

# ***Capítol 1. Introducció***



## 1.1 Disseny de nous fàrmacs

Els nous fàrmacs neixen de la necessitat de tractar les malalties o símptomes per als quals no hi ha una teràpia eficaç o per millorar els tractaments ja existents, sent uns dels principals objectius de la Química Mèdica la preparació de nous fàrmacs. És per aquest motiu que la indústria farmacèutica dedica una gran esforç a la recerca i al desenvolupament (R+D) de nous i més potents medicaments que puguin cobrir les necessitats terapèutiques del moment. El resultat d'aquesta recerca s'assoleix després de molts anys d'investigació, amb fortes inversions i amb un alt índex de fracassos, ja que quan una molècula innovadora arriba al mercat en forma de medicament, pel camí s'han abandonat, en fases més o menys avançades, un nombre considerable de nous compostos.

El descobriment d'un nou fàrmac sorgeix del coneixement d'un determinat procés biològic, de l'aïllament d'un principi actiu en un producte natural i també a partir de la modificació estructural d'una molècula amb activitat farmacològica coneguda o bé per *sreening* de les possibles activitats dels nous compostos sintetitzats.

Tenint en compte la gran expansió que la Química Orgànica ha desenvolupant en el camp de la síntesi, comprendrem que cada dia són més els nous compostos que es sintetitzen i que, per tant, la relació existent entre compostos farmacològicament actius / compostos totals sintetitzats va progressivament disminuint . Una vegada identificat un compost amb possible potencial terapèutic la fase inicial d'un projecte inclou una sèrie d'estudis preclínic i que es duen a terme al laboratori i serveixen per demostrar els efectes farmacològics en animals de laboratori, òrgans aïllats o bé *in vitro* amb preparats o cultius.

Després d'aquesta fase i demostrada la seva capacitat terapèutica s'entra en l'anomenada fase 0, que comprèn als estudis preliminars necessaris per fer els primers assaigs en humans, aquests són bàsicament estudis de millora de la síntesi química, anàlisi d'impureses, estabilitat i galènica en relació al compost o a la formulació a administrar, estudis toxicològics, farmacològics i d'ADME (absorció, distribució, metabolisme i excreció) destinats a explorar els efectes de la substància o la seva interacció amb l'organisme.

D'aquesta forma una substància amb activitat farmacològica potencialment útil, identificada en la fase preclínica no es converteix en un fàrmac fins que no ha superat totes les fases i s'ha establert la seva capacitat terapèutica valorant-se a més els seus efectes secundaris.

Recents estudis assenyalen que les possibilitats d'obtenir molècules amb èxit terapèutic és d'una o dues per cada 10.000 de nova síntesi i que el temps per amortitzar les despeses de R+D es situa entre els 6 i els 10 anys. La recerca d'una nova molècula representa per la Indústria Farmacèutica una gran inversió econòmica, ja que, a més de les despeses per materials i equips utilitzats, cal afegir el cost del personal tècnic qualificat. Si a tot això afegim la necessitat de sintetitzar més compostos per tal de poder trobar un que sigui farmacològicament actiu, obtindrem una idea de l'esforç econòmic i humà que representa llençar un nou fàrmac al mercat.

Per tant, és evident que un dels aspectes que han d'incloure els laboratoris farmacèutics en el futur és randomitzar el procés de creació d'un nou fàrmac, és a dir "dissenyar" un nou fàrmac amb nous mètodes de treball més lògics i racionals, que redueixin al màxim el temps d'investigació i el cost econòmic.

## **1.2 Mètodes Computacionals**

Les eines informàtiques han permès reduir el temps d'investigació gràcies a que aconsegueixen processar gran quantitat d'informació de forma ràpida i eficaç. Tanmateix el desxiframent del genoma humà, no hagués estat possible sense l'ajuda dels mitjans informàtics. Podem diferenciar dos nivells diferents de processament computacional de la informació:

- \* Emmagatzematge i accés a bases de dades: el tractament informàtic permet copiar i transmetre dades accedint amb relativa simplicitat a la informació.

- \* Processament de dades: la informació dipositada en les bases de dades pot ser analitzada i modificada a través de programes informàtics per tal d'obtenir un coneixement més detallat.

Avui en dia, algunes d'aquestes bases de dades permeten un accés immediat a través d'internet, sent per exemple la més coneguda la *Protein Data Bank* (PDB) que permet obtenir estructures tridimensionals de grans molècules i complexos macromoleculars. Una de les pioneres fou la *Cambridge Structural Data Base* (CSD), modernament existeixen altres que informen de seqüències de proteïnes com l'*Expasy*, d'àcids nucleics com l'EMBL, la GenBank, la *Nucleic Data Bank* (NDB) i altres que en conjunt són de gran utilitat ja que a més permeten establir relacions entre la seqüència, l'estructura i la funció.

També és interessant el recent projecte LINK3D, es tracta d'una connexió a temps real amb una xarxa privada que permet obtenir tant la visualització 3D com informació i càlculs puntuals de l'estructura i propietats moleculars de qualsevol compost d'interès farmacològic, així com establir contacte i intercanvi d'opinions amb investigadors de diferents grups de recerca d'arreu de tot el món. No cal dir que aquest projecte beneficiarà en gran mesura a les universitats i a la indústria farmacèutica en general.

