

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2023/24

Herramientas bioinformáticas y computacionales
para el diseño de fármacos.

Jhonathan Alves Schormann

(alu0101343952@ull.edu.es)

Tutor: Guido Santos Rosales.

Co-tutor: Cristina Yunta Yanes.

1. Índice

1. Introducción.....	6
2. Objetivos.....	7
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados y discusión.....	9
4.1. Diana terapéutica.....	11
4.2. Cribado virtual.....	13
4.2.1. Métodos basados en el ligando.....	13
4.2.1.1. Modelado del farmacóforo.....	14
4.2.1.2. Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR).....	14
4.2.2. Métodos basados en el receptor.....	15
4.2.2.1. Docking.....	15
4.2.2.2. Diseño de novo.....	16
4.3 Estudios farmacocinéticos.....	17
4.4. Inteligencia artificial.....	17
4.5. Otros empleos de las herramientas computacionales.....	19
4.5.1. Reposicionamiento de fármacos.....	19
4.5.2. Farmacogenómica.....	19
5. Conclusión.....	21
6. Bibliografía.....	22
7. Anexo I.....	28
8. Anexo II.....	29
9. Anexo III.....	35

2. Datos referidos a la memoria:

Número de páginas de la memoria	40
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias.	3500
Número de palabras del resumen	206
Número de palabras del abstract	188

Resumen

Las herramientas computacionales son una parte fundamental del diseño de fármacos, con múltiples aplicaciones en los procesos que conforman el desarrollo de fármacos y han contribuido a una larga lista de fármacos con empleo clínico actual. Estas herramientas permite a los investigadores combinar múltiples disciplinas, como la ciencias computacional, la química y la biología para acelerar y optimizar el proceso de descubrimiento y diseño de fármacos.

Al automatizar los distintos procesos que conforman el desarrollo de un fármaco se reduce el coste y el tiempo invertido. Gran parte de las aproximaciones computacionales en el diseño de fármacos, se engloban bajo las siglas CADD (Computer Aided Drug Design). CADD es una conjunción de técnicas y metodologías computacionales empleadas para cribar moléculas en bases de datos, investigar la especificidad de las moléculas seleccionadas con la diana, predecir las propiedad ADME empleando técnicas in-silico y colaborar en la optimización de la moléculas terapéutica.

Durante este trabajo se revisarán múltiples herramientas computacionales en base a una investigación bibliográfica, incluyendo modelado molecular, modelado de farmacóforos, modelos QSAR, docking, diseño *de novo* y modelos PBPK, atendiendo a su aplicación en el diseño de fármacos y su forma de empleo.

Palabras clave: “fármacos, diseño de fármacos”, “CADD”, “herramientas computacionales”, “docking”, “QSAR”, “simulación molecular”.

Abstract

Computational techniques are a fundamental part of drug design, with multiple applications in the processes involved in drug developments, and have contributed to a long list of drugs that are currently in clinical use. These tools enable researchers to combine multiple disciplines, such as computational science, chemistry and biology to accelerate and optimize the the discovery and design of therapeutic agents.

Through the automation of different stages in drug design, the cost and time invested in the development are reduced. Many of the computational approaches in drug design are grouped under the acronym CADD (*Computer Aided Drug Design*). CADD involves a combination of computational techniques and methodologies used for screening molecules in databases, investigating the specificity of the selected hits with the target, predicting ADME properties using in-silico techniques and assisting in the optimization of therapeutic molecules.

This work will review multiple computational techniques based on a literature review, including molecular modeling, pharmacophore modeling, QSAR models, docking, *de novo* design and PBPK models, taking into account their application in drug design and how they are used.

Keywords: “drugs”, “drug design”, “CADD”, “computational tools”, “docking”, “QSAR”, “molecular simulation”.

1. Introducción

El diseño de fármacos es el proceso por el cual se identifican agentes químicos con potencial terapéutico. Antiguamente el desarrollo de un fármaco se basaba en la casualidad, en descubrir un efecto terapéutico de cierto compuesto o molécula por accidente, a través del ensayo y error, como es el caso de Fleming Florey y la penicilina en 1928. Con el tiempo, este campo adquirió una mayor previsibilidad debido a la coherencia aportada por una base teórica sólida. Se plantean avances como el desarrollo del modelo llave-cerradura sugerido por Emil Fisher en 1894 o la implementación de nuevas tecnologías que permiten determinar la estructura de una molécula, como la cristalografía de rayos-X en 1912 y la resonancia magnética nuclear en 1973 [1,2].

Estos avances permiten recabar información sobre las moléculas de estudio, mejorando nuestro entendimiento sobre su estructura y mecanismos de acción, lo cual supone una evidente contribución en el desarrollo del fármaco.

Aun con ello, la duración media del desarrollo de un fármaco es de entre 10 a 15 años en el mejor de los casos y supone una gran inversión por parte del laboratorio sin realmente saber si el proyecto es viable, ligado además a una alta tasa de desistimiento de las moléculas investigadas [2,3].

Señalado los inconvenientes, no es presuntuoso afirmar que gran parte de los avances actuales en el campo de la farmacología, tienden a enfocarse en investigar herramientas capaces de abordar estos obstáculos. De entre las soluciones consideradas, se contempla el automatismo de los procesos que componen el diseño de fármacos, mediante la implementación de herramientas computacionales [1,5,6,7,8].

Las herramientas computacionales, a parte de colaborar en diversos aspectos del desarrollo del fármaco, sobre todo aspectos preclínicos, permite además el acceso a una gran cantidad de información útil, conservada en bases de datos como PubMed, Asinex, ZINC y DrugBank; agilizando el procedimiento y colaborando además en reducir las posibles retiradas de fármacos por ineficacia o efectos adversos no deseados [9].

Por su relevancia y amplia integración en la farmacología, a título informativo se revisarán algunas de las herramientas computacionales empleadas actualmente en el diseño de un fármaco y de qué forma se aplican a cada uno de los procesos pertenecientes al diseño farmacológico.

2. Objetivos

Dar a conocer diversas herramientas computacionales implementadas en el diseño de fármacos a través de los siguientes objetivos:

- Definir cada proceso que conforma el diseño de un fármaco, indicando dónde se integran las diferentes herramientas computacionales.
- Ampliar el conocimiento de cada herramienta computacional incluida, detallando los procedimientos para emplearlas y proporcionando un listado de los programas y sitios web asociados.
- Exponer la utilidad de las herramientas computacionales mediante la inclusión de ejemplos y aportaciones en el campo farmacológico.

3. Material y métodos

La metodología aplicada se puede dividir en 2 partes:

- Primera parte: Se hizo una búsqueda general de herramientas computacionales utilizadas en el diseño de fármacos. Se emplearon las bases de datos PubMed, PuntoQ y Google Scholar, con el fin de adquirir un consenso general de las herramientas computacionales empleadas en el desarrollo de fármacos.

Palabras clave empleadas: "CADD and drug design", "Herramientas computacionales y diseño de fármacos" y "Drug design".

- Segunda parte: Se realizaron búsquedas focalizadas en las herramientas computacionales definidas anteriormente, con el objetivo de ampliar cada apartado.

Palabras clave empleadas : "QSAR models", "Quantitative Structure-Activity Relationships", "AI in drug design", "Molecular docking", "Machine learning", "CADD", "CADD and drug design", "Drug repurposing", "Precision medicine".

4. Resultados y discusión.

Se incluyeron 37 documentos en el trabajo, seleccionando preferentemente aquellos que aborden múltiples herramientas computacionales de forma individualizada y excluyendo ensayos clínicos, trabajos publicados en años anteriores al año 2000 y documentos con profundizaciones en aspectos técnicos y algorítmicos.

