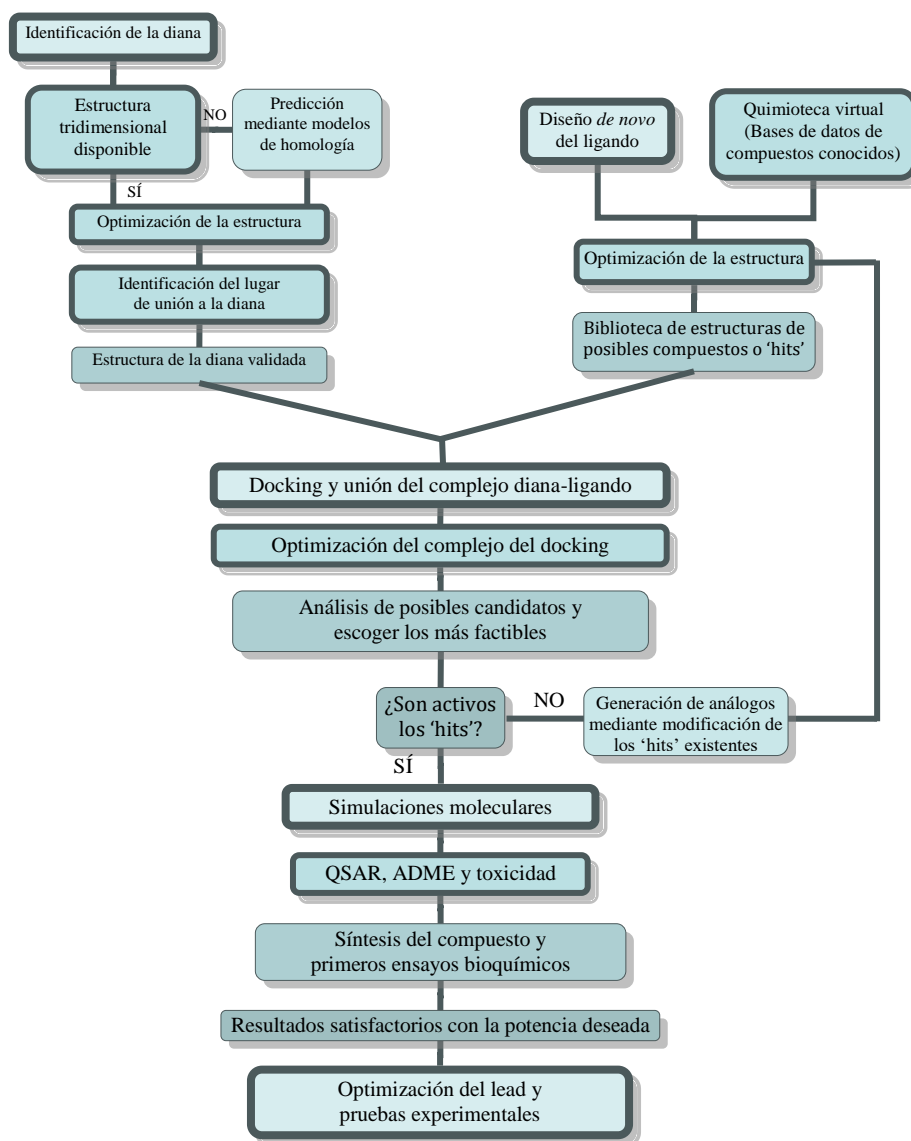


Figura 2

La perspectiva que ofrece el SBDD nos va a ayudar a reducir el número de posibles ligandos para una diana, además de acortar el tiempo, la cantidad de trabajo realizado y los costes del proceso que habitualmente precisa el diseño de fármacos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El proceso del SBDD tiene por norma empezar con la identificación y validación de la estructura tridimensional de una diana terapéutica, que puede ser el centro activo de una enzima o el lugar de unión del ligando a un receptor. El primer paso es comprobar en las bases de datos (p. ej., *Protein Data Bank* o PDB) si la estructura cristalográfica de la proteína está en el dominio público.

Si no hay precedentes de la estructura tridimensional de dicha diana, la validación se tendrá que realizar utilizando predicciones con modelos de otras proteínas que sí son conocidas y que guardan similitud estructural con nuestra diana (es el diseño por homología).

