

■ Laura Delgado-Soler y Jaime Rubio-Martínez.  
Dept. de Química Física, Universitat de Barcelona (UB),  
Institut de Recerca en Química Teòrica i Computacional  
(IQTCUB) . Martí i Franqués 1, y Xarxa de Referència en  
Química Teòrica i Computacional (XRQTC)

Si se conoce la base biológica de un proceso patológico a nivel molecular y se pueden identificar las moléculas implicadas en el mismo así como su interacción con otras rutas metabólicas, es **posible encontrar un punto sobre el cual se pueda intervenir** para modificar el curso del proceso.

## Quimiogenómica: una nueva aproximación al diseño de fármacos

El descubrimiento y utilización de sustancias con fines curativos ha sido uno de los objetivos perseguidos por ser humano desde el inicio de su existencia, siendo la naturaleza su principal fuente de estas sustancias durante siglos. Gracias a los avances en las técnicas de separación, se logró aislar los principios activos de sus fuentes naturales y así identificar aquellos compuestos responsables de su actividad farmacológica. Por este motivo, la mayoría de fármacos que se encuentran hoy en día en el mercado son compuestos de origen natural modificados con el fin de obtener moléculas más potentes y menos tóxicas que las originales.

Gran parte de la actividad científica actual se dirige a cubrir esta necesidad social condicionada, además, por la obligación moral y legal de que surjan moléculas cada vez más efectivas y seguras. Esto requiere, por un lado, identificar o diseñar moléculas biológicamente activas y, por otro, desarrollar estas moléculas con el fin de incrementar su especificidad y reducir los efectos secundarios que puedan presentar<sup>(1)</sup>. Durante el último siglo, los avances científicos y tecnológicos han permitido dar un nuevo enfoque al diseño de fármacos para cumplir así con las exigencias del mercado farmacéutico.

### Diseño racional de fármacos: estrategia clásica vs. aproximación quimiogenómica

Si se conoce la base biológica de un proceso patológico a nivel molecular y se pueden identificar las moléculas implicadas en el mismo así como su interacción con otras rutas metabólicas, es posible encontrar un punto sobre el cual se pueda intervenir para modificar el curso del proceso<sup>(2)</sup>. Usualmente, ese punto resulta ser una proteína cuya función específica puede ser modulada mediante la unión a un compuesto químico y, por lo tanto, se convierte en una diana idó-

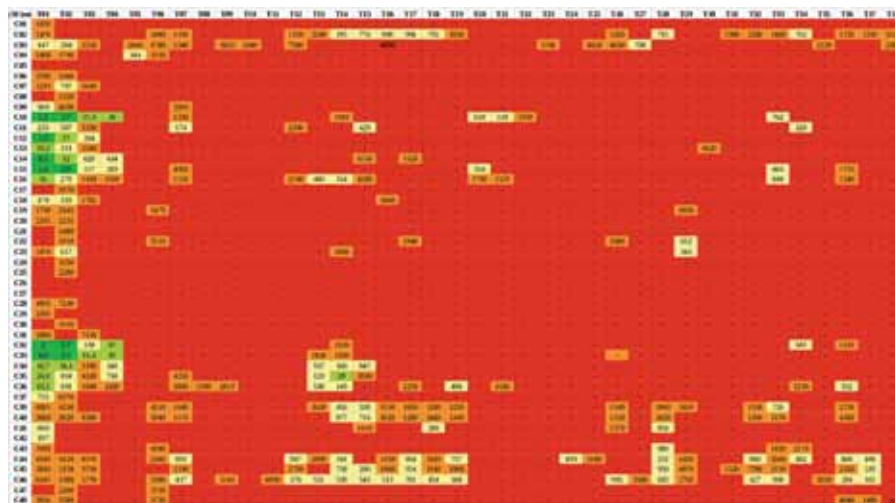


Figura 1 Matriz de interacción receptor-ligando, con los ligandos representados en filas y los receptores en columnas, donde los valores numéricos corresponden típicamente a las constantes de interacción. Generalmente, esta matriz está incompleta y la quimiogenómica predictiva trata de rellenar sus huecos mediante métodos in silico.

nea para el diseño de nuevos agentes terapéuticos capaces de modificar el progreso de la patología.