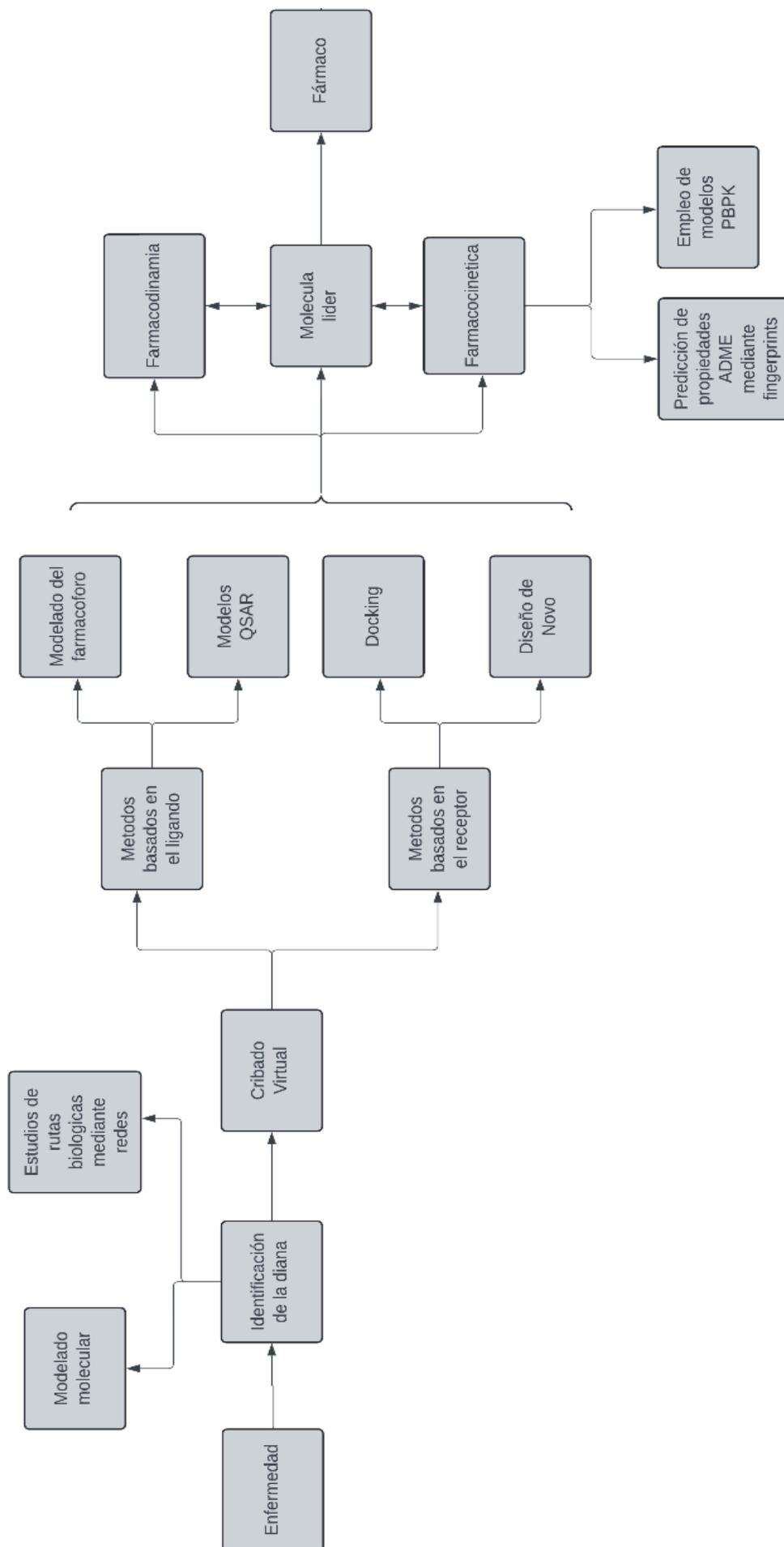


Figura 1. Esquema resumen de los procesos farmacológicos abordados en el trabajo.

4. Diseño de un fármaco

El diseño de un fármaco comprende varias etapas, generalmente descritas como: selección de una diana, búsqueda de una cabeza de serie, optimización de la molécula seleccionada, estudios farmacocinéticos y toxicológicos, formulación y síntesis del fármaco, ensayos clínicos y aprobación del fármaco por las autoridades competentes.

La implementación de herramientas computacionales en este ámbito se lleva a cabo mediante “*Computer aided drug design*” (CADD) o diseño de fármacos asistidos por ordenador. CADD se define como una integración de varias áreas de investigación que incluyen la quimioinformática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y visualización de datos, que abarca en general, todos los procesos que componen el desarrollo de un fármaco [10]. Esta disciplina tiene como objetivos principales el cribar cabezas de serie con potencial terapéutico, investigar el grado de especificidad de la molécula con la diana terapéutica, predecir las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas de la molécula y su posterior optimización [10].

Definido CADD, a continuación se expondrán distintos procesos del desarrollo de fármacos y las herramientas computacionales asociadas.

4.1. Diana terapéutica

El diseño de un fármaco comienza por querer resolver una patología. Las posibles hipótesis de un tratamiento generalmente confluyen en la obtención de una diana terapéutica, que se define como una molécula capaz de reconocer al fármaco y producir una respuesta celular. Puede tratarse bien de una proteína, así como de una ruta biológica que inhibir o activar.

Determinar una diana es un proceso complejo, se fundamenta principalmente en una investigación exhaustiva de la patología en cuestión y una recopilación de las proteínas expresadas en el curso de la enfermedad. En este ámbito, existen herramientas computacionales que facilitan el análisis y extracción de información mediante la generación de *networks* o redes. Estas redes permiten una visualización más intuitiva de los datos disponibles y facilita su integración o su relación con otros datos. Como por ejemplo, el programa Cytoscape, que se emplea para visualizar redes de interacción molecular y vías biológicas, integrando a ello anotaciones asociadas, como se muestra en la *Figura 2*.