Existen numerosos programas de predicción de la estructura 3D de una proteína que, mediante el proceso de homología, nos darán una estructura proteica semejante a la que queremos validar. Algunos de los programas más usados son, por ejemplo, Discovery Studio (de Accelrys), Prime Module (de Schrödinger) o Advanced Protein Model (de Sybyl).

Una vez predicha la estructura de nuestra diana hay que realizar algunas pruebas esteroquímicas para validar que la proteína cumple nuestras expectativas. Se suele utilizar el método de Ramachandran: es un análisis gráfico que muestra los ángulos conformacionales que forman los aminoácidos de la cadena principal (una vez plegados según su estructura terciaria).

El siguiente paso en el SBDD es la identificación del lugar de unión del ligando. Si en el PDB existe nuestra diana cristalizada formando un complejo ligando-receptor, podremos determinar *in silico* el lugar de unión. Si no contamos con dicha información, existen programas de ordenador específicos que nos van a reconocer (gracias a la estructura 3D de la proteína) dónde está su centro activo y cuales son los residuos que interactúan con el ligando. Algunos de estos programas son Ligsite_{csp}, Qsite finder o CASTp.

Una vez definida la estructura de la diana y el lugar de unión del ligando pasamos a la fase de la identificación del ‘hit’. En esta etapa se buscan nuevas estructuras químicas con cierta actividad en nuestra diana y que sirvan de fundamento para el desarrollo de nuevos compuestos.

El enfoque que nos da el SBDD en este apartado puede llevarse a cabo mediante dos métodos:

- El uso del ‘cribado virtual’ o vHTS, que sustituye al tradicional screening o HTS, sobre todo cuando se trata de realizar experimentos que requieren una enorme cantidad de espacio y de recursos. Está demostrado que el vHTS consigue tasas de aciertos hasta diez veces superiores que las técnicas de cribado empíricas cuando se compara el número de compuestos ensayados totales con el número de compuestos que se unen correctamente a una concentración específica.

Para llevar a cabo el vHTS, primero hay que buscar en quimiotecas virtuales todos los compuestos conocidos que presenten actividad en nuestra diana y guardarlos en una librería de posibles ligandos para un posterior análisis. Estas quimiotecas son en su mayoría de uso público y contienen millones de compuestos informatizados; algunos ejemplos son Pubchem, Drug Bank, SPRESI^{web}, Chem DB o ChemSpider, entre otros.

El cribado virtual se realiza mediante cálculos de docking y nos va a filtrar en tres categorías aquellos compuestos que sean más estables al interactuar con el centro de unión de la diana en función del score que tengan.

Estas categorías se diferencian en la especificidad que presenta el compuesto hacia su diana; que de menor a mayor serían: ‘general’ (compuestos válidos para un amplio grupo de proteínas), ‘enfocado’ (para un grupo concreto de proteínas relacionadas entre sí) y ‘dirigido’ (para una diana específica).

De los pocos inconvenientes que tiene el vHTS es que elabora una amplia lista de compuestos sin tener en cuenta factores como la tautomería o los estados de ionización en distintos medios.

- El diseño *de novo* de nuevos compuestos, utilizando la estructura tridimensional del centro activo o del lugar de unión del ligando para crear nuevas moléculas desde cero que encajen con los aminoácidos circundantes. Se pueden obtener innumerables librerías de compuestos por este método, no obstante posee ciertas carencias, como, por ejemplo, no tiene en cuenta si los compuestos creados tendrán propiedades farmacocinéticas aceptables o perfiles de seguridad admisibles. No obstante, sirve para crear nuestros ‘hits’, que pueden ser modificados en la etapa de optimización del ligando para superar estas limitaciones y crear compuestos aceptables por el organismo.

Si seguimos este método, lo primero que hay que hacer es identificar los residuos de nuestra proteína cristalizada que estén más próximos al lugar de unión y también las distintas interacciones que se originan con el ligando natural. Después podremos diseñar un compuesto que tenga el tamaño y la forma más adecuados para que se ajuste al centro activo y posea los grupos funcionales necesarios para interactuar con los residuos de la proteína.

