



## **¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática**

Por: José Jiménez Guerra  
[josejimenezg31@gmail.com](mailto:josejimenezg31@gmail.com)

Bachiller en Genética y Biotecnología  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

Me gustaría que te plantees estas preguntas: ¿qué pasaría si surge una nueva enfermedad, como fue el caso de COVID-19?, ¿qué ocurrirá con las enfermedades que aún no tienen cura?, o ¿qué se podría hacer si se requiere tratamientos menos costosos e invasivos que los existentes? La búsqueda de nuevos fármacos puede traer solución a todos estos problemas, no obstante, el desarrollo de éstos puede tomar muchos años y requerir de mucha inversión. Por ello, se necesitan procedimientos que sean más económicos y rápidos, y al mismo tiempo brinden resultados válidos y confiables. Es en este dilema donde toma importancia la bioinformática. La bioinformática es una disciplina que involucra el uso de la tecnología computacional en el uso y entendimiento de datos biológicos. Dentro de la bioinformática, un área se encarga del diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC). Aunque suene sacado de la ciencia ficción, es cierto, puedes diseñar fármacos usando la computadora, agilizando el proceso de experimentación y en este artículo te contaré sobre ello.

### **UNA ALTERNATIVA AL DESARROLLO DE FÁRMACOS**

A lo largo de la historia el ser humano ha explorado la naturaleza en búsqueda de remedios para aliviar el dolor y las enfermedades. Muchos ingredientes como hierbas, productos de origen animal y mineral eran utilizados como remedios en forma de tinturas, cataplasmas, infusiones y sopas (1, 2). A partir del siglo XIX se empezó a aislar los compuestos provenientes de las plantas, como la morfina, cafeína y nicotina. Durante el siglo XX se impulsó el descubrimiento de fármacos en microorganismos, como es el caso de la penicilina, que fue descubierta por Alexander Fleming. Después de la Segunda Guerra Mundial se produjo la evolución en la industria farmacéutica moderna, acompañada de los avances tecnológicos, el incremento en las patentes y el progreso en la química computacional (3).

El desarrollo convencional de fármacos, tal como se observa en la Figura 1, es un proceso que emplea muchos recursos y tiempo. Todo comienza con la etapa preclínica, en la cual se identifica un blanco terapéutico (usualmente una proteína), luego se hace una búsqueda exhaustiva de compuestos que puedan tener efecto en dicho blanco, y después se realiza un filtrado con base a sus propiedades y su toxicidad. La etapa clínica,