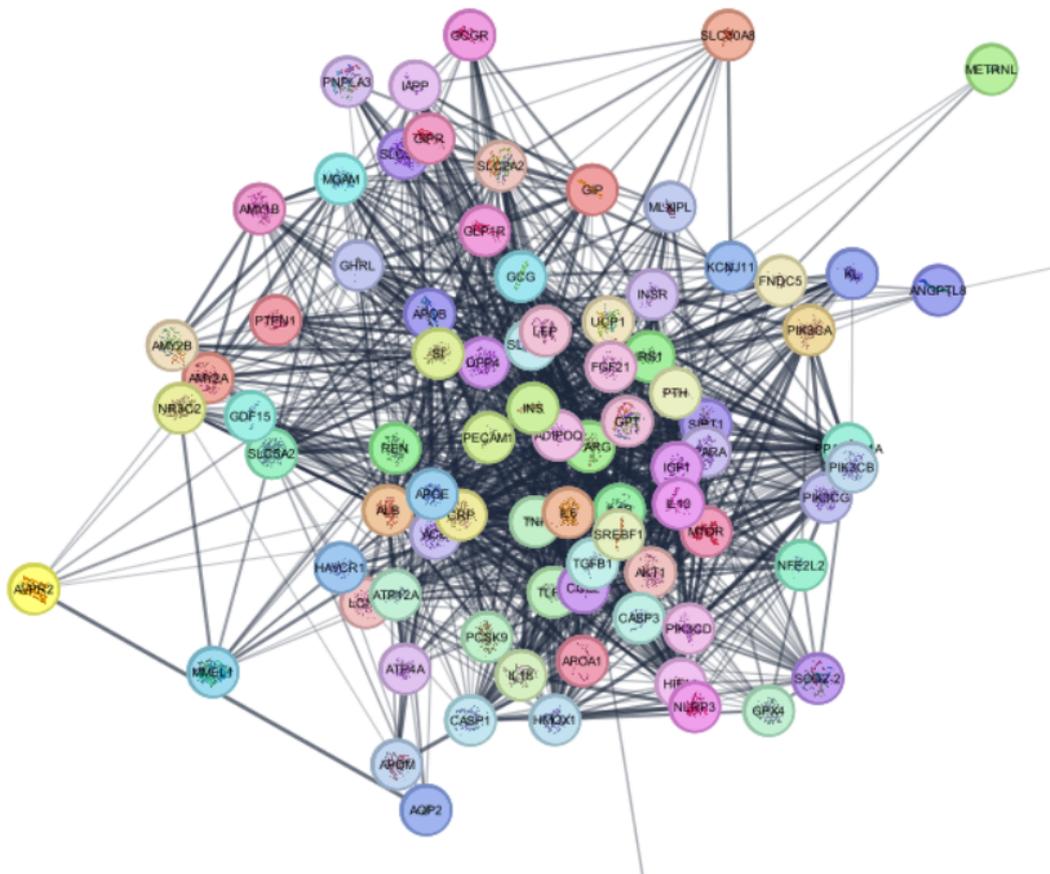


Figura 2. Ejemplo de la interfaz de Cytoscape. La imagen muestra una red de 1324 interacciones, de 100 compuestos proteicos relevantes en la diabetes. Imagen sacada del programa Cytoscape.

Obtenida la diana, es conveniente definir su estructura con el fin de facilitar posteriores investigaciones. Para ello se pueden emplear tanto métodos experimentales, como la cristalografía de rayos X o la resonancia magnética nuclear, al igual que métodos informáticos.

Se emplea para ello, el modelado molecular, que es una técnica computacional capaz de generar estructuras tridimensionales, lo cual facilita sobre todo estudios de afinidades con fármacos y estudios de acoplamiento molecular [4,9].

Existen distintas aproximaciones mediante las cuales se realiza un modelado molecular. Puede ser a través de un modelado por homología, basado en la similitud estructural entre dos proteínas [9]. Mediante el enfoque *Threading* o diseño por homología remota, empleado cuando la proteína problema no muestra suficiente similitud con otras proteínas conocidas. Por lo tanto se superpone la secuencia de la proteína a estudiar, sobre la estructura de diferentes proteínas conocidas y se evalúa cómo encaja, considerando características, como estructuras secundarias o energía de solvatación similares, entre otros [9,11].

Además, existe el modelado Ab Initio, herramienta utilizada para predecir mediante algoritmos la estructura de la proteína desde cero, sin homologías, empleando únicamente principios físico-químicos y termodinámicos [9,11].

Los programas asociados al modelado molecular se especifican en las *tablas 1,2 y 3* del Anexo II.

4.2. Cribado virtual

Una vez definida la diana, el siguiente paso consistiría en el cribado de moléculas con potencial terapéutico. El cribado se puede realizar mediante distintos métodos, **como el High Throughput Screening (HTS)** o cribado de alto rendimiento [4]. Sin embargo, este trabajo se centrará en otro método también válido y estrechamente relacionado con el empleo de herramientas computacionales.

El *virtual screening* o cribado virtual, se basa en identificar compuestos capaces de unirse a una diana específica, a partir de una gran biblioteca de datos. Esta técnica incorpora varios métodos que se emplean secuencialmente de forma ordenada, con el propósito de actuar como filtros para descartar compuestos no deseados [12].

Estos métodos computacionales se pueden dividir en dos grandes grupos según su forma de abordar el diseño del fármaco: los métodos basados en el ligando y los métodos basados en el receptor [9,12].

4.2.1. Métodos basados en el ligando

Los métodos basados en el ligando se componen por herramientas que relacionan la estructura molecular con la actividad biológica provocada. Se emplean moléculas conocidas, que posean la actividad biológica deseada para definir una serie de parámetros estructurales, con el fin de predecir nuevas moléculas con una actividad similar [2,12].

Estos métodos generalmente requieren del uso de descriptores moleculares o características derivadas de propiedades fisicoquímicas. Los descriptores moleculares se tratan de propiedades relacionadas con la molécula, como por ejemplo, el peso molecular, volumen, área superficial, momento dipolar, entre otros [2,12]. Estos descriptores se obtienen mediante mediciones experimentales o modelos teóricos y se aplican a varias estrategias computacionales actuales, incluyendo las herramientas de modelado del farmacóforo y el modelo de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) [2].

4.2.1.1. Modelado del farmacóforo

Herramienta en la que se forma una estructura 2D o 3D de un farmacóforo utilizando los descriptores moleculares, de un conjunto de moléculas activas usadas como referencia. Los descriptores moleculares, descritos como interacciones estéricas, grupos cargados positiva y negativamente, regiones hidrofóbicas y anillos aromáticos, se superponen estructuralmente en el espacio formando en conjunto un patrón estructural, que no corresponde a una molécula, pero resulta útil para definir la estructura de un farmacóforo [2,9,12].

La estructura obtenida, representa las características más probables de la molécula ideal a investigar y sus limitaciones geométricas. Los compuestos cribados muestran un alto grado de complementariedad con el farmacóforo y es probable que sean activos contra la diana de interés [2,12].

Se incluyen algunos programas de modelado del farmacóforo en la *Tabla 4* del Anexo II.

4.2.1.2. Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) o modelo de relación cuantitativa estructura-actividad

Otro método basado en el ligando es el modelo QSAR, que consiste en algoritmos matemáticos que permiten estimar computacionalmente las propiedades físico-químicas o toxicológicas de compuestos desconocidos [2,9,13].

En un modelo QSAR se selecciona un grupo de compuestos conocidos, con sus actividades biológicas documentadas, que van a emplearse para entrenar el modelo. El grupo seleccionado deberá incluir todos los posibles valores para la actividad biológica deseada. Un ejemplo sería incluir para una actividad específica como inhibir una enzima, todas las moléculas conocidas que inhiban la enzima en cuestión, intentando incluir moléculas con diferentes potencias de inhibición [2].

El siguiente paso implica integrar al algoritmo, descriptores moleculares que contengan suficiente información relevante acerca del fenómeno biológico. Para correlacionar los descriptores con las actividades observadas se puede emplear técnicas estadísticas o de *machine learning*. El descriptor con el coeficiente de correlación más alto será el seleccionado [2].

Tras seleccionar los descriptores y relacionarlos con la actividad biológica en una expresión matemática, el paso final consiste en validar el modelo haciendo predicciones sobre compuestos con los cuales aún no se haya experimentado, estos resultados se comparan con datos experimentales de compuestos conocidos [2].

En la *Tabla 5* del Anexo II se especifican programas asociados a modelos QSAR.

4.2.2. Métodos basados en el receptor

Los métodos basados en el receptor se fundamentan en contar desde el principio con información detallada de la diana, especialmente sobre su estructura y el sitio activo. Esta información se emplea como molde para cribar compuestos en una base de datos y seleccionar aquellas que tengan una mayor afinidad de unirse al receptor.

4.2.2.1. Docking

Entre las herramientas más populares de este método se encuentra el docking, una herramienta computacional utilizada para predecir la interacción del ligando con el sitio activo de la diana y su orientación conformacional más probable, formando un complejo estable. El docking es capaz de generar estructuras de complejos receptor-ligando, clasificar compuestos en base a su afinidad y estimar energías de unión o afinidad de la interacción [2,12].