Para diseñar este compuesto *de novo* podemos seguir dos vías:

1. Por vinculación de pequeños fragmentos moleculares que han sido colocados automáticamente en un primer lugar en las zonas que consideramos que tienen relación con la actividad biológica de nuestra diana. Estos fragmentos se terminan uniendo y forman una gran molécula que ocupa todo el centro activo de la enzima.
2. Por crecimiento de una molécula inicial que ubicamos en el centro activo del enzima y que vamos añadiendo cadenas y grupos funcionales que van encajando en dicho centro.

El primer método suele ser el elegido por los investigadores debido a que la estrategia de diseño del compuesto con fragmentos profundiza más en el blancos biológicos, abarcando los sitios de unión más discretos con cada pieza de un ligando que luego pueden ser útiles para su optimización.

Considerando que en la técnica por crecimiento un solo fragmento pequeño se coloca en el sitio activo de la diana y este fragmento crece complementariamente en el sitio de unión al receptor puede pasársenos por alto un bolsillo de unión que puede ser esencial en la modulación posterior, lo que resultaría en una biblioteca de compuestos químicos más específicos para el objetivo.

El nuevo ligando debería inicialmente tener una estructura que fuese flexible para permitir que cualquier alteración en la proteína consecuencia de la unión no alterara las predicciones que hemos realizado sobre la actividad. Si nuestro diseño de ligando basado en la estructura de la proteína es rígido puede no servir, debido a que conformacionalmente no se producen los cambios que la proteína realiza para ejercer su actividad enzimática.

Tampoco tiene en cuenta si la molécula que estamos formando es sintetizable, puesto que solo se considera el centro activo a la hora de diseñar un ligando. Aún con todo, los programas de diseño *de novo* han superado las expectativas y han permitido la creación de alguna molécula que ha demostrado ser eficaz, por ejemplo, en el diseño de inhibidores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa (PPIasa), implicada en el empaquetamiento de proteínas. Algunos de estos programas son LUDI, SPROUT, LEGEND o GROWN and SYNOPSIS.

Cuando ya hemos construido nuestra biblioteca de ‘hits’ o posibles compuestos con cierta actividad sobre la diana, pasamos a la fase del docking, en la que realizamos una selección de aquellos ligandos capaces de posicionarse de forma óptima en el centro de unión, así como de poder establecer una puntuación o ‘score’ para determinar su potencial afinidad por nuestra diana.

El proceso del docking a menudo se lleva a cabo en dos partes. La primera parte incluye la búsqueda efectiva del espacio conformacional a través de un mecanismo de “presentación” en el que el ligando se coloca dentro del receptor en diferentes orientaciones para facilitar la identificación del modo de unión real de las moléculas del ligando al centro activo. Para realizar este muestreo de diferentes conformaciones se utilizan diversos algoritmos que nos darán una puntuación basada en la energía libre que infiere cada unión conformacional distinta.

La segunda parte consiste en la clasificación de todas las conformaciones en función de la puntuación que obtienen. Dicha puntuación mide la predicción de la estanqueidad de la unión del ligando en diferentes orientaciones individuales con una función de energía física o empírica obtenida tras la optimización del complejo con el receptor.

En la práctica, el docking de ligandos se presenta como un reto importante para la química computacional, pues obliga a realizar una exploración exhaustiva del espacio conformacional que ocupa el ligando, así como discriminar entre los diferentes modos de unión que pueda adoptar, y finalmente estimar la afinidad de unión con el receptor. Por ejemplo, si queremos utilizar un algoritmo que permita una conformación más flexible de nuestra proteína podremos descubrir un bolsillo de unión nuevo que permita diseñar una molécula con una mayor interacción, aunque luego en la práctica la energía libre conformacional pueda ser alta y requiera condiciones ideales de unión al receptor que no son posibles en la realidad.

La eficacia de los resultados que nos ofrece el docking actualmente es limitada y ello cabe atribuirlo a diversos factores. Sin duda, uno de los aspectos más críticos es la dificultad de explorar de forma completa los cambios conformacionales que puedan ocurrir no sólo en el ligando, sino también en el receptor, tanto en las cadenas laterales de los residuos como en los cambios que afectan a la disposición del esqueleto peptídico.