Clásicamente el diseño de fármacos se ha centrado en la identificación y optimización de ligandos para una única diana molecular. Sin embargo, son muchos los compuestos que son abandonados en etapas muy avanzadas del proceso de obtención de nuevos fármacos por los efectos adversos que presentan.

La reciente secuenciación del genoma humano<sup>(3-4)</sup> ha abierto un nuevo campo en el diseño de fármacos. La determinación de todos los genes que codifican para las proteínas humanas ha permitido estimar que con todos los fármacos existentes en el mercado tan sólo es posible regular una pequeña proporción de todas las posibles dianas terapéuticas (druggables) encontradas en el genoma humano. Además, cabe mencionar que la mayoría de fármacos son derivados de productos naturales, lo cual supone un

espacio químico muy reducido.

Todos estos hechos evidencian que tan sólo una mínima proporción del espacio químico sintetizable ha sido evaluada sobre una pequeña proporción de las dianas terapéuticas<sup>(5)</sup> y es por este motivo que el diseño racional de fármacos ha tomado un nuevo rumbo durante los últimos años. La quimiogenómica es una nueva aproximación interdisciplinar que, en un principio, trata de determinar todos los posibles compuestos capaces de interactuar con cualquier diana terapéutica<sup>(6)</sup>. Este nuevo enfoque convierte la búsqueda de nuevos fármacos en un proceso muy complejo y costoso que requiere la integración de conceptos de otras disciplinas como pueden ser la biología molecular, genética o bioinformática, para dar una respuesta global al problema.

### Quimiogenómica in silico

El objetivo de la quimiogenómica consiste en completar una matriz bidimensional,

donde las dianas se representan en columnas y los ligandos en fila, cuyos valores numéricos son usualmente constantes de enlace ( $K_i$  o  $IC_{50}$ ) o efectos funcionales ( $EC_{50}$ ). Puesto que generalmente los valores conocidos de esta matriz mediante técnicas experimentales son escasos, la quimiogenómica in silico debe de ser capaz de completar los huecos prediciendo su valor<sup>(6)</sup>.

Una herramienta fundamental en este campo es el tratamiento de la información biológica y estructural reportada. Es necesario disponer de información anotada es decir, información estructural, biológica y bibliográfica, sobre los ligandos y sobre sus receptores para llenar, lo mejor posible, la matriz de actividades y, a partir de ella, predecir nueva información mediante métodos teóricos<sup>(1,7)</sup>.

Para predecir las afinidades, la quimiogenómica se basa en el principio de similitud química<sup>(6,8)</sup> según el cual ligandos químicamente parecidos se unen a dianas terapéuticas similares; o equivalentemente, dianas terapéuticas que unen ligandos similares comparten un modo de unión equivalente. La principal cuestión radica, por lo tanto, en decidir qué medida de similitud debe de emplearse para comparar diferentes ligandos o diferentes dianas terapéuticas.

La similitud de ligandos y receptores puede definirse mediante diversos métodos pero todos ellos se basan en la asignación de una representación numérica a cada molécula, denominada conjunto de descriptores. Éstos deben de reflejar la información esencial del compuesto considerado que puede ser tanto estructural, como química o biológica. Una vez elegida la representación molecular, debe de establecerse una métrica, típicamente la distancia Euclídea o la similitud de Tanimoto, que permita cuantificar la similitud entre los vectores de descriptores asignados a un determinado par de moléculas.

Existen muchos tipos de descriptores y se clasifican usualmente en función de la dimensionalidad de las propiedades que incluyen<sup>(6,8,9)</sup>. Así pues, los descriptores pueden ser 1D, si hacen referencia a propiedades globales monodimensionales, 2D si se refieren a magnitudes bidimensionales, como la topología o conectividad de la mo-

lécula, y 3D cuando tienen en cuenta la estructura tridimensional.