El procedimiento del docking consiste primeramente en obtener una estructura de la proteína a estudiar. Se puede lograr mediante métodos experimentales como una cristalografía de rayos X o empleando directamente alguna estructura molecular disponible en bases de datos como PubChem. La estructura obtenida probablemente requiera de ajustes debido a inconvenientes como la omisión de átomos de hidrógenos, cadenas laterales incompletas o estados de protonación no definidos, los cuales se deben corregir antes de continuar [2,12].

A continuación, se debe definir los límites de las cavidades de la diana o sitios activos donde se espera que el ligando se una. Hacerlo reducirá las posibilidades de unión del ligando a la diana, que se traduce en una mayor precisión de los resultados obtenidos [12].

Tras obtener la estructura de la proteína, un algoritmo de búsqueda es el responsable de identificar posibles conformaciones en las que se unirá el ligando a la diana. Habiendo previamente definido el sitio de unión, se filtran las posibles conformaciones que estén relacionadas con la región definida, obteniendo únicamente conformaciones que se unan a una región específica de la proteína o que interactúen de la forma deseada con el receptor, como se muestra en la *Figura 3* [12].

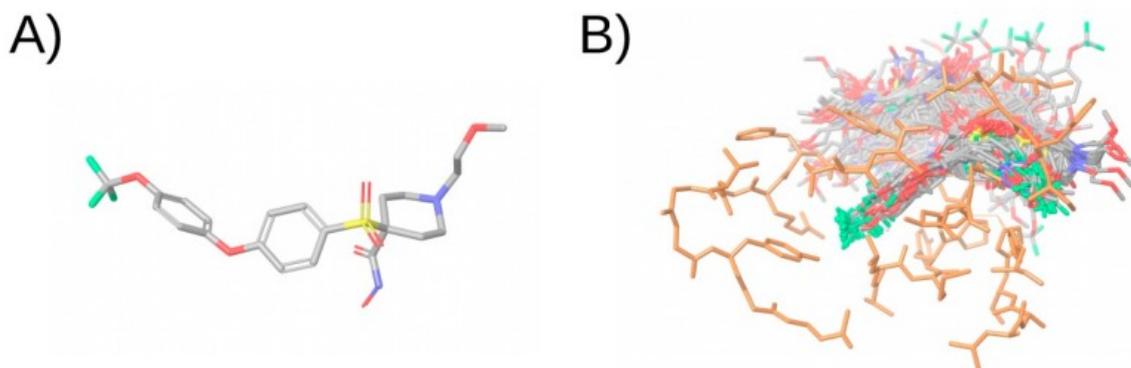


Figura 3. Ilustración de una simulación de docking sobre una molécula. La (A) muestra la estructura del compuesto. La (B) muestra las conformaciones obtenidas después de unirse al receptor (la proteína está coloreada en naranja) [12].

El docking además posee una función de *scoring* o evaluación, capaz de medir la afinidad de cada conformación del ligando en la diana.

En la *Tabla 6* del Anexo II se especifican programas empleados en el docking.

4.2.2.2. Diseño *de novo*

El diseño *de novo* es otra técnica relacionada con el receptor, que permite crear nuevas estructuras moleculares afines con la diana. Para ello se requiere una estructura cristalizada de alta resolución del sitio de unión de la diana, ya que el diseño de la molécula se basará en el tamaño, forma y residuos químicos de esta [9].

La nueva estructura molecular se construye a partir de moléculas químicas más pequeñas, uniendo fragmentos. Se emplean varias estrategias, como el linking y el growing [9].

En el linking se añaden pequeños fragmentos moleculares en distintas regiones del centro activo de la diana, y luego se unen estos fragmentos individuales entre sí para formar una sola molécula estable y sintetizable [9].

En el growing se construye la molécula a partir de un núcleo, el cual debe poder unirse al sitio activo. A partir de esta molécula se le unen fragmentos moleculares con sus grupos funcionales, con el objetivo de optimizar la estructura final y obtener una molécula estable [9].

Consulte la *Tabla 7* en el Anexo II para más información acerca de los programas empleados en el diseño *de novo*.

4.3. Estudios farmacocinéticos

Para que un medicamento sea efectivo, a parte de su bioactividad, se debe evaluar su farmacocinética. El fármaco debe llegar a la zona o tejido en donde se encuentre la diana, permaneciendo en su forma activa el tiempo necesario y en la suficiente concentración para que se produzca la actividad biológica.

La mayoría de herramientas computacionales disponibles basan su funcionamiento en predecir propiedades ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción), empleando descriptores moleculares. Esto se logra aplicando técnicas de cribado en distintas bases de datos para identificar moléculas similares al fármaco y así inferir su farmacocinética, como es el caso de la herramienta web SwissADME [9].

Existen además herramientas que emplean modelos PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling*). Se trata de un modelo compartimental, donde cada compartimento representa órganos y espacios fisiológicos reales en el cuerpo. Se compone por una integración de varias ecuaciones diferenciales, que abarcan las peculiaridades de cada compartimento de forma individual. Adicionalmente implementa parámetros fisiológicos, anatómicos, químicos y fisicoquímicos tanto del fármaco, como del paciente.

Los modelos PBPK predicen de manera detallada las propiedades ADME de medicamentos xenobióticos. Al individualizar los distintos órganos y tejidos, los modelos PBPK proporcionan flexibilidad para incorporar cambios fisiológicos en cada compartimento, permitiendo la extrapolación de modelos farmacocinéticos animales a modelos humanos, así como de poblaciones adultas, a poblaciones pediátricas y geriátricas [15,16,17,18]. Se emplea en el programa SimCYP, usado para predecir el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos en distintas poblaciones, como pediátrica y geriátrica [17].

4.4. Inteligencia artificial (IA)

La inteligencia artificial (IA) es un campo de la informática que se enfoca en crear sistemas que puedan realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, como el aprendizaje, el razonamiento y la percepción. Estos sistemas dotan a los modelos computacionales de una inteligencia e intuición humana basada en la experiencia, permitiendo que tomen decisiones y resuelvan problemas.

Varias de las herramientas computacionales mencionadas anteriormente incorporan inteligencia artificial. Por ejemplo, tanto el modelo QSAR como el *docking* basan su funcionamiento en el empleo de “*machine learning*”.

Derivado del *machine learning*, provienen las redes neuronales, que son arquitecturas informáticas que se inspiran en el funcionamiento del cerebro humano, imitando a las neuronas. Están compuestas por los llamados “nodos”, que son unidades básicas de procesamiento, los cuales se organizan en capas funcionales interconectadas. Cada

capa se organiza según funciones de entrada, procesamiento y salida, como se muestra en la *Figura 4*.