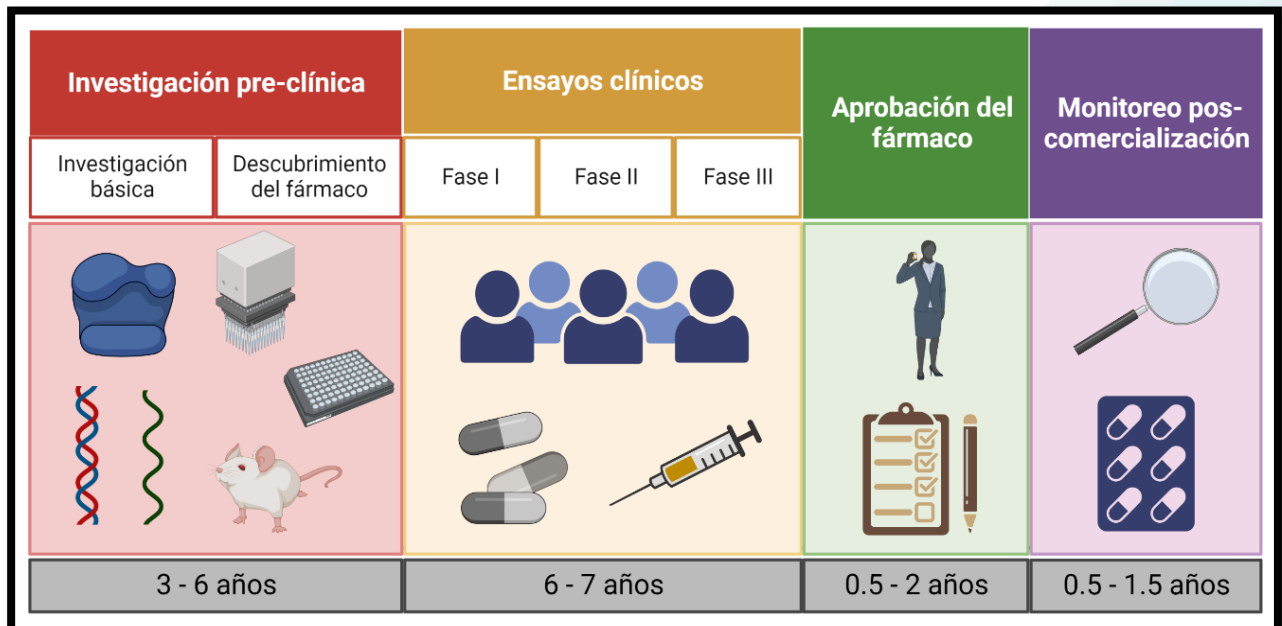


Artículo

## ¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática

la cual demora mucho más tiempo, consiste en ensayos que evalúan la seguridad y efectividad de los compuestos seleccionados. Finalmente, la aprobación del fármaco para su comercialización es dada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y otros agentes reguladores, e incluso después de esta etapa se realiza un monitoreo para tener una mayor seguridad de su uso en el mercado (4, 5).

La búsqueda de nuevos fármacos es crucial ante el surgimiento de nuevas enfermedades, o para formular tratamientos que sean menos costosos e invasivos. No obstante, el desarrollo y producción de fármacos requiere de mucha inversión y puede demorar como mínimo 10 años desde la investigación inicial hasta su aprobación para ser comercializado. Por lo tanto, se requiere una alternativa que no necesite de tantos recursos y acelere algunas etapas del proceso. Es allí donde entra en escena la bioinformática y en particular el DIFAC.



**Figura 1.** Línea de tiempo para el desarrollo de fármacos. Adaptado de Matthews et al. (2016) en <https://app.biorender.com/illustrations/6338d553c24d96d6cac17bcb>

### ¿EN QUÉ CONSISTE EL DIFAC?

El DIFAC puede definirse como un conjunto de procedimientos computacionales que permiten identificar fármacos potenciales para combatir enfermedades en el futuro. Su



Artículo

## ¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática

origen se puede ubicar en la década de los sesenta, en donde se empezaron a establecer relaciones entre la estructura de las moléculas y su actividad biológica. A partir de la década de los setenta, las computadoras empezaron a ser usadas para generar gráficas de estos compuestos, generando una evolución en estos procesos, e incrementando el número de aplicaciones en los años posteriores (6).

El DIFAC posee algunas ventajas, como el fácil manejo de una gran cantidad de información en muy poco tiempo, la reducción del uso de recursos empleados en la experimentación tradicional (como es el caso de los reactivos, modelos animales y humanos), y la generación de librerías y conjuntos de datos que pueden ser usados para realizar más trabajos de investigación (7).

Con base a lo anterior, podemos ver que se abre un nuevo panorama con numerosas posibilidades, debido a que con el uso de estas metodologías es posible encontrar nuevos compuestos que pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades ya conocidas o emergentes.

### ¿CUÁLES SON LOS PROPÓSITOS DE EMPLEAR EL DIFAC?

Los procedimientos del DIFAC pueden ser usados para tres propósitos: El diseño de fármacos desde cero (también llamado *de novo*), el reposicionamiento de fármacos y la optimización de compuestos (Figura 2).

