



## COMUNICACIÓN

# Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional



Fernanda Saldívar-González, Fernando D. Prieto-Martínez y José L. Medina-Franco\*

*Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México*

Recibido el 5 de abril de 2016; aceptado el 20 de junio de 2016

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Acoplamiento molecular;  
Descubrimiento de fármacos;  
Modelado molecular;  
Quimioinformática;  
Relaciones estructura-actividad

### KEYWORDS

Molecular docking;  
Drug discovery;  
Molecular modeling;  
Chemoinformatics;  
Structure-activity relationships

**Resumen** El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo y costoso en el cual convergen diversas áreas del conocimiento. En años recientes métodos computacionales se han integrado a este esfuerzo multidisciplinario y su enseñanza en cursos de Química Farmacéutica es fundamental. En un proyecto determinado, la aplicación de estrategias de cómputo depende de la información disponible del sistema y de los objetivos específicos del estudio. A la fecha, los métodos computacionales han contribuido, entre otras aplicaciones, al análisis eficiente de datos, al filtrado de colecciones de compuestos para seleccionar moléculas para evaluación experimental, a la generación de hipótesis para ayudar a entender el mecanismo de acción de fármacos y al diseño de nuevas estructuras químicas. Además, los métodos de cómputo han tenido aportaciones significativas para desarrollar medicamentos que se encuentran en uso clínico. Sin embargo, quedan muchos retos que afrontar, los mismos que estimulan la innovación y el mejoramiento de métodos que se integren en el esfuerzo multidisciplinario del desarrollo de fármacos.

© 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Drug discovery and development: A computational approach

**Abstract** Drug discovery is a complex and expensive process where different research areas converge. Computational methods have been part of the multidisciplinary efforts and their principles should be included in courses of Medicinal Chemistry. In a given project, the application of computational approaches depends on the information available for the system and the specific goals of the study. Computational approaches have made key contributions to perform

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [medinajl@unam.mx](mailto:medinajl@unam.mx), [jose.medina.franco@gmail.com](mailto:jose.medina.franco@gmail.com) (J.L. Medina-Franco).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

efficient analyses of data, filtering compounds collections to select molecules for experimental screening, generate hypothesis to understand the mechanism of action of drugs, and the design of new chemical structures. In addition, computational methods have made significant contributions to develop drugs that are in clinical use. However, there are several challenges to face. Addressing these challenges promote innovation and improvement of methodologies that form part of the multidisciplinary effort to develop drugs.

© 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El desarrollo de fármacos es un proceso complejo el cual inicia con la identificación de compuestos que se unen a un blanco terapéutico o que muestran actividad biológica en un ensayo de tamizaje. Aquellas moléculas que muestran actividad biológica son llamadas *hits*. El siguiente paso es encontrar compuestos que tengan propiedades farmacéuticas atractivas, incluyendo baja toxicidad, solubilidad acuosa adecuada para administrarse vía oral, entre otras propiedades farmacocinéticas. Tales compuestos son llamados «líderes o cabezas de serie». Típicamente, los *hits* son encontrados por tamizaje de un número vasto de moléculas, mientras que los compuestos «cabezas de serie» son desarrollados a partir de los *hits* a través de modificaciones químicas. Considerando que el número de moléculas orgánicas que son sintéticamente factibles se encuentran entre  $10^{20}$  y  $10^{24}$  (Ertl, 2003), es evidente que su análisis sería muy complejo sin el uso de técnicas computacionales.

En este artículo se discuten métodos computacionales comunes que se emplean durante el desarrollo de fármacos. El objetivo es contribuir a la enseñanza de Química Farmacéutica. Trabajos relacionados han sido publicados en la revista *Educación Química*; a diferencia del trabajo de Medina-Franco, Lopez-Vallejo y Castillo (2006) publicado hace 10 años, este artículo enfatiza la aplicación de métodos computacionales en el contexto de conceptos novedosos que han surgido en el diseño de fármacos. Aplicaciones específicas al desarrollo de medicamentos dirigidos a dianas epigenéticas se encuentran publicadas en Medina-Franco, Méndez-Lucio, Yoo y Dueñas, (2015). Se hace notar que el enfoque del artículo publicado en 2015 está centrado en 4 líneas de investigación específicas y casos de estudio particulares.