### Descriptores para ligandos y receptores

Los descriptores empleados para las medidas de similitud son diferentes para ligandos y receptores. Los ligandos pueden estar representados con descriptores 1D (como pueden ser el peso molecular, carga, solubilidad,...) que suelen derivarse de la propia fórmula molecular y que permiten predecir propiedades farmacocinéticas como la absorción, distribución o metabolismo. Sin embargo, el tipo más utilizado para describir ligandos son los descriptores topológicos (2D) que incluyen comparación de fragmentos o motivos estructurales. A diferencia de los descriptores 3D, éstos no dependen de la conformación empleada y se elimina el problema de la flexibilidad del ligando a la hora de comparar estructuras. A pesar de ello, los descriptores 3D también son muy empleados, especialmente los farmacóforos o aquellos que describen la forma de la molécula o los campos generados por la misma<sup>(6)</sup>.

Los receptores se describen típicamente en base a su secuencia o estructura<sup>(6)</sup>. Así, es frecuente trabajar con descriptores 1D, haciendo referencia a la secuencia de la proteína, lo cual resulta prácticamente equivalente a realizar una clasificación por familias. Sin embargo, la secuencia puede variar enormemente incluso dentro de una misma familia de proteínas y el alineamiento

de las secuencias para su análisis no siempre es una tarea sencilla. En muchos casos se realiza una comparación de motivos de secuencia característicos de ciertas familias de proteínas, inserciones, deleciones, etc. Para realizar comparaciones estructurales de proteínas, resulta más útil emplear descriptores 2D que reflejan la estructura secundaria de la molécula: distribución de hélices alfa, láminas beta o random coils. No obstante, el principal condicionante de la función de una proteína es su estructura tridimensional, especialmente en el sitio activo, por lo que en estos casos los descriptores 3D son los más empleados. Generalmente, para simplificar el análisis, estos descriptores suelen representar únicamente el sitio activo de la proteína aunque esta aproximación puede ser un inconveniente en el caso de proteínas para las que se desconoce la posición de su centro activo o para aquellas que poseen múltiples sitios de unión.

desconoce la posición de su centro activo o para aquellas que poseen múltiples sitios de unión.

### Aproximación quimiogenómica basada en el ligando

Las aproximaciones in silico empleadas para asignar un perfil farmacológico global a un determinado compuesto tienen tres componentes básicos<sup>(6)</sup>. El primero de ellos es un grupo de moléculas de referencia que posean el perfil farmacológico que se desea estudiar. El segundo componente es una base de datos de compuestos en la cual se espera identificar nuevas moléculas con el mismo espectro de acción. Finalmente, resulta imprescindible que todas estas estructuras, tanto las de referencia como la base de datos, tengan asignados unos descriptores sobre los que calcular las medidas de similitud.

El screening virtual de ligandos se basa en que si la representación molecular es adecuada, cuando se tiene una molécula con similitud suficiente a otra de actividad conocida, ambas deben de presentar un espectro de acción parecido. Así pues, realizando una búsqueda de moléculas similares al grupo de referencia, deberíamos obtener compuestos con el perfil farmacológico deseado<sup>(7,10,11)</sup>.