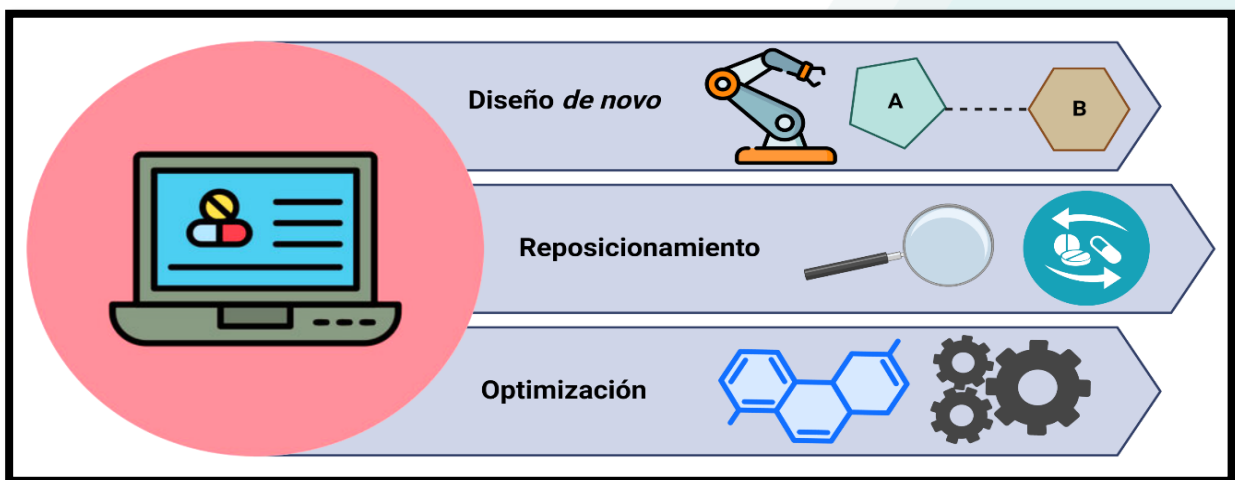


Figura 2. Los tres propósitos del DIFAC. Adaptado en <https://app.biorender.com/illustrations/63393b68a2f20ef653889108>



## **¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática**

El diseño de fármacos *de novo* contempla la creación desde cero de nuevas moléculas capaces de unirse a una proteína, todo ello mediante métodos computacionales. Este proceso permite explorar una gran cantidad de posibilidades, diseñar compuestos que pueden ser patentados, y formular tratamientos mejorados (8). No obstante, al ser una molécula nueva, esta podría no estar registrada en alguna base de datos, por lo que, no se tendría información sobre sus propiedades o actividad biológica. Por lo tanto, es necesario hacer una evaluación exhaustiva tanto a nivel computacional como experimental para determinar si tiene potencial de uso como fármaco.

El reposicionamiento o reutilización consiste en descubrir nuevos usos terapéuticos para fármacos que ya han sido aprobados anteriormente. Esta alternativa es más rápida y rentable que la síntesis de nuevos compuestos, ya que permite reducir el tiempo y los recursos empleados. Un ejemplo muy conocido es el sildenafil, el cual había sido indicado inicialmente para el tratamiento de la hipertensión, pero posteriormente fue considerado para lidiar con la disfunción eréctil (9). Sin embargo, existen algunos retos a considerar, los cuales están relacionados con el posible impedimento de patentar un nuevo uso para fármacos ya aprobados (10).

Por otra parte, la optimización consiste en realizar pequeños cambios a la estructura de los compuestos que ya están registrados en las bases de datos, con la finalidad de incrementar sus propiedades como potencial fármaco o disminuir su toxicidad (11). Un ejemplo clásico es la talidomida, el cual fue retirado después de evidenciar su capacidad de causar defectos congénitos, a diferencia del fármaco lenalidomida, el cual demostró menor toxicidad. Actualmente, hay muchos softwares y servidores en los que se puede hacer la optimización de los compuestos, lo que agiliza más dicho proceso.