## Diseño y desarrollo de fármacos

La mayoría de los medicamentos que están en uso clínico son el resultado de un proceso de investigación muy complejo. Por lo mismo, es necesaria la unión de esfuerzos de diferentes disciplinas científicas para descubrir y desarrollar medicamentos con efectos clínicos benéficos y efectos secundarios mínimos. Aunque el descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, se espera que el proceso se acelere gracias al uso de métodos

de cómputo (también llamados *in silico*) que permiten codificar con precisión modelos teóricos y son capaces de procesar grandes cantidades de información. Además, en muchos proyectos, la aplicación de modelos generados *in silico* contribuye a entender los mecanismos de acción de los principios activos de los medicamentos o a mejorar las propiedades de los mismos. Un ejemplo es la optimización de los fármacos de origen natural. En la actualidad se hacen esfuerzos para mejorar las propiedades de estos medicamentos (como reducir efectos secundarios) o buscar actividades biológicas potenciales de compuestos químicos aislados de fuentes naturales (Medina-Franco, 2013).

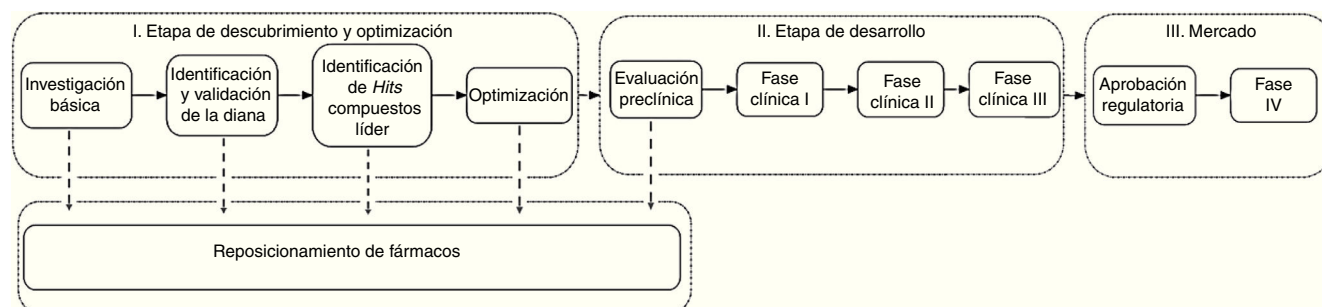
## Etapas del desarrollo de fármacos

La figura 1 muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento. El proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos.

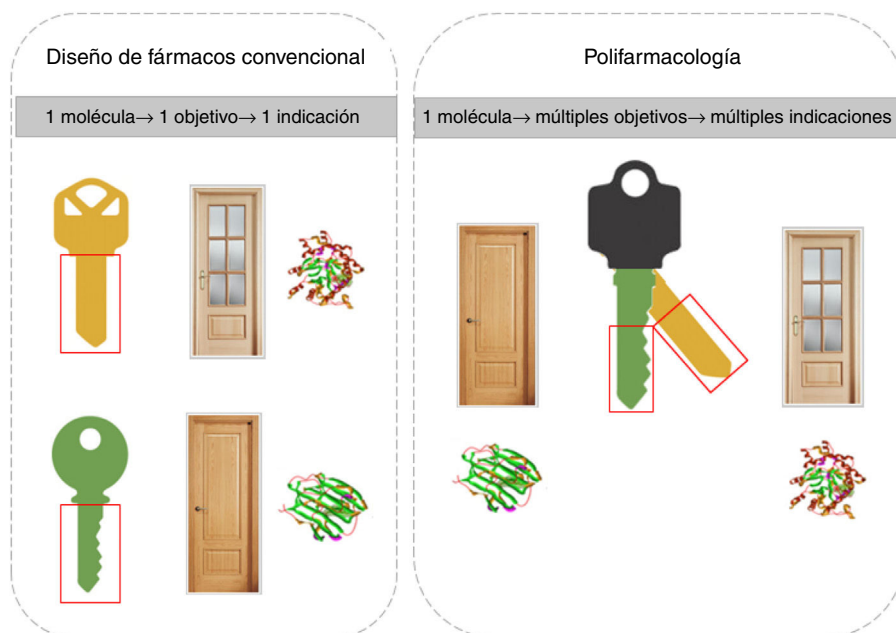
## Probabilidades de éxito

En el desarrollo de fármacos, la mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con las dianas moleculares fallan las pruebas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus pobres propiedades farmacocinéticas y toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden usarse en forma segura en humanos. Se estima que de cada 9,000 moléculas biológicamente activas solo una tiene uso clínico.