Els mètodes computacionals han permès a més d'accedir a aquestes estructures obtingudes de dades cristal·logràfiques experimentals l'optimització molecular d'estructures derivades d'aquestes i en general de qualsevol possible estructura de forma que per comparació amb dades experimentals pot arribar a obtenir-se un model de certa fiabilitat en el sentit que reproduiria amb gran aproximació el model real.

Però de vegades les dimensions dels sistemes bioquímics a estudiar poden sobrepassar la capacitat de les eines informàtiques de que disposem, ja que malgrat el constant increment en la potència de càlcul de les modernes computadores de vegades els sistemes bioquímics a estudiar estan formats per macromolècules amb milers i milers d'àtoms. Per solucionar aquesta dificultat, s'han desenvolupat aproximacions que simplifiquen els formulismes matemàtics i alhora mantenen la qualitat dels resultats.

En conjunt, els mètodes computacionals aplicats als sistemes bioquímics estant

demostrant la seva capacitat per extreure informació a partir de dades empíriques i fins i tot poden predir propietats difícilment accessibles experimentalment, però encara tenen per davant el repte d'aconseguir una descripció més acurada de la complexitat que cada dia ens presenten els sistemes bioquímics.

### **1.3 Objectius de la present tesi**

El grup d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) objecte d'estudi d'aquesta tesi han tingut des de fa dècades un gran interès farmacològic, per un banda perquè a l'inhibir la síntesi de prostaglandines per bloqueig de l'enzim ciclooxigenasa (COX) s'han mostrat molt eficaços tant en processos inflamatoris aguts com crònics, serveixi d'exemple l'aspirina o la indometacina. Per altra part, en els últims anys s'ha descobert que alguns d'ells també són efectius contra l'asma, el càncer i prevenen l'alliberació de radicals lliures, causa de l'estrès oxidatiu, l'envelliment i degeneració cel·lular, processos que avui en dia es troben en el punt de mira com responsables de malalties de certa preocupació en la nostra societat com són l'Alzheimer, el Parkinson, l'esclerosi múltiple i altres alteracions neurodegeneratives.

L'estudi d'aquests nous compostos AINE que ara per ara alleugereixen la simptomatologia d'aquestes malalties ha d'obrir nous camins a futurs estudis mecanístics que permetin dissenyar fàrmacs més eficaços i més selectius, en aquest sentit un grup concret d'AINE es mostren més selectius per algun dels isoenzims de la COX-1/COX-2, aquesta selectivitat és útil tant per cada tractament específic, com per controlar els efectes secundaris, com per exemple per evitar en determinats pacients, lesions de la mucosa gàstrica.

També són de gran interès farmacològic i per aquest motiu s'han inclòs en aquesta tesi els inhibidors duals de la COX i 5-LOX (5-lipoxigenasa), en aquests AINEs què a més dels efectes beneficiosos de la inhibició selectiva per algun dels isoenzims de la COX s'afegeix la disminució dels efectes secundaris aconseguits pel control de la síntesi dels leucotriens: entre altres la disminució de quimiotaxis, de la permeabilitat vascular així com en alguns casos de certs processos asmàtics i al·lèrgics.

D'aquesta forma com a primer objectiu s'estudiaran i quantificaran les propietats estructurals, principalment electròniques i de solvatació (que sembla tenen un paper important en el mecanisme dels AINE) en les famílies de compostos AINE: Arilacètics,

*N*-Ariplantrànlics, Arilpropionics, relacionant-les amb la capacitat d'inhibició dels enzims ciclooxigenasa (COX-1 i COX-2) i 5-lipoxigenasa (5-LOX). Com a mètodes, es calcularan diversos paràmetres i propietats electròniques amb ajuda de mètodes quàntics *semiempírics* i *ab initio*. Mètodes que també serviran per analitzar la llibertat conformacional dels grups químicament actius en aquests compostos, ja que la flexibilitat molecular és un factor important en la interacció fàrmac-enzim.

Un altre objectiu és relacionar les propietats moleculars anteriorment calculades amb la inhibició *in vitro* de l'activitat ciclooxigenàsica (COX-1 i COX-2) seguint un mecanisme temps-dependent/ temps-independent que poden presentar diferents fàrmacs de les famílies d'AINE: Arilacètics, Indolacètics, *N*-Ariplantrànlics, Arilpropionics i Arilheterocíclics.

Amb l'ajut de tècniques de modelització molecular es definiran els paràmetres estructurals més significatius que intervenen en les diferents etapes d'interacció d'aquests inhibidors amb el locus d'unió pels diferents isoenzims de la COX.

Finalment s'estudiarà per anàlisis conformacional la flexibilitat molecular, així com les propietats moleculars dels AINE que segueixen un mecanisme antioxidant en la inhibició de la COX i 5-LOX com són els fenols i els derivats del BHT, aquests últims són de gran interès farmacològic ja que s'ha demostrat que són inhibidors duals d'ambdós enzims afavorint l'acció antiinflamatòria i presentant menors efectes secundaris que els AINE més clàssics. Particularment s'analitzaran quins factors moleculars potencien l'acció antioxidant a través de la formació del radical fenòxid, així s'estudiaran les propietats termodinàmiques, les càrregues electròniques, la densitat electrònica en el punt crític de l'enllaç O-H i es relacionaran quantitativament amb les activitats inhibidores COX/5-LOX, intentant a més discernir entre les propietats que afavoreixen la inhibició selectiva de la COX, de la 5-LOX, o bé d'ambdós enzims en els inhibidors duals. També s'analitzarà la importància dels paràmetres estructurals d'aquests compostos en el locus d'unió de la COX.