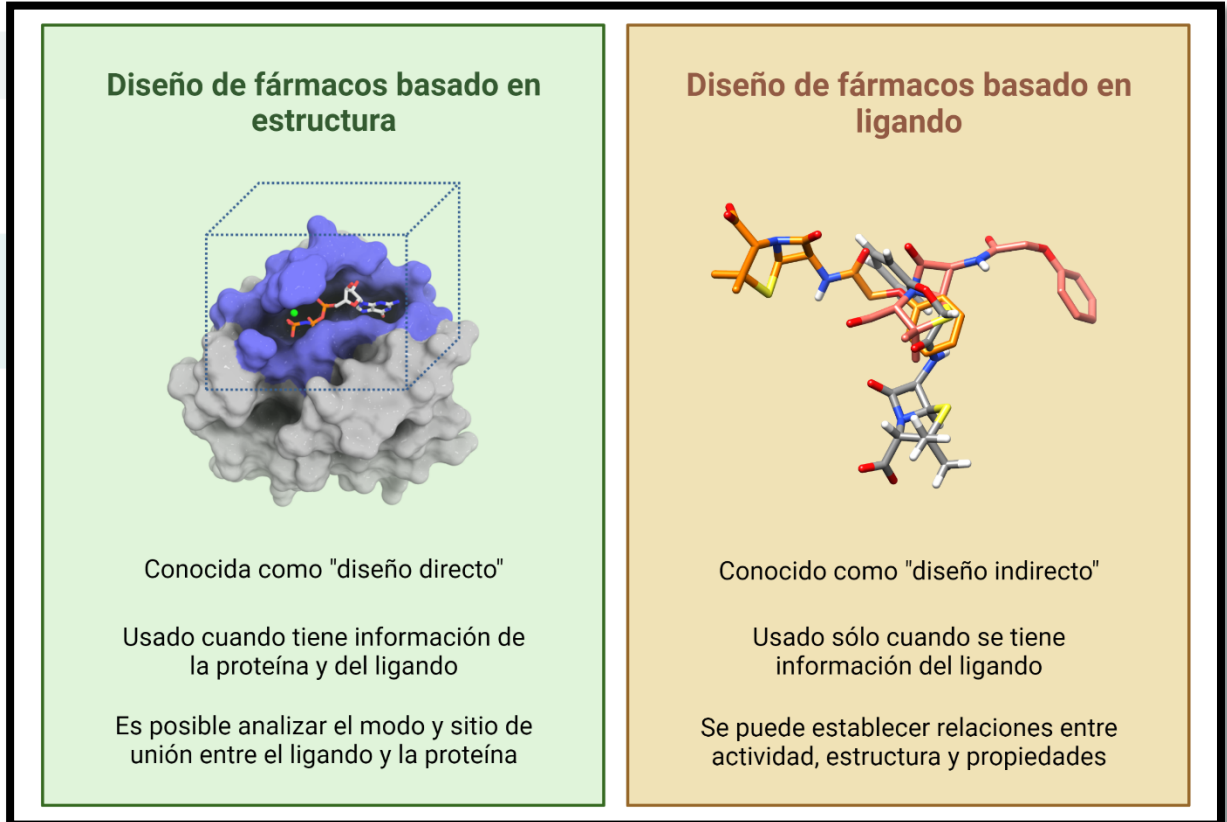
### **LAS ESTRATEGIAS USADAS EN EL DIFAC**

El DIFAC toma en cuenta dos estrategias para el descubrimiento y desarrollo de fármacos: El diseño de fármacos basado en estructura, y el diseño basado en ligando, una molécula que se une de manera reversible a una proteína (Figura 3).



Artículo

## ¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática



**Figura 3.** Estrategias del DIFAC. Adaptado en

<https://app.biorender.com/illustrations/633a776676f392d75ee9cd0d>

El diseño basado en estructura, conocido como “diseño directo”, suele ser usado cuando se conoce tanto la estructura tridimensional de la proteína como del ligando. Mediante esta estrategia es posible identificar la manera como los compuestos se unen con la proteína, así como el sitio de la proteína en el que ocurre dicha unión. De esta manera es posible diseñar u optimizar compuestos con las propiedades necesarias para favorecer la interacción con la proteína y, por ende, tener un mejor efecto terapéutico (12). No obstante, es necesario considerar que se requiere una estructura proteica de alta calidad, de otro modo los resultados obtenidos no pueden ser del todo confiables.

El diseño basado en ligando, también conocido como “diseño indirecto”, es utilizado cuando no hay información de la estructura proteica, sólo la información del ligando o compuesto (13). El principio de esta estrategia dice que los compuestos con estructu-





## **¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática**

ras similares tienen actividades similares. Se suele trabajar con bases de datos para establecer relaciones entre la actividad y la estructura de estos compuestos mediante modelos matemáticos (14). Sin embargo, algunos retos consisten en el uso de modelos muy robustos y previamente validados. Por otro lado, la ausencia de información sobre la actividad biológica para algunos compuestos también limita el uso de dicha estrategia.