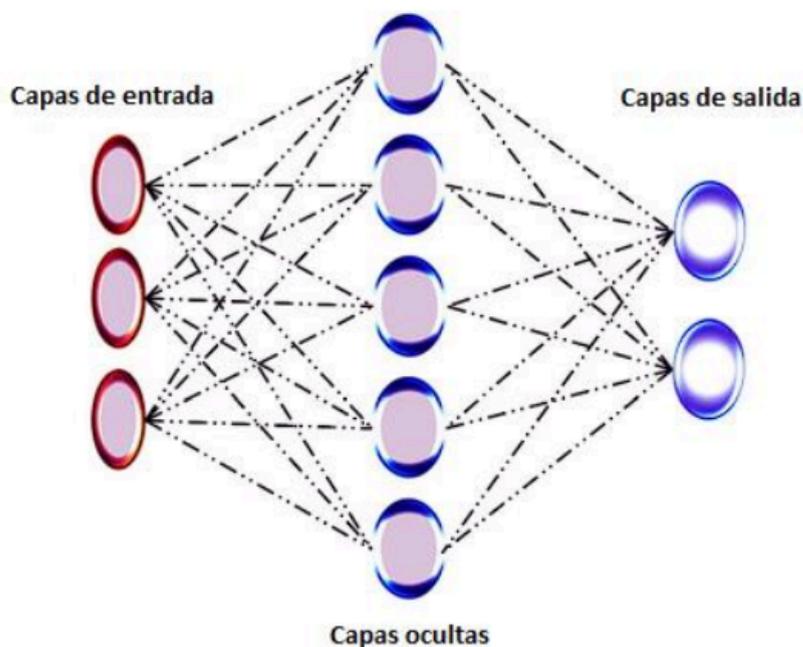


Figura 4. Representación de las capas funcionales pertenecientes a las redes neuronales [24].

Cada nodo procesa la información recibida a través de algoritmos, transmitiendo el resultado obtenido al siguiente nodo y repitiendo el ciclo hasta obtener un resultado final. La información transmitida por cada nodo al siguiente, varía según el concepto de “peso”, el cual determina la repercusión de cada dato aportado como el peso molecular, volumen y grupos funcionales presentes, en el resultado final [13,21,22,23].

Por ejemplo, se podría predecir el tamaño de partícula, la tasa de flujo, la densidad aparente, y la densidad compactada de comprimidos o mezclas de polvos, en técnicas de granulación. Empleando para ello datos de entrada, como el tipo y porcentaje de diluyente, el equipo de granulación empleado, la cantidad y el método de adición del aglutinante. [23].

La inteligencia artificial aplicada a los fármacos, actualmente es capaz de predecir propiedades moleculares, relacionando las estructuras moleculares con diversas propiedades, como la solubilidad o la toxicidad [25]. Descubrir nuevos compuestos, simulando estructuras moleculares que cumplan con ciertos criterios propuestos [26]. También es capaz de analizar interacciones moleculares al predecir cómo un fármaco se une y afecta a su proteína objetivo, así como brindar información sobre los mecanismos de acción y la eficacia terapéutica [12,22].

En la *Tabla 8* del Anexo III se detallan contribuciones de la IA en la farmacología y en la *Tabla 9* contribuciones con respecto a la vacuna del COVID-19.

4.5. Otros empleos de las herramientas computacionales

La contribución de las herramientas computacionales aplicadas a los fármacos es reivindicada mediante una larga lista de medicamentos desarrollados, como se ejemplifica en la *Tabla 11* del Anexo III. Pero su utilidad no se limita únicamente a cribar compuestos con potencial terapéutico y su optimización. Existen otras finalidades como los ejemplos mostrados a continuación, que emplean varias de las técnicas computacionales mencionadas anteriormente.

4.5.1. Reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia empleada en la búsqueda de nuevos tratamientos mediante la investigación de medicamentos ya conocidos, explorando su efectividad contra patologías diferentes a las originalmente planteadas. Al mejorar la accesibilidad a la información sobre las moléculas y al poder relacionar su estructura con su actividad, es posible identificar nuevas dianas terapéuticas para moléculas ya conocidas, a menudo realizando pequeños cambios, como la cantidad de dosis suministrada [10].

Ejemplos de casos de fármacos reposicionados son, la olsalazina, un anti-inflamatorio redescubierto posteriormente como agente hipometilante, y la ribavirina, un antiviral con propiedades antifúngicas.

Consulte la *Tabla 10* en el Anexo III para una ampliación de los ejemplos mencionados, entre otros fármacos reposicionados.

4.5.2. Farmacogenómica

La farmacogenómica es una disciplina que trata de identificar variantes genéticas o genómicas, que afectan a las proteínas involucradas en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, y que condicionan por tanto la forma en la que el organismo responde a los fármacos. Identificando estas variantes se puede predecir la variabilidad individual en la respuesta farmacológica, garantizando la eficacia y la seguridad del tratamiento mediante la personalización del mismo para cada paciente [34,35].

En la farmacogenómica se debe estudiar las bases moleculares y genéticas de las personas, para ello se aplican las ciencias ómicas. Las ciencias ómicas se definen como el conocimiento derivado de la aplicación de un conjunto de tecnologías que permiten el estudio a nivel molecular de los distintos elementos implicados en el funcionamiento de un individuo. Se dividen en varias disciplinas como las mostradas en la *tabla 12* [34,35].

NOMBRE	DESCRIPCIÓN
Genómica.	Estudio del conjunto de secuencias de ADN que hay en un organismo.
Transcriptómica	Estudio del patrón de expresión genética en un organismo.
Proteómica	Estudio del conjunto de todas las proteínas post-traduccionales.
Metabolómica	Estudio del conjunto completo de los metabolitos presentes en un momento determinado en una célula.
Epigenómica	Estudio del conjunto de modificaciones reversibles del ADN o de las proteínas asociadas al ADN que actúan como elementos funcionales de regulación de la expresión génica de una célula .

Tabla 12. Ejemplos de ciencias ómicas existentes y su descripción [34].

Para integrar toda la información proporcionada por las ciencias ómicas, se emplean herramientas que permitan el análisis masivo e integrativo de los datos disponibles. Por otra parte, existen bases de datos con información sobre los efectos de los medicamentos, interacciones entre fármacos y datos clínicos que se pueden cruzar con los datos del paciente [34,35].

5. Conclusión

Las herramientas computacionales cobran cada vez mayor importancia en las investigaciones, contribuyendo tanto en el diseño molecular, como en el aspecto referencial al permitir analizar datos ómicos y farmacológicos. Agilizan y reducen el coste de desarrollo, facilitan el acceso a una amplia bibliografía, disponible en bases de datos y proporcionan un mayor conocimiento base sobre las moléculas de estudio.

La capacidad de las herramientas computacionales de analizar grandes cantidades de datos y hacer predicciones precisas es, sin duda, una ayuda a la hora de identificar cabezas de serie, dianas terapéuticas y predecir actividades farmacodinámicas y farmacocinéticas. Sin embargo, aún no son suficientes para reemplazar por completo los ensayos pre-clínicos y clínicos, que son calificados como los más costosos y lentos en el desarrollo de un fármaco. Las hipótesis formuladas por métodos computacionales no son suficientes para demostrar una actividad biológica, y por lo tanto deben ser validadas experimentalmente, además de requerir a gente cualificada multidisciplinariamente y grandes recursos computacionales.

Por ello, actualmente las herramientas computacionales son útiles en entornos controlados y para actividades delimitadas. No obstante, la proyección futura es que sean capaces de diseñar fármacos seguros y funcionales en tan solo horas y adecuar los tratamientos farmacológicos según las necesidades de los pacientes.