A pesar de que el modelo de desarrollo de fármacos de la figura 1 se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Cada vez hay mayor evidencia que un



**Figura 1** Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento.



**Figura 2** Concepto de polifarmacología y diseño de «llaves maestras».

fármaco interacciona con diversos blancos moleculares. En varios casos el efecto clínico se debe a la interacción con múltiples dianas, dando origen al concepto de polifarmacología. De esta manera, la polifarmacología está modificando el paradigma actual de diseño de fármacos, de un diseño dirigido a una sola diana al diseño dirigido simultáneamente a múltiples blancos terapéuticos. Esta estrategia se conoce como diseño multiobjetivo y una de las metas es diseñar una «llave maestra» que se una selectivamente a una serie de blancos moleculares que produzcan una respuesta clínica deseada. La polifarmacología y el diseño de fármacos que actúan como «llaves maestras» se ilustran en la [figura 2](#).

#### Costo y tiempo aproximado

Se estima que el desarrollo de un fármaco tarda aproximadamente entre 10 y 15 años y se invierten en promedio 800 millones de dólares, teniendo el mayor costo y tiempo las pruebas clínicas en humanos. El tiempo y costos tan elevados están asociados en gran medida a la gran cantidad de moléculas que fallan una o varias etapas del desarrollo de fármacos.

#### Estrategias para identificar compuestos líderes

Hay diversas estrategias experimentales y/o computacionales para identificar compuestos activos que se consideran líderes para implementar un programa de optimización:

- Optimización de fármacos ya aprobados para su uso clínico. La optimización puede consistir en mejorar la eficacia del medicamento o reducir efectos secundarios.
- Ensayo biológico sistemático de colecciones de compuestos. Un caso típico son las pruebas biológicas de alto rendimiento (en inglés *high-throughput screening* [HTS]). En HTS se usan robots para evaluar en pocas horas colecciones con miles o millones de moléculas.
- Uso de información biológica disponible. Por ejemplo, si se conoce el mecanismo de acción de un sustrato se diseñan compuestos que se espera sigan el mismo mecanismo de acción.
- Diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC). Esta estrategia involucra una o varias técnicas que se discuten en la siguiente sección.

## Diseño de fármacos asistido por computadora

El DIFAC tiene como principio entender las relaciones estructura-actividad biológica o farmacológica de compuestos (Medina-Franco et al., 2006).

### Objetivos del DIFAC

Los objetivos del DIFAC pueden dividirse en 3:

- *Diseño o identificación de nuevos compuestos.* Esto es, diseñar nuevas estructuras con efecto biológico en una categoría terapéutica deseada. Una alternativa es buscar dentro de colecciones de compuestos existentes moléculas que tengan una actividad biológica específica.
- *Seleccionar candidatos.* Los métodos computacionales ayudan a distinguir las moléculas sobre las cuales se deben enfocar primero las pruebas experimentales, por ejemplo, compra, síntesis, y evaluación biológica. Sin embargo, los métodos de cómputo no reemplazan a los experimentos.
- *Optimizar líderes* para mejorar las propiedades deseadas y disminuir los efectos adversos.

### El DIFAC es una integración de métodos

El DIFAC está integrado por diversas áreas de la investigación que incluyen a la quimioinformática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y visualización de datos. Cada una comprende métodos que se emplean dependiendo de las características del sistema, información experimental disponible y de los objetivos específicos del proyecto.

### Falsas expectativas del DIFAC

El concepto de «diseño de fármacos por computadora» está frecuentemente asociado con falsas expectativas. La [tabla 1](#) resume ejemplos los cuales se describen brevemente a continuación.

Una falsa expectativa es que las computadoras pueden diseñar medicamentos por sí solas. Esta percepción conduce con frecuencia a la pregunta: ¿algún medicamento se ha diseñado por métodos computacionales? Los métodos de cómputo no diseñan de forma automatizada los medicamentos. Para que sean efectivos, los modelos teóricos deben integrarse como pruebas biológicas o biofísicas. Los métodos de cómputo forman parte de un esfuerzo multidisciplinario que involucra otras áreas como síntesis orgánica, productos naturales y HTS. Por ejemplo, los cálculos computacionales no demuestran que una molécula puede unirse a una enzima. En la discusión de acoplamiento molecular automatizado se verá que los cálculos «asisten» en la predicción del modo de unión de una molécula con un blanco molecular, pero no demuestran dicha unión. Otras falsas expectativas son que se pueden diseñar fármacos «apretando botones» y que los análisis de cómputo son rápidos. Si es cierto que el procesamiento de datos es rápido (dependiendo del tipo de cálculo, equipo de cómputo y sistema en estudio), el análisis e interpretación de datos son laboriosos. En forma semejante a una prueba experimental, hay que

validar los métodos computacionales y encontrar los parámetros óptimos para que los cálculos estén apegados a la realidad.