Por otra parte, las funciones de puntuación deben ser capaces de incluir todos los factores que modulan la interacción entre ligando y receptor, manteniendo una expresión computacional que permita la exploración de miles de compuestos de forma eficiente, para lo cual suelen recurrir a expresiones empíricas ajustadas mediante una parametrización basada en complejos ligando-receptor conocidos. Aún así, no existe actualmente un algoritmo eficiente para determinar la afinidad de un grupo amplio de posibles ligandos ni para precisar el papel de las moléculas de agua estructurales del centro activo a la hora de mediar el reconocimiento entre ligando y receptor.

Ciertamente, en los últimos años se han producido avances importantes en la resolución de estas dificultades, como el uso de funciones de puntuación consenso, la re-evaluación *a posteriori* de las afinidades de ligandos o la exploración conformacional mediante dinámica molecular acelerada o metadinámica, en la que los átomos y moléculas de nuestro complejo ligando-receptor interactúan por un período de tiempo, permitiendo una visualización del movimiento que precedimos que harán las partículas una vez presentado el ligando a nuestra diana.

A pesar de dichos avances, no existe actualmente una respuesta unívoca a la pregunta acerca del mejor programa de docking. Cada programa tiene, además, su propio método de puntuar la afinidad de unión de las moléculas con la diana. De hecho, es conveniente y necesario dedicar cierto esfuerzo en determinar el grado de utilidad de diversos programas de docking a la diana objeto de interés, calibrando, por ejemplo, la capacidad de identificar el modo de unión de ligandos observado en estructuras resueltas de complejos ligando-receptor.

Cuando ya tenemos una lista más reducida de posibles ‘hits’ que encajan con cierta afinidad en el centro activo de la diana *in silico*, pasamos a la fase de búsqueda del cabeza de serie o ‘lead’, también denominada de *hit-to-lead* o *lead finding*.

Se realizan simulacros con los que pretendemos identificar compuestos cabezas de serie que, teniendo una actividad *in vitro* aceptable, también han mostrado cierta actividad en modelos *in vivo* y buen potencial en cuanto a ADME y seguridad. En esta fase es muy importante demostrar que existe una buena relación entre la estructura y la actividad dentro de la serie, identificar los puntos débiles y tener una estrategia para mejorarlos en la etapa de optimización del ‘lead’ o *lead optimization*.

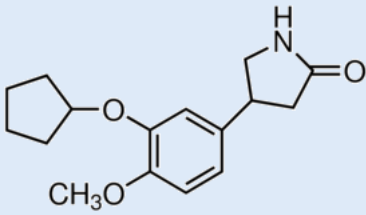
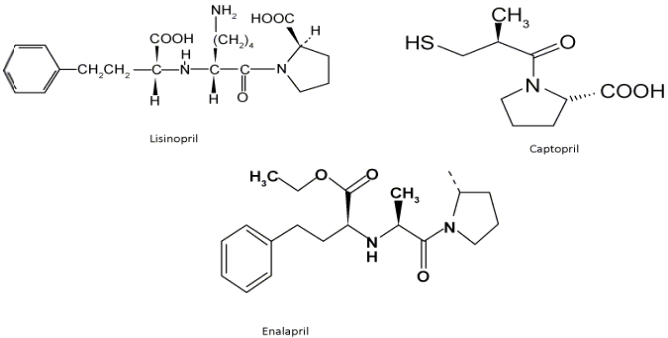
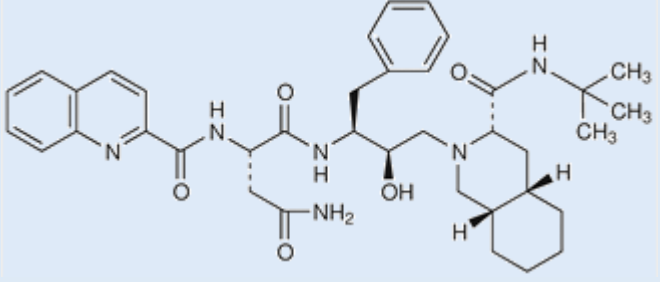
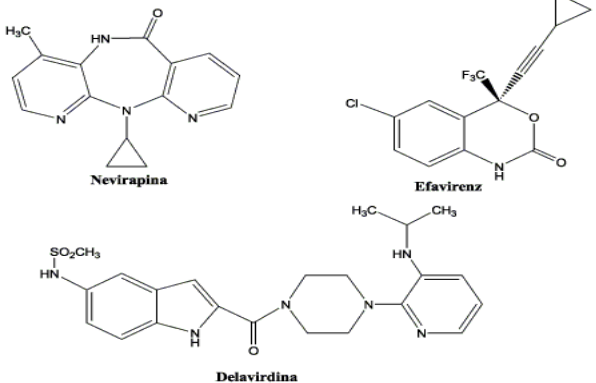
Aunque el enfoque del SBDD se aplica fundamentalmente en la etapa de identificación del ‘hit’, se espera que en un futuro se puedan adquirir conocimientos y técnicas que estén basados en la estructura de la diana y del ligando que ayuden en las siguientes fases del descubrimiento de fármacos.