6. Bibliografía

1. Doytchinova I. Drug Design-Past, Present, Future. *Molecules* 2022 Feb 23;27(5):1496. doi: 10.3390/molecules27051496. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268598/>
2. Prada-Gracia D, Huerta-Yépez S, Moreno-Vargas LM. Application of computational methods for anticancer drug discovery, design, and optimization. *Molecules* 2016;27(6):411-423. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110968/>
3. Sausville EA. Chapter 30 - Drug Discovery. In: Atkinson AJ, Huang S, Lertora JLL, Markey SP, editors. *Principles of Clinical Pharmacology (Third Edition)*: Academic Press; 2012. p. 507-515. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123854711000301>
4. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011 Mar;162(6):1239-49. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x. PMID: 21091654; PMCID: PMC3058157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058157/>
5. Kapetanovic IM. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chem.Biol.Interact*. 2008 Jan 30;171(2):165-176. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279706003541?via%3Dihub>
6. PricewaterhouseCoopers. Global M&A Industry Trends in Health Industries [Internet]. PwC. Disponible en: <https://www.pwc.com/gx/en/services/deals/trends/health-industries.html>
7. Pwc. Next in pharma: Thriving in 2023 [Internet]. PwC. 2023. Disponible en: <https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/pharmaceutical-industry-trends.html>
8. Insights S. Top 9 Drug Development Trends & Innovations in 2022 [Internet]. StartUs Insights. 2022. Disponible en: <https://www.startus-insights.com/innovators-guide/drug-development-trends-innovation/>

9. Arya H, Coumar MS. Chapter 4 - Lead identification and optimization. In: Bhatt TK, Nimesh S, editors. The Design & Development of Novel Drugs and Vaccines: Academic Press; 2021. p. 31-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214718000040>
10. Medina-Franco JL, Fernández-de Gortari E, Naveja JJ. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. 2015;26(3):180-186. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X201500300180
11. Vemula D, Jayasurya P, Sushmitha V, Kumar YN, Bhandari V. CADD, AI and ML in drug discovery: A comprehensive review. 2023;181:106324. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098722002093?via%3Dihub>
12. Gimeno A, Ojeda-Montes MJ, Tomás-Hernández S, Cereto-Massagué A, Beltrán-Debón R, Mulero M, et al. The Light and Dark Sides of Virtual Screening: What Is There to Know? Int.J.Mol.Sci. 2019 Mar 19;20(6):1375. doi: 10.3390/ijms20061375. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470506/>
13. Carracedo-Reboredo P, Liñares-Blanco J, Rodríguez-Fernández N, Cedrón F, Novoa FJ, Carballal A, et al. A review on machine learning approaches and trends in drug discovery. 2021;19:4538-4558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8387781/>
14. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. Biophys Rev. 2017 Apr;9(2):91-102. doi: 10.1007/s12551-016-0247-1. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28510083; PMCID: PMC5425816. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425816/>
15. Kumar, B., Chawla, P.A., Chawla, V. (2022). Computer Aided Drug Design. In: Saharan, V.A. (eds) Computer Aided Pharmaceutics and Drug Delivery. Springer, Singapore. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-16-5180-9.pdf>

16. Ding X, Cui R, Yu J, Liu T, Zhu T, Wang D, et al. Active Learning for Drug Design: A Case Study on the Plasma Exposure of Orally Administered Drugs. *J.Med.Chem.* 2021 /11/25;64(22):16838-16853. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/acs.jmedchem.1c01683>

17. Deepika D, Kumar V. The Role of "Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK)" New Approach Methodology (NAM) in Pharmaceuticals and Environmental Chemical Risk Assessment. *Int.J.Environ.Res.Public.Health.* 2023 Feb 16;20(4):3473. doi: 10.3390/ijerph20043473. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/4/3473>

18. Barrett JS, Della Casa Alberighi O, L er S, Meibohm B. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in Children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012 Jun6;92(1):40–9. Disponible en: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2012.64?casa_token=93BckxsrVmEAAAAA%3AfJZgiwn54QJAQP3ySjF9S1nDmB3puXO0ban4ow_93l1b1gPynsF4KoWn9ZSBrF4OAmctJ7VSFmRaNEo

19. IA Pharma: el papel de la inteligencia artificial en los medicamentos del futuro | Globant Blog [Internet]. stayrelevant.globant.com. 2022. Available from: <https://stayrelevant.globant.com/es/technology/data-ai/ia-pharma-papel-inteligencia-artificial-medicamentos-futuro/>

20. Saldivar-González FI, Gortari EF, Medina-Franco JL. Inteligencia artificial en el diseño de fármacos: hacia la inteligencia aumentada. *Educación Química* [Internet]. 2023 Apr 11;34(2):17–25. Disponible en: <https://www.revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/83233/75095>

21. Dara S, Dhamercherla S, Jadav SS, Babu CM, Ahsan MJ. Machine Learning in Drug Discovery: A Review. *Artif.Intell.Rev.* 2022;55(3):1947-1999. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8356896/>

22. Qureshi R, Irfan M, Gondal TM, Khan S, Wu J, Hadi MU, et al. AI in drug discovery and its clinical relevance. 2023 Jul;9(7):e17575. Disponible en: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(23\)04783-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2FRetrieve%2Fapi%2FS2405844023047837%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(23)04783-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2FRetrieve%2Fapi%2FS2405844023047837%3Fshowall%3Dtrue)

23. Nagy, B., Galata, D.L., Farkas, A. *et al.* Application of Artificial Neural Networks in the Process Analytical Technology of Pharmaceutical Manufacturing—a Review. *AAPS J* 24, 74 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00706-0>

24. Selvaraj, C., Chandra, I. & Singh, S.K. Artificial intelligence and machine learning approaches for drug design: challenges and opportunities for the pharmaceutical industries. *Mol Divers* 26, 1893–1913 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10326-z>
25. Tayyebi, A., Alshami, A.S., Rabiei, Z. *et al.* Prediction of organic compound aqueous solubility using machine learning: a comparison study of descriptor-based and fingerprints-based models. *J Cheminform* 15, 99 (2023). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13321-023-00752-6>
26. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, Veselov MS, Aladinskiy VA, Aladinskaya AV, *et al.* Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nature Biotechnology* [Internet]. 2019 Sep;37(9):1038–40. Disponible en: <https://www.gwern.net/docs/rl/2019-zhavoronkov.pdf>
27. M. A. Rezaei, Y. Li, D. Wu, X. Li and C. Li, "Deep Learning in Drug Design: Protein-Ligand Binding Affinity Prediction," in *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 19, no. 1, pp. 407-417, 1 Jan.-Feb. 2022, doi: 10.1109/TCBB.2020.3046945. Disponible en: https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9305294?casa_token=NyMB9iBbjKUA AAAA:6Ny2MWNv7r_tzQo0YcaLm8dSo5eb2s3VdK08iNQsGeRsSes2a cK5qLB4zTvro9TR9tPWPOrd-w
28. Sharma A, Virmani T, Pathak V, Sharma A, Pathak K, Kumar G, Pathak D. Artificial Intelligence-Based Data-Driven Strategy to Accelerate Research, Development, and Clinical Trials of COVID Vaccine. *Biomed Res Int.* 2022 Jul 6;2022:7205241. doi: 10.1155/2022/7205241. PMID: 35845955; PMCID: PMC9279074. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279074/#:~:text=AI%20was%20successfully%20employed%20by.met%20the%20needs%20of%20individuals>
29. Pharma: el papel de la inteligencia artificial en los medicamentos del futuro | Globant Blog [Internet]. stayrelevant.globant.com. 2022. Disponible en: <https://stayrelevant.globant.com/es/technology/data-ai/ia-pharma-papel-inteligencia-artificial-medicamentos-futuro/>
30. Méndez-Lucio O, Tran JD, Medina-Franco JL, Meurice N, Muller MT. Toward Drug Repurposing in Epigenetics: Olsalazine as a Hypomethylating Compound Active in a Cellular Context. *ChemMedChem.* 2014 Mar 1;9(3):560–5. Disponible en:

<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84896691228&origin=inward&txGid=d20c8f49af6fb985f5dcd420b905bb38>

31. Yousfi H, Cassagne C, Ranque S, Rolain JM, Bittar F. Repurposing of Ribavirin as an Adjunct Therapy against Invasive Candida Strains in an In Vitro Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Sep 23;63(10):e00263-19. doi: 10.1128/AAC.00263-19. PMID: 31307986; PMCID: PMC6761495. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.00263-19>