### Métodos computacionales comunes

Como se mencionó arriba, el desarrollo de fármacos involucra varias etapas que abarcan desde la identificación de dianas moleculares hasta las fases clínicas ([fig. 1](#)). La mayoría de las técnicas clásicas del DIFAC están centradas en las primeras etapas. En esta sección se discuten 3 métodos que se emplean con frecuencia en la identificación de compuestos líder y su optimización.

### Acoplamiento molecular automatizado

El acoplamiento molecular automatizado (o en inglés *molecular docking*) consiste en buscar la conformación y posición óptima de un ligando (por ejemplo, de una molécula orgánica pequeña) dentro de una diana molecular (por ejemplo, una enzima, un canal iónico o un receptor acoplado a proteína G). La [figura 3](#) ilustra un modelo de acoplamiento de la isoforma BRD4 (*bromodomain* de la familia BET), una diana epigenética. Mediante búsquedas por similitud molecular se encontró que la pentoxifilina es un potencial inhibidor de BRD4; en púrpura se muestra la conformación del ligando propuesto, que es semejante a la orientación del ligando cocrystalizado (A). ¿Cómo podemos confiar en el resultado? Para ello aplicamos el mismo algoritmo sobre el ligando cocrystalizado, para comprobar si es capaz de recuperar el conformero observado experimentalmente (B).

Es posible hacer acoplamiento molecular automatizado entre 2 macromoléculas, como 2 proteínas. Considerando la flexibilidad de las moléculas, el número de posibles conformaciones puede ser muy elevado. De igual manera, si la cavidad del sitio receptor es grande y/o flexible, es más complicado encontrar la posición y orientación que tendrá la molécula pequeña dentro del receptor. Es así que el uso de computadoras ayuda a acelerar el proceso de búsqueda y sugiere modelos de unión.

El acoplamiento molecular automatizado tiene 2 componentes: a) *docking* o proceso de búsqueda de la conformación y orientación de las moléculas, y b) *scoring*, que consiste en asignar un valor o puntaje que mida la interacción entre las 2 estructuras.

De las 2 etapas, la segunda es la más difícil de calcular con precisión de forma rápida. Es por esto que en la actualidad el acoplamiento molecular es especialmente útil para proponer modelos de unión, pero aún no son muy confiables para calcular con precisión la energía de interacción. Esto se debe a la gran cantidad de aproximaciones que se hacen para calcular la energía de interacción de forma rápida. Por ejemplo, no se considera en detalle la flexibilidad y solvatación de la diana molecular. Para solucionar este problema los modelos obtenidos por acoplamiento molecular se someten a otros cálculos más refinados que se calculan con niveles de teoría elevados.

**Tabla 1** Resumen de falsas expectativas típicas del DIFAC y visión realista

Falsa expectativa	Visión realista
Las computadoras pueden diseñar fármacos	Los métodos computacionales no diseñan fármacos por sí solos; forman parte de un esfuerzo multidisciplinario para alcanzar un objetivo extremadamente complejo
Un cálculo teórico (por ejemplo de acoplamiento molecular o <i>docking</i> ) demuestra la unión fármaco-blanco molecular	Cálculos de acoplamiento molecular dan hipótesis y proponen modelos de unión; se utilizan como apoyo a los experimentos que son los que demuestran la unión
Se puede diseñar fármacos apretando botones ( <i>push-a-bottom drug discovery</i> )	El DIFAC es un proceso que requiere gran cantidad de preparación, análisis e interpretación de resultados que se obtienen de la computadora
El DIFAC es rápido porque lo hacen las computadoras	No; la preparación de datos e interpretación de resultados, que forman parte fundamental del DIFAC, son procesos que requieren de un tiempo que puede durar meses