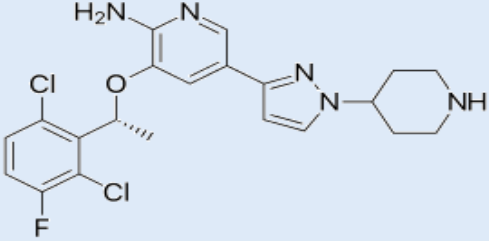
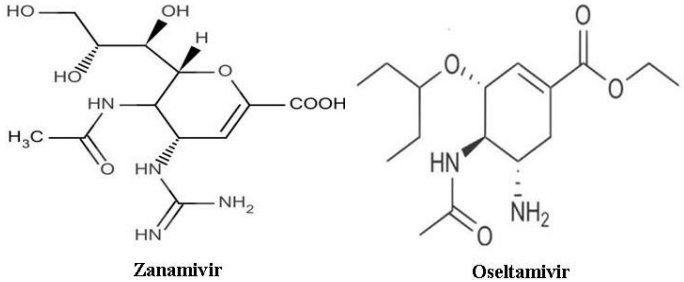
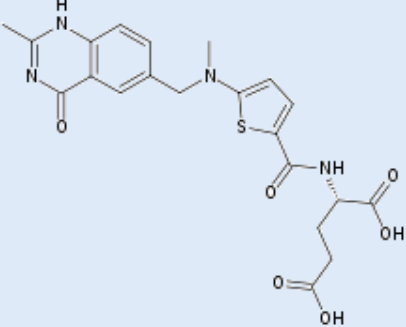
A modo de recapitulación, las ventajas y desventajas que ofrece el uso del SBDD para la identificación de los candidatos se resumen en la siguiente tabla:

Técnica empleada mediante SBDD	Ventajas	Desventajas
<p align="center">Cribado virtual, screening virtual o vHTS</p>	<p align="center">Permite filtrar millones de compuestos desde una base de datos para identificar potenciales 'hits' en menos tiempo y con menos recursos</p>	No se tiene en cuenta factores esenciales como la tautomería ni los diferentes estados de ionización
		Es difícil incluir las múltiples conformaciones que puede adoptar el complejo ligando-diana en un screening sin el material computacional necesario
		Al utilizar distintas bases de datos podemos redundar en compuestos químicos similares
<p align="center">Diseño <i>de novo</i> del ligando</p>	<p align="center">Permite crear ligandos mediante fragmentos de distintos grupos funcionales que encajen en lugares discretos del centro activo de la diana que de otro modo no sabríamos que existen</p>	El proceso de unión de los fragmentos y de síntesis de los ligandos formados puede resultar ser difícil o inviable
		No tiene en cuenta restricciones conformacionales de la diana
		No existen programas de diseño <i>de novo</i> que permitan flexibilizar la diana
<p align="center">Docking</p>	<p align="center">Incluye diversos programas de puntuación de la afinidad de un ligando por el lugar de unión utilizando distintos algoritmos que permiten flexibilidad en el complejo para predecir el modo de unión</p>	La elección del programa o del algoritmo a utilizar resulta complicado para cada tipo de ligando
		Las predicciones del cálculo de energía de unión entre el ligando y el receptor no son todavía del todo precisas

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS

Actualmente la perspectiva que nos da el SBDD es considerada indispensable en el descubrimiento de fármacos. Si podemos obtener la estructura tridimensional de una diana terapéutica podemos orientar la investigación hacia un modelo concreto de molécula. Algunos ejemplos de estas moléculas que han sido creadas mediante el diseño basado en la estructura son:

Fármaco	Mecanismo de acción	Aplicación terapéutica	Estructura molecular
Rolipram ⁽⁶⁾	Inhibidor de fosfodiesterasa-4.	Sin aplicación terapéutica por sus efectos adversos, aunque tiene propiedades antidepresoras y antiinflamatorias	
Captopril, Enalapril y Lisinopril ⁽⁴⁾	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Antihipertensivos: Tto. HTA, insuf. cardiaca sintomática e ICC	
Saquinavir ⁽⁴⁾	Peptidomimético inhibidor de la proteasa en VIH.	Antirretroviral: Tto. de adultos infectados por VIH-1, en combinación con ritonavir y otros antirretrovirales	
Efavirenz, Nevirapina y Delavirdina ⁽⁴⁾	Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH.	Antirretroviral: TTo. infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños ≥ 3 meses, asociado con otros antirretrovirales	

Fármaco	Mecanismo de acción	Aplicación terapéutica	Estructura molecular
Crizotinib ⁽⁴⁾	Inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa	Antineoplásico: Tto. de carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico	 <p>The structure shows a central pyridine ring substituted with an amino group (H₂N), a chlorine atom (Cl), and a 2,4-dichloro-5-fluorophenyl group. It is also linked to a 1H-imidazole ring, which is further connected to a piperidine ring.</p>
Zanamivir y Oseltamivir ⁽⁷⁾	Inhibidores de la neuraminidasa vírica en Influenzavirus.	Antiviral: Tto. de la gripe estacional (subtipo A y B del virus Influenza)	 <p>Two chemical structures are shown. On the left is Zanamivir, a cyclic neuraminidase inhibitor with multiple hydroxyl groups and a carboxylic acid group. On the right is Oseltamivir, a cyclic neuraminidase inhibitor with an amide group and a carboxylate group.</p>
Raltitrexed ⁽⁴⁾	Análogo de folato (anti-metabolito) inhibidor de timidilato sintetasa.	Antineoplásico: Tto. paliativo de cáncer colorrectal avanzado	 <p>The structure features a pyrimidopyrimidine ring system (a folate analog) connected via a methylene bridge to a thiazole ring. The thiazole ring is further substituted with a methyl group and a side chain containing a secondary amide and a carboxylic acid group.</p>

Estos ejemplos han empleado en algún momento del proceso del descubrimiento del fármaco una de las técnicas basadas en el SBDD descritas.

CONCLUSIÓN

El diseño de fármacos basado en la estructura ha demostrado ser una alternativa eficaz en el proceso de descubrimiento de nuevos principios activos que sean capaces de actuar sobre ciertas patologías del ser humano.

Es un proceso que exige la información estructural de millones de estructuras proteicas y un nivel computacional altísimo para poder obtener al final del proceso una única molécula que sea lo suficientemente eficaz y segura como para ser comercializada como fármaco. Requiere el uso de programas de cálculo de energías capaces de realizar cribados *in silico* de amplias bibliotecas de posibles candidatos a fármaco que deben ser colocadas en el interior de la estructura de nuestra diana para determinar potenciales afinidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pouplana R.; Barril X.; Luque F. J. Química computacional en diseño de fármacos. *LifeSciencesLab* **2009**; (003): 28-31.
2. Kalyaanamoorthy, S.; Chen, Y. P. Structure-based drug design to augment hit discovery. *Drug Discov. Today*; **2011** 9; 16(17–18): 831-839.
3. Vijayakrishnan R. Structure-based drug design and modern medicine. *J. Postgrad. Med.* **2009**; 55: 301-304
4. Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5ª Ed. Reino Unido: *Oxford University Press*; **2013**.
5. Gill N.S.; Mahajan A.; Arora R. A review on molecular docking. *Int. J. Recent. Adv. Pharm. Res.* **2014**; 4(2): 1-7.
6. Segarra V.; Crespo M.I.; Pujol F.; Beleta J.; Doménech T.; Miralpeix M. Phosphodiesterase inhibitory properties of losartan. Design and synthesis of new lead compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**; 8: 505-10.
7. von Itzstein M.; Wu WY.; Kok GB.; Pegg MS.; Dyason JC; Jin B; et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*; **1993**; 363: 418-23.