

LA QUÍMICA COMPUTACIONAL EN EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS

Computing Chemistry in new Drugs Discovery

Dra. D.^a Beatriz de PASCUAL; Teresa FERNÁNDEZ

Académica de Número de la Academia de Farmacia de Castilla y León

La química computacional nació con los primeros ordenadores, a mediados del siglo XX. Esta metodología aplica los conceptos de la mecánica cuántica para caracterizar moléculas pequeñas. El primer paso para poder utilizar la química computacional en el estudio de sistemas más complejos, como los procesos biológicos y por tanto al proceso de descubrimiento de fármacos, vino a través de una simplificación. Nació así la mecánica molecular a finales de los años setenta. La mecánica molecular o mecánica clásica se basa en las leyes de Newton y utiliza un modelo simplificado de las moléculas.

La utilización de ordenadores constituye una de las herramientas de más reciente incorporación en los procesos de descubrimiento de fármacos y se ha convertido en uno de los avances más cruciales para la química del siglo XXI.

La apropiada combinación y aplicación iterativa de métodos de química

computacional, síntesis orgánica y evaluación biológica, ha proporcionado un gran número de prototipos interesantes y candidatos a fármacos.

Se presentan en este discurso resultados de trabajos realizados en nuestro grupo de investigación, en los que se han utilizado diferentes métodos de modelado molecular para el diseño y optimización de moduladores de la actividad de varias dianas farmacológicas, como las metaloproteasas de la matriz o CK2. Se presentan también resultados más recientes de una aproximación alternativa, el diseño de moduladores multidiana.

Las metaloproteasas de la matriz (MMPs), también denominadas matrixinas, son una familia de enzimas dependientes de Zn. Las MMPs median la ruptura del tejido conectivo y por ello constituyen dianas de inhibidores terapéuticos en numerosas enfermedades inflamatorias, malignas y degenerativas.

CK2 es una serina/treonina quinasa constitutivamente activa que es esencial para la viabilidad celular. Sus propiedades proliferativas y antiapoptóticas crean un ambiente celular favorable para el mantenimiento y progresión tumorales y por tanto constituye una diana interesante para el tratamiento del cáncer.

La estrategia tradicional de diseño de fármacos basada en una única diana tiene serias dificultades para desarrollar nuevas terapias para enfermedades multi-genéticas muy complejas,

como por ejemplo el cáncer. El uso de combinaciones de varios agentes anticancerosos incidiendo en diferentes mecanismos ha sido un tratamiento estándar para evitar los problemas de resistencias. Sin embargo, una aproximación alternativa es el diseño de moduladores multi-diana, dirigidos a diversos mecanismos patológicos. Este es el enfoque que hemos elegido para uno de nuestros proyectos. Pretendemos diseñar nuevos agentes duales basados en la inhibición de dos enzimas implicadas en el desarrollo y progresión de procesos tumorales: CK2 y HDAC.