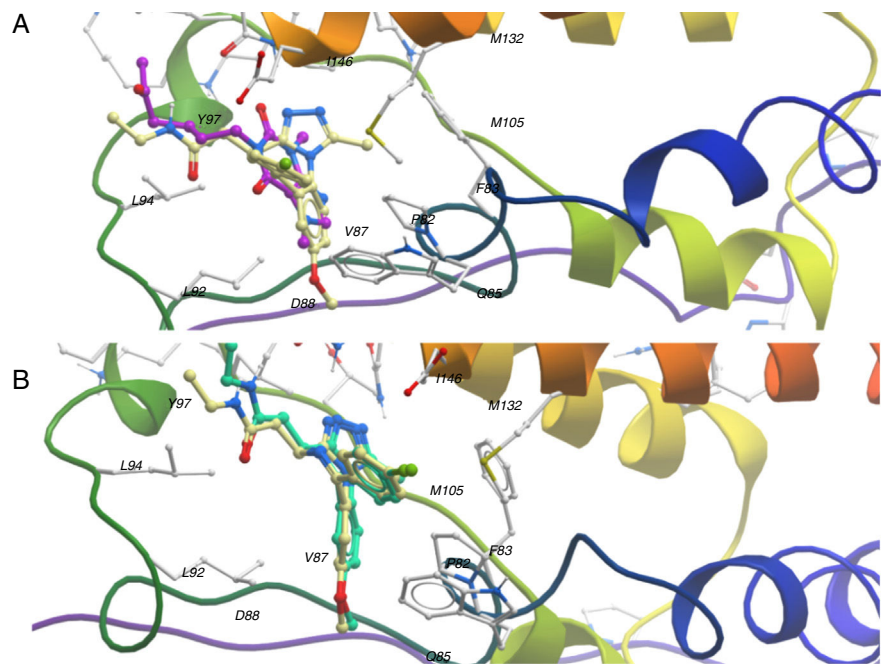
Modelado del farmacóforo

Otro método computacional muy utilizado es el modelo del «farmacóforo». Este se define como un arreglo tridimensional de las características mínimas necesarias estéricas y electrónicas para asegurar interacciones óptimas con un blanco farmacológico específico, lo cual desencadenará o bloqueará una respuesta biológica. Aunque la representación visual de un farmacóforo puede ser bi o tridimensional, es importante entender que un farmacóforo no representa a una molécula real o una asociación real de grupos funcionales. Un modelo de farmacóforo es un concepto abstracto que indica la capacidad de interacción molecular común de un grupo de compuestos dirigidos a un blanco

farmacológico específico. En otras palabras, el farmacóforo puede ser considerado como el común denominador de un conjunto de moléculas activas.

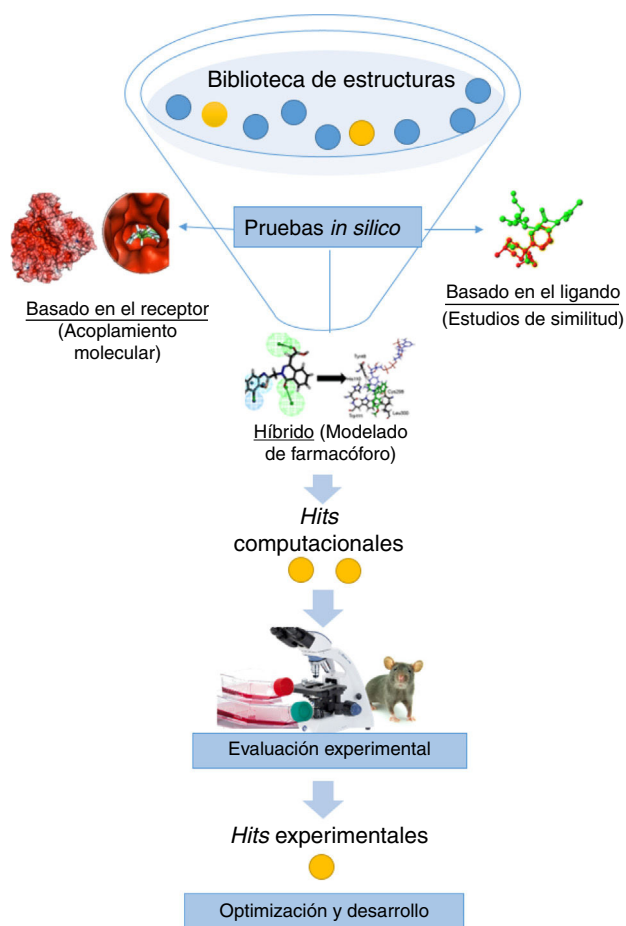
Cribado virtual

El cribado virtual es un filtrado computacional (*in silico*) de moléculas para seleccionar candidatos i.e., *hits* computacionales, para su evaluación experimental (fig. 4) (Scior et al., 2012). De esta manera, el cribado virtual reduce significativamente el número de ensayos biológicos que se harían si no hubiera una selección de compuestos. Sin embargo, es un proceso predictivo que debe integrarse con ensayos