32. Sobradillo P, Pozo F, Agustí Á. *Medicina P4: el futuro a la vuelta de la esquina.* 2011;47(1):35-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289610002887?via%3Dihub>

33. Ginsburg GS, Phillips KA. *Precision Medicine: From Science To Value.* *Health.Aff.(Millwood)* 2018 May;37(5):694-701. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989714/>

34. CIENCIAS ÓMICAS [Internet]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_CIENCIAS_OMICAS.pdf

35. FARMACOGENÓMICA: EL CAMINO HACIA LA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO [Internet]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/archivos/Informes_anticipando_2021_FARMACOGENOMICA_WEB.pdf

36. Unleashing the Potential of Computer-Aided Drug Design (CADD) in Drug Repurposing - DrOmics Labs [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 20]. Disponible en: <https://dromicslabs.com/unleashing-the-potential-of-computer-aided-drug-design-cadd-in-drug-repurposing/#:~:text=Several%20drugs%20have%20been%20successfully>

37. Dominguez Dueñas L, Goode-Romero G, Aguayo-Ortiza R. Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. *Educación Química.* 2019 Apr 9;30(2):27. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-893X2019000200027&script=sci_arttext

38. Sabe VT, Ntombela T, Jhamba LA, Maguire GEM, Govender T, Naicker T, et al. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. *Eur.J.Med.Chem.* 2021;224:113705. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523421005547?via%3Dihub>

7. Anexo I

TERMINOLOGÍAS EMPLEADAS

- **Conformación molecular:** Orientación de los átomos en una molécula como resultado del giro de enlaces sencillos.
- **Actividad biológica:** Efecto que tiene un determinado compuesto sobre las células.
- **Algoritmos:** Relacionado con la informática, se trata de un conjunto de reglas que indican al ordenador cómo ejecutar una tarea o producir un resultado.
- **Automatismo:** Desarrollo de un proceso o funcionamiento de un mecanismo por sí solo.
- **Cabezas de serie:** Molécula que interactúa con la diana objetivo. Suele ser desarrollada a partir de otras moléculas a través de modificaciones químicas con el fin de mejorar su afinidad con la diana.
- **Cribado:** Someter a una selección rigurosa un conjunto de personas o cosas. En este caso seleccionar moléculas de interés terapéutico en quimiotecas.
- **Cristalografía de rayos X:** Técnica experimental, orientada al estudio y análisis de materiales por difracción de los rayos X en sólidos en estado cristalino.
- **Estructura cristalina:** Forma sólida que indica cómo se ordenan y empaquetan los átomos, moléculas, o iones en el espacio.
- **Farmacóforo:** Combinación de características estéricas y electrónicas que son necesarias para asegurar la interacción con una diana específica y desatar su respuesta biológica [10].
- **Optimización:** Proceso por el cual se mejoran las características de un medicamento con el propósito de hacerlo más seguro, efectivo y adecuado para su uso clínico.
- **Machine learning:** *Machine learning* o aprendizaje automático es una rama de la inteligencia artificial que emplea algoritmos y modelos estadísticos, para procesar grandes cantidades de datos históricos, identificando patrones en los datos, con los cuales predice resultados [1,13].
- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** Técnica experimental en la que se emplean potentes campos magnéticos, ondas de radio y un ordenador para producir imágenes detalladas de las estructuras internas del cuerpo.

8. Anexo II

PROGRAMAS INFORMÁTICOS ASOCIADOS A LAS HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES

Modelado molecular

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
AlphaFold	Es un programa desarrollado por Google que predice la estructura 3D de una proteína, a través de su secuencia de aminoácidos.	https://deepmind.google/technologies/alphafold/
MODELLER	Es un programa de modelado molecular por homología, usado para producir modelos de estructuras proteicas terciarias y cuaternarias.	https://salilab.org/modeller/
SWISS-MODEL	Es un programa web de modelado estructural de proteínas por homología.	https://swissmodel.expasy.org/
MODBASE	Es una base de datos de estructuras proteicas generadas mediante modelado molecular por homología. Compara la secuencia de entrada con estructuras existentes buscando similitudes.	https://modbase.compbio.ucsf.edu/
ProModel	Es un software de modelación, análisis y optimización de procesos y sistemas, no solo farmacológico, sino que de cualquier tipo de industria.	https://promodel.com.mx/promodel/

Tabla 1. Programas de modelado molecular por homología [9]

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
I-TASSER	Programa bioinformático empleado para predecir estructuras tridimensionales de moléculas a partir de secuencias de aminoácidos. Se realiza mediante una técnica llamada reconocimiento de pliegues.	https://zhanggroup.org/I-TASSER/
FUGUE	Es un programa bioinformático, que dada una secuencia es capaz de calcular compatibilidades con estructuras moleculares y producir una lista de potenciales homólogos. Emplea el modelado por Threading.	https://fugue.mizuguchilab.org/fugue/
Threader	Programa que predice estructuras proteicas mediante el reconocimiento de plegamientos proteicos.	http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/?id=747
Phyre	Programa web que predice la estructura de proteínas mediante modelado por homología remota.	http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/~phyre2/html/page.cgi?id=index

Tabla 2. Programas de modelado molecular por Threading [9,11].

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
ROSETTA	Software que incluye algoritmos para realizar modelos y análisis estructurales de proteínas.	https://www.rosettacommons.org/software

Tabla 3. Programas de modelado molecular por Ab initio [9,11]

Modelado del farmacóforo

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
Phase (Schrödinger)	Es una herramienta intuitiva de modelación de farmacóforos que permite la evaluación de compuestos en base a características estéricas y electrónicas de moléculas con actividad biológica conocida. Permite el cribado virtual y optimización de moléculas.	https://www.schrodinger.com/platform/products/phase/
BIOVIA (Discovery Studio)	Programa que emplea la herramienta de modelado y análisis de farmacóforos "CATALYST", es capaz de colaborar en la evaluación de pequeñas moléculas terapéuticas con o sin datos estructurales de la diana.	https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio/ligand-and-pharmacophore-based-design
MOE (Molecular Operating Environment)	Es un software de diseño de fármacos que permite la visualización molecular, modelado y simulación de estructuras y desarrollo de métodos es una sola interfaz.	https://www.chemcomp.com/en/Products.htm
BRUSELAS (Balanced Rapid and Unrestricted Server for Extensive Ligand-Aimed Screening)	Es un programa web de cribado virtual de moléculas mediante similaridad estructural y farmacóforos.	https://bio-hpc.ucam.edu/Bruselas/

Tabla 4. Programas de modelado del farmacóforo [9]

Programas mencionados de modelado QSAR

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
BuildQSAR	Es un programa gratis que ayuda en tareas de crear y analizar modelos QSAR mediante análisis de regresión.	https://buildqsar.software.informer.com/2.0/
BioPPSy	Un programa capaz de predecir propiedades farmacocinéticas de fármacos usando modelos QSAR.	https://sourceforge.net/projects/biopsy/ ?

Tabla 5. Programas de modelado QSAR [37].

Docking

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
AutoDock Vina	Es uno de los programas más rápidos y más usados para el docking. Predice como pequeñas moléculas se unen a un receptor con estructura 3D conocida.	https://vina.scripps.edu/
GOLD	Es un software de docking para el descubrimiento de farmacos. Se usa para realizar cribados con el fin de obtener cabezas de serie.	https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/software/gold
MOE-Dock	Apartado de docking del programa MOE mencionado en el modelado del farmacóforo.	https://www.chemcomp.com/en/Products.htm
LeDock	Es un software de acoplamiento molecular de interacciones ligando-proteína.	https://apollo-docs.readthedocs.io/en/latest/software/applications/leDock/ledock-1.0/index.html

Tabla 6. Listado de programas empleados en el docking [9, 14].

