

# ¿Qué sabe Ud. acerca de... Cribado Virtual?

## What do you know about ... Virtual Screening?

QFB. Luz Karina Cuanalo Contreras, Dr. Saúl A. Merino Contreras, Dr. Thomas Scior  
Facultad de Ciencias Químicas, BUAP

A propósito del premio QFB Santiago Maza otorgado en 2010 por haber presentado el mejor trabajo libre en el área de Interdisciplinarias, titulado “Modelamiento de farmacóforos antivirales para cribado virtual de bancos de datos moleculares”.

### Preguntas

1. ¿Qué es Cribado Virtual (*Virtual Screening*)?
2. ¿En qué consiste el ciclo típico de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos?
3. ¿Qué es un fármaco candidato (*drug candidate*)?
4. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas del uso del Cribado Virtual en el proceso de búsqueda de nuevos fármacos candidatos en comparación con las técnicas experimentales usadas tradicionalmente?
5. ¿En qué consisten los filtros que se utilizan para llevar a cabo el Cribado Virtual en búsqueda de nuevos fármacos candidatos?
6. ¿Cuáles son las fuentes moleculares en las que se realiza la búsqueda de nuevos fármacos candidatos a través del Cribado Virtual?
7. ¿Existen casos exitosos de fármacos que han sido descubiertos a través de Cribado Virtual?

### Respuestas

1. El Cribado Virtual es un filtrado computacional (*in silico*) de moléculas sintéticamente accesibles depositadas en bases de datos para seleccionar potenciales candidatos de fármacos a partir de ellas. Conjunta varios métodos computacionales para la selección de los candidatos de fármacos, a través de diversos filtros, los cuales se aplican de forma secuencial en función del nivel de requerimientos computacionales que utiliza cada método y la complejidad de la información necesaria para ellos.<sup>1,2</sup> El objetivo es reducir el tamaño del espacio químico (variaciones teóricas estructurales), lo que permite enfocarse en candidatos de fármacos promisorios para su posterior optimización, de tal forma que se busca enriquecer grupos con moléculas que posean propiedades deseables (actividad, inocuidad) y eliminar compuestos con propiedades indeseables (inactivos, reactivos, tóxicos).<sup>3</sup>
2. El ciclo típico para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos consiste en los siguientes pasos sucesivos e iterativos: modelos *in silico* (búsqueda y/o diseño computacional de los candidatos a fármacos), síntesis orgánica de los candidatos y bioensayos (*in vitro* e *in vivo*).
3. Un fármaco candidato es aquella molécula que por sus características estructurales, fisicoquímicas, toxicológicas y de actividad, tiene potencial para convertirse en fármaco (drug-likeness). Lo anterior sucede una vez que aprueba cada una de las etapas del ciclo para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

- Las ventajas del uso del Cribado Virtual en comparación con las técnicas experimentales tradicionales radican principalmente en el ahorro de tiempo y dinero, pues permiten tener en cuenta un gran número de compuestos *in silico*, del orden de billones<sup>4</sup>. Se ha estimado que los métodos experimentales tienen un porcentaje de éxitos inferior a 1 por cada 10 000 compuestos sintetizados, al estar basados fundamentalmente en técnicas de ensayo y error,<sup>5</sup> mientras que la tasa de éxito del Cribado Virtual es de 100 a 1000 veces mayor<sup>6</sup>. Sin embargo, el Cribado Virtual presenta desventajas, fundamentalmente porque para llevarlo a cabo es necesario contar con información pre-existente de fármacos y/o receptores biomoleculares, además de que los resultados que arroja son altamente dependientes del diseño de los filtros y de la calidad y diversidad de las bases de datos a filtrar.
- Los filtros que se utilizan para llevar a cabo el Cribado Virtual se describen a continuación:

**Fórmulas condensadas 1D:** descriptores basados en el tipo de átomos, seleccionan las moléculas que poseen estructura y propiedades de fármaco en cuanto a los grupos funcionales que presentan y a sus propiedades físicas y químicas (*drug-likeness*). Así como propiedades farmacocinéticas de tipo ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Eliminación y Toxicidad) de interés.<sup>1,4</sup>

**Fingerprint 2D:** conjunto de características derivadas de la estructura bidimensional de la molécula (conectividad), que sirven como un subrogado molecular para comparar la similitud entre compuestos. Se utilizan para seleccionar compuestos focalizados hacia un tipo de estructura concreta necesaria para la interacción con el blanco biomolecular de estudio.<sup>1,4</sup>

**Farmacóforo 3D:** conjunto de características estructurales, estéricas y electrónicas 3D en un ligando que están relacionadas con el reconocimiento del mismo al sitio activo del receptor y a su actividad biológica. La construcción de un modelo farmacofórico se basa en la identificación de algunas interacciones interatómicas que son responsables de la unión.<sup>4,7</sup>

**Docking 4D:** acoplamiento de pequeñas moléculas en un sitio de unión de una macromolécula, a través del conocimiento de las interacciones fundamentales.<sup>7</sup>

- La búsqueda de nuevos fármacos candidatos a través del Cribado Virtual (*VS*) se realiza en bases de datos moleculares (quimiotecas virtuales). Se presentan algunos ejemplos a continuación: *PubChem National Library of Medicine, Developmental Therapeutic Program, ChemBank, DrugBank, Chemical Entities of Biological Interest, World of Molecular Bioactivity, Binding Database, PDBbind, Mother of All Databases, Ligand-Protein Database, ChemMine, French National Chemical Library, ChemIDplus*.<sup>4</sup> La referencia número 4 contiene una amplia revisión de las bases de datos mencionadas anteriormente.
- Si existen casos exitosos de fármacos que han sido descubiertos a través de Cribado Virtual, como ejemplos, se han descubierto inhibidores de la anhidrasa carbónica para el tratamiento del Glaucoma<sup>2</sup>, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de proteínas del SARS, fármacos para el tratamiento de la Malaria, inhibidores del receptor  $\alpha_{1A}$  adrenérgico, inhibidores del receptor de dopamina D3, etc.<sup>8</sup>

## Referencias

- Pérez N. V. I. Tesis doctoral: Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de entrada del VIH. Diseño de nuevos compuestos anti-VIH. Universidad Ramón Llull. Barcelona, 2009.
- Klebe G., Grädler U., Grünenberg S., Krämer O., Gohlke H. 2000. Understanding Receptor-Ligand Interactions as a Prerequisite for Virtual Screening. En: Böhm H.J., Schneider G. (eds.), *Virtual Screening for Bioactive Molecules*. Ed. WILEY-VCH, Germany, vol. 10, pp. 207-222.
- Kapetanovic I.M., 2008. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chem Biol Interact.* 171(2):165-176.
- Scior T., Bernard P., Medina-Franco J.L., Maggiora G.M. Large Compound Databases for Structure-Activity Relationships Studies in Drug Discovery. 2007. *Mini Rev Med Chem.* 7(8):851-60.
- Sheridan R. P., Venkataraghavan R. 1987. New methods in computer-aided drug design. *Acc Chem Res.* 20(9):322-329.
- Shoichet B.K. Virtual screening of chemical libraries. 2004. *Nature.* 432(7019):862-865.
- Scior T., Lozano-Aponte J., Echevarría, D. CAMD y CADD: simulacros moleculares computacionales de fármacos. Parte 1. *Informacéutico.* 16:46-50.
- Kubinyi H. 2006. Success stories of Computer-Aided Drug Design. En: Ekins S. (ed.), *Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development*. Ed. John Wiley & Sons, New Jersey, pp. 377-424.