### CONCLUSIONES

Finalmente, hemos aprendido los aspectos generales del DIFAC, así como la relevancia que tiene en la actualidad. A pesar de que los procedimientos computacionales permiten realizar la búsqueda y desarrollo de fármacos de una manera rápida y costo efectiva, es crucial entender que sólo nos brindan aproximaciones de la realidad. Por lo tanto, no se debe dejar de lado los procesos experimentales, de esta forma se podrán enriquecer aún más los resultados obtenidos.

### REFERENCIAS

1. Raviña, E. *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*. 1st ed. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011. Chapter 1, Evolution of Drug Discovery; p.1-22.
2. Chast, F. *A History of Drug Discovery: From first steps of chemistry to achievements in molecular pharmacology*. In: Wermuth CG, editor. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3rd ed. Academic Press; 2008. p. 3-62.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00001-9>
3. Bernardini, S., Tiezzi, A., Laghezza Masci, V., Ovidi, E. Natural products for human health: an historical overview of the drug discovery approaches. 2017. *Natural Product Research*, 32(16): 1926–1950.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1356838>
4. Matthews, H., Hanison, J., Nirmalan, N. “Omics”-Informed Drug and Biomarker Discovery: Opportunities, Challenges and Future Perspectives. 2016. *Proteomes*, 4(3), 28. <https://doi.org/10.3390/proteomes4030028>
5. Ciani O., Jommi C. The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. 2014. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 2273–2281.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935>
6. Medina-Franco, JL., López-Vallejo, F., Castillo, R. Diseño de fármacos asistido por computadora. 2006. *Educación Química*, 17: 452-457.



## ¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática

### REFERENCIAS

7. Begum, S., Shahidulla, SM. Role of Computer Aided Drug Design in Drug Development and Discovery: An Overview. 2019. International Journal of Research in Engineering, Science and Management, 2(2), 445-450.  
[https://www.ijresm.com/Vol.2\\_2019/Vol2\\_Iss2\\_February19/IJRESM\\_V2\\_I2\\_116.pdf](https://www.ijresm.com/Vol.2_2019/Vol2_Iss2_February19/IJRESM_V2_I2_116.pdf)
8. Mouchlis VD., Afantitis, A., Serra, A., Fratello M., Papadiamantis AG., Aidinis V., et al. Advances in de Novo Drug Design: From Conventional to Machine Learning Methods. 2021. International Journal of Molecular Sciences, 22(4), 1676.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22041676>
9. Berdigaliyev, N., Aljofan, M. An overview of drug discovery and development. 2020. Future medicinal chemistry, 12(10), 939-947.  
<https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0307>
10. Talevi, A., Bellera, CL. Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. 2019. Expert Opinion on Drug Discovery, 15(4), 397-401.  
<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1704729>
11. Xiang, M., Cao, Y., Fan, W., Chen, L., Mo, Y. Computer-Aided Drug Design: Lead Discovery and Optimization. 2012. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 15(4), 328-337. <https://doi.org/10.2174/138620712799361825>
12. Wang, X., Song, K., Li, L., & Chen, L. Structure-Based Drug Design Strategies and Challenges. 2018. Current topics in medicinal chemistry, 18(12), 998-1006.  
<https://doi.org/10.2174/1568026618666180813152921>
13. Butkiewicz, M. Advancing Quantitative Structure Activity Relationship Strategies in Ligand-Based Computer-Aided Drug Design [Tesis doctoral]. Tennessee: Universidad Vanderbilt; 2014. Recuperado de:  
<https://ir.vanderbilt.edu/handle/1803/13619>
14. Sharma, V., Wakode, S., Kumar, H. Structure- and ligand-based drug design: concepts, approaches, and challenges. In: Sharma N, Ojha H, Raghav P, Goyal R, editors. Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences. 1st ed. Academic Press; 2021. p. 27-53.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821748-1.00004-X>

**Cita este artículo como:** Jiménez, José. 2022. ¿Sabías que se pueden diseñar fármacos usando una computadora?: Abriendo un abanico de nuevas posibilidades con la bioinformática. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 24-30. ISSN: 2415-234X. Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>