**Figura 3** Modelo de acoplamiento de la diana epigenética BRD4 (PDB 3P50); A) Modelo de acoplamiento de pentoxifilina (átomos de carbono en púrpura) respecto al ligando cocrystalizado (amarillo). B) Validación del método de acoplamiento: la conformación en azul es la predicción del algoritmo de *docking*.





**Figura 4** Representación esquemática del proceso de cribado virtual.

experimentales que validen las predicciones de los ensayos *in silico*.

Existen diversos filtros que se utilizan para llevar a cabo el cribado virtual los cuales pueden variar según la complejidad de la base de datos y la información experimental de la que se disponga. Por ejemplo, si se conoce la estructura tridimensional (3D) del receptor se sugiere un cribado basado en la estructura (acoplamiento molecular). Si solo se conocen los compuestos activos, pero no el receptor, entonces la búsqueda se hace basada en el ligando (similitud molecular). Si se conoce la estructura 3D del receptor y de los compuestos activos se pueden combinar filtros para facilitar la búsqueda, tales como descriptores moleculares y propiedades farmacocinéticas, entre otras. Las técnicas para hacer cribado virtual dependen de la información disponible del sistema.

En nuestro grupo de investigación se ha utilizado el cribado virtual usando acoplamiento molecular para la identificación de nuevos inhibidores de las enzimas AKT-2 y ADN metiltransferasa (Kuck, Singh, Lyko y Medina-Franco, 2010; Medina-Franco et al., 2009). Ambas son dianas moleculares para el desarrollo de compuestos contra el cáncer. Los *hits* experimentales han servido como puntos de partida de programas de optimización (Hernández-Campos et al., 2010; Medina-Franco, Fernández-de-Gortari y Naveja, 2015).

### Cribado virtual de fármacos aprobados: reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos consiste en encontrar una nueva aplicación terapéutica distinta por la que fue diseñado un fármaco y que no necesariamente tiene que ser la misma dosis. El objetivo de esta estrategia es reducir los gastos y tiempos de investigación. Casos exitosos de reposicionamiento de fármacos se han discutido recientemente (Naveja, Dueñas-González y Medina-Franco, 2016).

A partir de la hipótesis de que «moléculas similares tienen propiedades similares», se han aplicado estrategias computacionales encaminadas a reposicionar fármacos. Un ejemplo es el esfuerzo de reposicionar la olsalazina como anticancerígeno. La olsalazina es un antiinflamatorio aprobado para su uso clínico. La olsalazina fue identificada como un agente hipometilante gracias a la búsqueda de similitud asistida por computadora en DrugBank (Méndez-Lucio, Tran, Medina-Franco, Meurice y Muller, 2014).

### Quimioinformática

La quimioinformática es una herramienta que surge de la combinación de recursos informáticos y datos químicos, y se emplea en el manejo, visualización y análisis sistemático de información química. Esta herramienta permite analizar eficientemente miles de datos. A través de métodos quimioinformáticos es posible manejar y organizar información, visualizar el espacio químico, hacer minería de datos y establecer asociaciones matemáticas entre la estructura y actividad. Un ejemplo clásico son las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés).

### Bases de datos públicas

La quimioinformática tiene aplicaciones especialmente valiosas en el análisis y manejo de bases de datos moleculares. Ejemplos de colecciones usadas con frecuencia en descubrimiento de fármacos son ZINC, DrugBank, ChEMBL, Binding Database y PubChem. Estas colecciones discutidas en otros artículos (Nicola, Liu y Gilson, 2012; Scior, Bernard, Medina-Franco y Maggiora, 2007) contienen información para realizar cribado virtual, quimiogenómica, análisis estructura-actividad y reposicionamientos de fármacos, entre otros.

### Análisis computacionales en línea

La información contenida en bases de datos públicas se puede analizar con recursos integrados en la misma base de datos. Un ejemplo de este tipo de plataformas es PubChem BioAssay Database (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). PubChem también tiene herramientas que permiten hacer el análisis de todos los datos, tales como análisis de relaciones estructura-actividad y agrupamiento.