### Aproximación quimiogenómica basada en el receptor

Controlar la selectividad de un compuesto

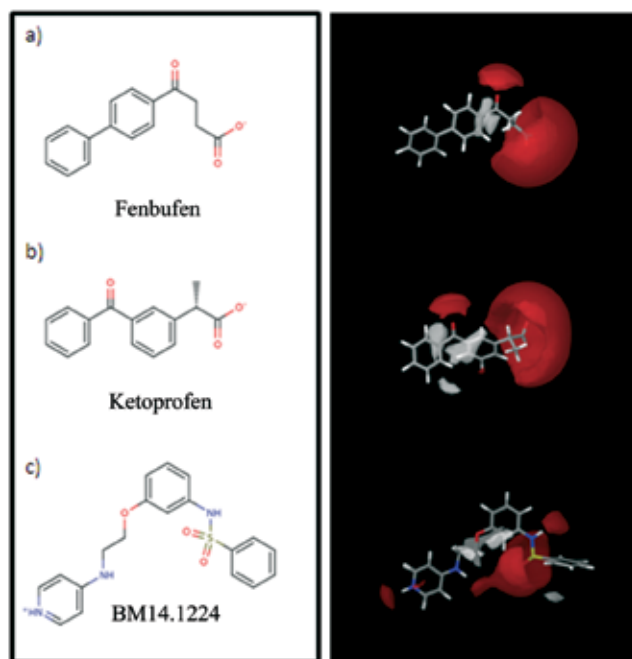


Figura 2 Representaciones moleculares 2D, a la izquierda, y campos de interacción hidrofílica (rojo) e hidrofóbica (blanco), a la derecha, para los compuestos a) fenbufen, b) ketoprofen y c) BM14.1224.

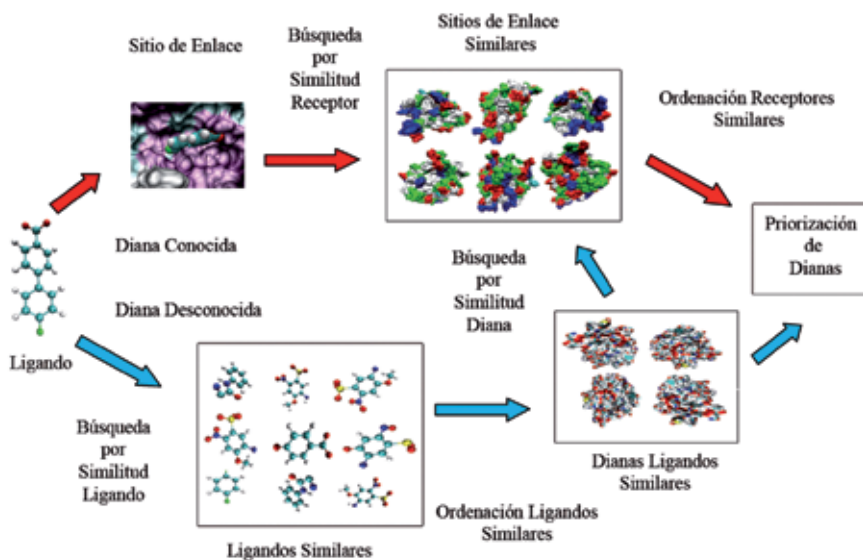


Figura 3 Esquema general del proceso de predicción de nuevos complejos receptor-ligando

dentro de una determinada familia de proteínas resulta especialmente importante en las primeras etapas del proceso de desarrollo de fármacos<sup>(6,12,13)</sup>. La conservación o variabilidad del centro activo de los miembros de una misma familia de proteínas puede ser una medida de la especificidad o permisividad del lugar de unión.

Existen dos estrategias para comparar receptores: las basadas en la secuencia de aminoácidos y las basadas en la estructura. A la práctica, se ha encontrado que son tan sólo unos pocos residuos, correspondientes al sitio activo, los que resultan importantes para la actividad de una proteína, lo que permite reducir el análisis comparativo a esta región de la proteína. Es de esperar, que dianas con centro activo equivalente, unan los mismos ligandos<sup>(12)</sup>.

El alineamiento múltiple de secuencia en una familia de proteínas es una tarea relativamente sencilla, pese a que en algunos casos pueden haber grandes diferencias dentro de una misma familia. Una vez alineadas las proteínas, se calcula una matriz de distancias en base a su identidad de secuencia y con ello se pueden establecer potenciales ligandos. Si se busca la especificidad de un ligando, deberán considerarse en las medidas de similitud aquellos residuos que confieran la selectividad deseada, mientras que si se desea permisividad en la unión, tan sólo será necesario incluir las regiones más conservadas.