Diseño de Novo

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	DIRECCIÓN WEB (2024)
RoseTTAFold	Es una herramienta informática que es capaz de desvelar la estructura 3D de proteínas y diseñar otras completamente nuevas desde cero.	https://www.ipd.uw.edu/software/
LUDI	Es una herramienta integrada en plataformas de modelado molecular como Discovery Studio, que permite el diseño <i>de novo</i> de fármacos inhibidores de enzimas.	https://www.addlink.es/productos/discovery-studio#caracteristicas-2
MCSS (<i>Multiple Copy Simultaneous Search</i>)	Es una herramienta capaz de determinar qué grupos funcionales tienen una interacción favorable con los sitios activos de una proteína. Se localiza en la plataforma CHARMM.	https://www.charmm.org/

Tabla 7. Listado de programas empleados en el diseño de novo [9].

9. Anexo III

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Inteligencia artificial

EMPRESA	CONTRIBUCIÓN
Scientia y Sumitomo Dainippon Pharma. (colaboración de 2 empresas)	Primer caso de un medicamento desarrollado por IA y probado por seres humanos. La molécula “DSP-1181” es activa contra el receptor de serotonina 5-HT1A y útil en el trastorno obsesivo-compulsivo.
Deep Genomics	Empresa que emplea la IA para detectar la causa genética de algunas enfermedades. Descubrió una posible diana (mutación genética) y tratamiento (DG12P1) para la enfermedad de Wilson.

Tabla 8. Ejemplos de aplicaciones de IA en el diseño de fármacos por empresas [32].

NOMBRE	CONTRIBUCIÓN
AstraZeneca	Empleó técnicas de <i>machine learning</i> para acelerar la evaluación de muestras de tejido y para seleccionar perfiles de pacientes que encajaran con sus ensayos clínicos, basándose en historias médicas electrónicas. Además, aplicó inteligencia artificial en varias etapas de los ensayos clínicos para reducir la duración de los mismos.
Moderna	Empleó inteligencia artificial en el diseño de secuencias de ARN mensajero, generando casi 1000 moléculas al mes.
Pfizer	Mediante su nueva tecnología de machine learning denominada SDQ , fue capaz de recolectar datos clínicos sobre

	<p>la eficacia de vacuna en tan solo 22 horas, casi en tiempo real, optimizando eficazmente su vacuna en etapas tempranas del desarrollo y minimizando los problemas presentados en etapas posteriores, además de recopilar datos sobre el almacenamiento de las vacunas para evitar posibles problemas relacionados.</p>
--	---

Tabla 9. Lista de contribuciones por parte de empresas mediante IA en el desarrollo de una vacuna para el COVID-19 [28].

Reposicionamiento de fármacos

Nombre	Descripción
Olsalazina	Un estudio realizó un cribado virtual mediante docking en la base de datos “National Cancer Institute”, identificando a “NSC14778” como una molécula novel con actividad hipometilante. Se realizó otro cribado virtual en la base de datos de DrugBank mediante similaridad estructural 3D, usando la molécula NSC14778 como farmacóforo, donde de 1582 compuestos 19 fueron similares, entre ellos la olsalazina teniendo la similaridad más alta [30].
Ribavirina	Un estudio realizó un cribado virtual de 1920 compuestos activos contra colonias de <i>Candida albicans</i> en bases de datos aprobados por la FDA. Del cribado realizado, solo 21 moléculas demostraron una inhibición en el crecimiento fúngico superior al 90% de efectividad, entre los cuales se encontraba la ribavirina. Esta fue seleccionada por no encontrarse estudios previos de su efectividad como antifúngico. Se estudió la susceptibilidad de 100 colonias diferentes de <i>Candidas</i> sp. frente al fármaco, demostrando ser efectiva contra 60, incluso aquellas resistentes al fluconazol [31].
Remdesivir	Un medicamento antiviral desarrollado para el Ébola, que fue reposicionado más tarde para el COVID-19 por inhibir la ARN

	polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2. Se reposicionó mediante métodos basados en el receptor.
Hidroxiclороquina	Fármaco para tratar la malaria, que fue reposicionado al igual que el anterior para el COVID-19, interfiriendo con la capacidad del SARS-CoV-2 de entrar y replicarse en las células. Se emplearon métodos basados en el ligando.
Vorinostat	Medicamento aprobado contra el linfoma de linfocitos T cutáneos, fue reposicionado para el glioblastoma por inducir apoptosis y autofagia. Se reposiciono mediante métodos basados en el receptor.
Metformina	Empleado para la diabetes tipo 2, fue reposicionado para tratamientos anticancerígenos al modular múltiples dianas y rutas biológicas. Se reposicionó mediante métodos basados en el ligando.

Tabla 10. Ejemplos de fármacos reposicionados mediante herramientas computacionales [30,31,36].

Lista de medicamentos desarrollados mediante herramientas computacionales.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN Y DESARROLLO	INFORMACIÓN ADICIONAL
Aliskiren	Es un inhibidor del sistema renina-angiotensina usado en la hipertensión. Se empleó información sobre datos estructurales cristalizados de inhibidores de la renina, unido al modelado molecular para optimizar una molécula previamente establecida como cabeza de serie.	Desarrollado por Novartis y aprobado en 2007 bajo el nombre de "Tekturna".

TMI-005	Es un medicamento usado en enfermedades inflamatorias por ser un inhibidor de la Enzima Convertidora del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α convertase o TACE). Se empleó información estructural mediante rayos X de inhibidores TACE empleados como cabezas de serie. Además se aplicaron modificaciones conducidas a mejorar la potencia y la selectividad, así como estudios SAR y optimización de características farmacocinéticas.	Desarrollado por Wyeth Research, bajo el nombre de "Apratastat". Aún sigue en fase clínica.
Captopril	Es un medicamento antihipertensivo. Se considera el primer medicamento desarrollado exitosamente mediante métodos basados en el receptor, empleando información estructural y funcional de enzimas claves y estudios de relación estructura-actividad (SAR).	Descubierto en 1977 por la compañía Bristol Myers-Squibb, fue aprobada en 1981, bajo el nombre de "Capoten".
Dorzolamida	Es un medicamento inhibidor de la anhidrasa carbónica usado en el glaucoma. Fue uno de los primeros ejemplos de fármacos en usar estructuras cristalizadas de dianas mediante rayos X de forma experimental. Empleando la información estructural de la diana y estudios SAR consiguieron diseñar y optimizar una molécula con afinidad específica por la diana.	Desarrollado por Merck y aprobado en 1995 bajo el nombre de "Trusopt".

Rupintrivir	Es un inhibidor de la proteasa "3C" del rinovirus humano. Usando la estructura de la enzima 3C se realizó una optimización del compuesto líder, además de realizar estudios SAR.	Desarrollado por Agouron bajo el nombre de "AG 7088". El medicamento tuvo éxito en las fases clínicas II y III con pacientes experimentalmente infectados con el virus, pero no pudo aliviar la gravedad de los pacientes infectados por el rinovirus de forma natural, frenando posteriores estudios de este fármaco.
Saquinavir	Es un fármaco antiviral para el VIH. Se emplearon estudios de cristalografía de rayos X en el sustrato diana para optimizar y desarrollar el fármaco.	Desarrollado por Hoffmann-LaRoche, y aprobado en 1995 bajo el nombre de "Invirase".

Tabla 11. Listado de medicamentos desarrollados mediante herramientas computacionales [2,38].