### Relaciones estructura-actividad

Cuando no se conoce la estructura del receptor se utilizan métodos basados en el ligando, los cuales dependen de la información disponible para estructuras químicas con

**Tabla 2** Ejemplos recientes de fármacos desarrollados con la ayuda de métodos computacionales

Fármaco	Aplicación	Técnica computacional	Farmacéutica
Crizotinib	Agente antineoplásico (cáncer de pulmón)	Acoplamiento molecular	Pfizer
Rilpivirina	Antiviral (infección por el VIH)	Acoplamiento molecular	Janssen Pharmaceuticals
Zelboraf	Agente antineoplásico (melanoma)	Acoplamiento molecular y análisis de subestructuras	Roche
Boceprevir	Antiviral (infección por el virus de la hepatitis C, VHC)	Acoplamiento molecular	Merck & Co

actividad biológica conocida. Métodos comunes son estudios SAR (cualitativos) y QSAR (cuantitativos).

### QSAR y métodos comunes

De acuerdo con el origen de los descriptores moleculares usados en los cálculos, los métodos QSAR pueden dividirse en 3 grupos. Uno de ellos usa un número relativamente pequeño de descriptores que describen, por ejemplo, efectos hidrófobos, estéricos y electrostáticos. Otro grupo se basa en propiedades calculadas a partir de la conectividad molecular. Debido a que las fórmulas estructurales son bidimensionales, estos métodos se conocen como estudios QSAR en 2 dimensiones o QSAR-2D. Un tercer grupo de métodos se basa en los descriptores obtenidos de la representación tridimensional de las estructuras y se les conoce como QSAR en 3 dimensiones o QSAR-3D. Uno de los ejemplos más conocidos de QSAR-3D es el análisis comparativo de campos moleculares (del inglés, *comparative molecular field analysis* [CoMFA]). Los estudios QSAR también pueden clasificarse por el tipo de métodos de correlación empleados; estos pueden ser métodos lineales, como es el caso de la regresión lineal o regresión lineal múltiple, y regresión no lineal.

### Panoramas de actividad

El modelado de panoramas de actividad (en inglés, *activity landscape modeling*) tiene como objetivo describir sistemáticamente cambios en la actividad biológica asociados con cambios en las estructuras químicas. Una de las aplicaciones es identificar casos en donde pequeños cambios estructurales están asociados a un cambio grande en la actividad biológica. Estos casos llamados «acantilados de actividad» (en inglés, *activity cliffs*) son excepciones al «principio de similitud» y tienen un impacto importante en el diseño de fármacos (Medina-Franco et al., 2013).

### Casos exitosos

Los cálculos computacionales han tenido un papel significativo en la investigación de moléculas que actualmente se encuentran en uso clínico. Por ejemplo, el DIFAC ya ha tenido contribuciones notables en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, en infecciones por el virus de la influenza y en el tratamiento del glaucoma (Medina-Franco, 2007; Talele, Khedkar y Rigby, 2010). En la tabla 2 se resumen ejemplos de casos de éxito recientes.

En agosto de 2011, crizotinib (Xalkori; Pfizer) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Crizotinib fue

descubierto a través de estudios para identificar inhibidores similares a fármacos potentes de la tirosina quinasa del receptor de MET. Posteriormente, también se observó que era un inhibidor potente de ALK. Este descubrimiento se dio a partir de ensayos biológicos y de estudios de acoplamiento molecular. Actualmente se ha observado un desarrollo de resistencia adquirida hacia el crizotinib, y entre los mecanismos identificados se encuentra la adquisición de mutaciones de resistencia secundaria dentro del dominio de tirosina quinasa de ALK, los cuales también pueden ser estudiados por medio de estudios de acoplamiento molecular y dinámica molecular (Cui et al., 2011).

### Conclusiones

En los últimos años el DIFAC ha tenido un desarrollo sin precedentes gracias a los avances de diversas disciplinas como la biología molecular, química teórica, quimiinformática, ciencias de la computación y avances tecnológicos. La incorporación de métodos de cómputo al esfuerzo multidisciplinario que implica el desarrollo de medicamentos ha llevado al desarrollo de fármacos que se encuentran en uso clínico. Además, los métodos de cómputo hacen constantes aportaciones a proyectos de investigación para analizar datos en forma eficiente y plantear hipótesis valiosas que guían el diseño de nuevos fármacos. Se espera que aumente el número y calidad de beneficios que aportan los métodos *in silico* al diseño de medicamentos.