Las mismas estrategias pueden ser aplicadas a la estructura tridimensional del receptor o, si se desea, tan sólo al centro activo. Sin embargo, este tipo de análisis se restrin-

ge a aquellas proteínas cuya estructura cristalográfica ha sido resuelta y tan sólo permite comparar familias de proteínas con un centro activo muy conservado. La mayoría de métodos se basan en alinear la estructura tridimensional de las proteínas y comparar los posibles puntos de interacción del centro activo (mapas de interacción, puntos farmacofóricos, distribución de átomos, etc.).

Este tipo de análisis permite, entre otras aplicaciones, la clasificación y análisis funcional de los sitios de unión, es decir, determinar cuáles son aquellas interacciones o residuos indispensables para una determinada función. Además permite la búsqueda de nuevos ligandos activos y con esto vislumbrar posibles efectos secundarios de un determinado ligando por unión a otros receptores similares.

### Predicción de nuevos complejos receptor-ligando

Para llevar a cabo esta aproximación, es necesario disponer de una base de datos de complejos receptor-ligando anotada con sus actividades correspondientes. Sobre ésta se calculan descriptores equivalentes para definir el ligando y el receptor y se realiza una búsqueda por similitud con bases de datos tanto de ligandos como de receptores<sup>(6)</sup>. Es posible sugerir nuevos complejos a partir de ligandos y receptores similares a los de partida.

Si los ligandos ocupan en todos los complejos centros activos equivalentes, se pueden encontrar nuevos complejos con una interacción ligando-receptor similar a la de referencia. Además, es posible ponderar la

contribución a la afinidad de ciertos motivos de ligando o receptor y realizar así un análisis QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) para predecir la afinidad de los nuevos complejos. Otra posible opción sería clusterizar los patrones de interacción y diferenciar distintos modos de unión posibles, e incluso, vincularlos a una determinada función<sup>(13-15)</sup>.

### Nuevas perspectivas quimiogenómicas

En la era post-genómica, las aproximaciones al diseño de fármacos basadas en una única diana terapéutica están dejando paso, lenta pero inexorablemente, a una aproximación quimiogenómica. Se ha tomado consciencia de que, en la actualidad, tan sólo una pequeña proporción del proteoma humano ha sido analizada y por tanto, considerar las dianas terapéuticas como entidades aisladas que no interactúan entre sí, tiene un sentido limitado.

Una visión quimiogenómica abre nuevas perspectivas en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos. Por un lado, permite prever interacciones no esperadas entre receptores y fármacos<sup>(11,16)</sup>. Así, se pueden predecir los efectos secundarios de un compuesto y reducir el número de compuestos que entran en la fase de desarrollo, que posteriormente podrían fallar por efectos no deseados. Por otro lado, es posible establecer potenciales interacciones para dianas o ligandos en base a su similitud con otros complejos conocidos aparentemente no vinculados entre sí. Además, el estudio global de un perfil farmacológico, permite identificar los motivos esenciales que aportan una determinada funcionalidad a un receptor o ligando y con ello una mejor comprensión de los procesos que tienen lugar.

### Referencias

- Jónsdóttir, S.; Ósk, J.; Flemming S.; Brunak, S. *Bioinformatics*, 2005, 21, 2145.
- Yang, Y.; Adeltstein, S. J.; Kassis, A. I. *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 147.
- Venter, J. C. *Science*, 2001, 16, 1304.
- Lander, E. S. *Nature*, 2001, 409, 860.
- Clark, D. E.; Newton, C. G. *Drug Discovery Today*, 2004, 9, 492.
- Rognan, D. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152, 38.
- Bender, A. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2007, 10, 719.
- Klabunde, T. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152, 5.
- Pozzan, Alfonso. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 2099.
- Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152, 9.
- Jenkins, J. L.; Bender, A.; Davies, J.W. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2006, 3, 413.
- Mestres, J. J. *Chem. Inf. Model.*, 2006, 46, 2725.
- Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 152, 21.
- Singh, J. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 2006, 67, 5.
- Oloff, S. *J. Chem. Inf. Model.*, 2006, 46, 844.
- Nettles, J.H. *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 6802.