### Perspectivas

El DIFAC tiene aún muchos retos que, sin estar limitado a ellos, incluyen: a) incrementar la eficiencia del cribado virtual; b) aumentar el número y la calidad de los recursos computacionales en línea; c) desarrollar el campo de la quimiogenómica computacional; d) fortalecer el diseño de fármacos dirigidos a múltiples dianas moleculares; e) mejorar la capacidad predictiva de modelos de toxicidad y efectos secundarios, y f) fortalecer la interacción con otras disciplinas para optimizar la búsqueda de moléculas bioactivas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Se agradecen las discusiones con Vicente F. Kuyoc y el apoyo de la UNAM a través del Programa de Apoyo a Proyectos Para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) N.º PE200116. FDP-M agradece al CONACyT la beca N.º 660465/576637. También se agradece al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) 5000-9163, Facultad de Química de la UNAM.

## Referencias

- Cui, J. J., Tran-Dubé, M., Shen, H., Nambu, M., Kung, P. P., Pairish, M., et al. (2011). Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition Factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(18), 6342–6363.
- Ertl, P. (2003). Cheminformatics analysis of organic substituents: Identification of the most common substituents, calculation of substituent properties, and automatic identification of drug-like bioisosteric groups. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 43(2), 374–380.
- Hernández-Campos, A., Velázquez-Martínez, I., Castillo, R., López-Vallejo, F., Jia, P., Yu, Y., et al. (2010). Docking of protein kinase b inhibitors: Implications in the structure-based optimization of a novel scaffold. *Chemical Biology and Drug Design*, 76(3), 269–276.
- Kuck, D., Singh, N., Lyko, F. y Medina-Franco, J. L. (2010). Novel and selective DNA methyltransferase inhibitors: Docking-based virtual screening and experimental evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(2), 822–829.
- Medina-Franco, J. L. (2007). Aplicaciones exitosas del diseño de fármacos utilizando métodos computacionales. *Ciencia (Mexico)*, 59(1), 1–8.
- Medina-Franco, J. L. (2013). Advances in computational approaches for drug discovery based on natural products. *Revista Latinoamericana de Química*, 41(2), 95–110.
- Medina-Franco, J. L., Edwards, B. S., Pinilla, C., Appel, J. R., Giulianotti, M. A., Santos, R. G., et al. (2013). Rapid scanning structure-activity relationships in combinatorial data sets: Identification of activity switches. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(6), 1475–1485.
- Medina-Franco, J. L., Fernández-de-Gortari, E. y Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 26(3), 180–186.
- Medina-Franco, J. L., Giulianotti, M. A., Yu, Y., Shen, L., Yao, L. y Singh, N. (2009). Discovery of a novel protein kinase b inhibitor by structure-based virtual screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4634–4638.
- Medina-Franco, J. L., Lopez-Vallejo, F. y Castillo, R. (2006). Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 17(4), 452–457.
- Medina-Franco, J. L., Méndez-Lucio, O., Yoo, J. y Dueñas, A. (2015). Discovery and development of DNA methyltransferase inhibitors using in silico approaches. *Drug Discovery Today*, 20(6), 569–577.
- Méndez-Lucio, O., Tran, J., Medina-Franco, J. L., Meurice, N. y Muller, M. (2014). Towards drug repurposing in epigenetics: Olsalazine as a novel hypomethylating compound active in a cellular context. *ChemMedChem*, 9, 560–565.
- Naveja, J. J., Dueñas-González, A. y Medina-Franco, J. L. (2016). Drug repurposing for epigenetic targets guided by computational methods. En J. L. Medina-Franco (Ed.), *Epi-informatics: Discovery and development of small molecule epigenetic drugs and probes* (pp. 327–358). Londres, Reino Unido: Academic Press.
- Nicola, G., Liu, T. y Gilson, M. K. (2012). Public domain databases for medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(16), 6987–7002.
- Scior, T., Bender, A., Tresadern, G., Medina-Franco, J. L., Martínez-Mayorga, K., Langer, T., et al. (2012). Recognizing pitfalls in virtual screening: A critical review. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(4), 867–881.
- Scior, T., Bernard, P., Medina-Franco, J. L. y Maggiora, G. M. (2007). Large compound databases for structure-activity relationships studies in drug discovery. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(8), 851–860.
- Talele, T. T., Khedkar, S. A. y Rigby, A. C. (2010). Successful applications of computer aided drug discovery: Moving drugs from concept to the clinic. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 127–141.