

TEMARIO ASIGNATURA LECTIVA DE LA CARRERA DE FARMACIA :

NUEVAS ESTRATEGIAS APLICADAS AL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

Los recientes avances en distintas tecnologías, como la informática, el modelado matemático de los procesos biológicos, el conocimiento del genoma, y la generación de las ciencias ómicas, acompañado del microarrays de proteínas y bases de datos han contribuido a abordar el Diseño de Fármacos desde otra perspectiva.

Estas metodologías, tomadas en conjunto, han hecho posible una descripción de los sistemas biológicos mediante el modelado molecular y la simulación de los procesos biológicos no imaginable hace un par de años atrás.

Se presenta el programa propuesto como materia electiva, el cual esta fundado en la necesidad de incorporar nuevos conocimientos en un nivel mas avanzado al de grado, como una manera de contribuir a la formación de aquellos estudiantes que deseen estar mas directamente vinculados al campo del desarrollo de medicamentos.

Prof. Responsable: Dra. Luciana Gavernet

Carga horaria: **80 hs totales.**

Carga horaria semanal: 5 hs.

Materias Correlativas: **Química Medicinal aprobada**

TEMA A

Dra. Luciana Gavernet

Nuevas estrategia aplicas al Diseño de Fármacos- Introducción

Teóricos-Seminarios 2 hs

Unidad 1: Cambios en el paradigma en el modelo de desarrollo de nuevos fármaco determinados por: i) nuevas tecnologías disponibles, ii) avances de la genómica y la biología molecular, iii) desarrollo de la bioética, iv) la emergencia de la química verde v) escenario económico de la industria farmacéutica internacional. Oportunidades de aplicación de las nuevas metodologías en el escenario latinoamericano.

Dr. Luis Bruno-Blanch-

Teorico- Seminario 2hs

Unidad 2:

Diseño de fármacos desde el ligando: Métodos *De Novo*, ejemplos de aplicación. Aspectos teóricos y prácticos de metodologías 3D/5D QSAR. Comparative Molecular Field Análisis (CoMFA), conjunto de entrenamiento, reglas de alineamiento, descriptores electrostáticas y elección de Cargas Parciales Atómicas. Descripción de las regiones CoMFA. Método PLS (cuadrados mínimos parciales). Estadísticos usados frecuentemente en 3D-QSAR. Criterios de buen modelo XD-QSAR.

Dra. Luciana Gavernet

Experimental 6hs.

Parte Práctica Unidad 1-2

Capacitación en el uso del programa Sybyl, y su aplicación CoMFA. Cada alumno realizara un trabajo de estudio CoMFA, sobre una acción farmacológica específica.

Bibliografía sobre las temáticas a dictar:

* Hugo O. Villar, Mark R. Hansen and Richard Kho, Substructural Analysis in Drug Discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2007, 3, 59-67 59

*Andrea D. Weston, and Leroy Hood . Systems Biology, Proteomics, and the Future of Health Care:

Toward Predictive, Preventative, and Personalized Medicine. *J. Proteome Research* 2004, 3, 179- 196 179

* Eugene C Butcher, Ellen L Berg, Eric J Kunkel; Systems biology in drug discovery; *Nature Biotechnology* Volume 22 Number 10 October 2004 1253.

* Carolyn R Cho, Mark Labow, Mischa Reinhardt, Jan van Oostrum⁴ and Manuel C Peitsch The application of systems biology to drug discovery; *Current Opinion in Chemical Biology* 2006, 10:294–302.

TEMA B

Diseño de fármacos desde el receptor

Total 25 hs: 10 hs Teóricos Seminarios/ 15 hs Experimental

Dra. Luciana Gavernet

Unidad 1 Receptores biológicos.

1.1 El receptor. Definición. Teorías del receptor. Afinidad. Agonismo. Antagonismo.

1.2 Interacción fármaco-receptor. Fuerzas intermoleculares en la formación del complejo fármaco-receptor.

1.3 Naturaleza Química de los receptores.

1.3.1 Proteínas. Estructura

1.3.2 Propiedades de los aminoácidos

1.3.3 Determinación experimental de la estructura de las proteínas.

1.3.4 El problema del plegamiento de las proteínas

1.3.5 Métodos de predicción de la estructura de proteínas.

1.3.6 Inferencia de la función biológica a partir de la estructura

1.4 Enumeración de las bases de datos. Análisis de la información que proveen.

Unidad 2 Diseño de nuevos ligandos basados en la estructura tridimensional del receptor

2.1 selectividad de la interacción fármaco-receptor. "Docking".

2.1.1 El blanco y su sitio de unión. Estructura tridimensional

2.1.2 Selección de ligandos

2.1.3 Simulación de la formación de complejos. Flexibilidad de ligandos y flexibilidad de receptor

2.1.4 Funciones de puntuación (scoring).

2.2. Uso de los resultados del *docking* en el diseño de fármacos

2.2.1 Identificación de moléculas líder

2.2.2 Diseño de derivados de las moléculas líder

2.3 Simulación de las interacciones ligando-receptor. Cálculo de energías de interacción

Programas: Pymol (visualización), Autodock 4 (docking),.

Posiblemente: Amber9 o Hyperchem (preparación de la proteína y dinámica molecular) y Gaussian (para minimizaciones y elaboración de campos de fuerza no standard).

Bibliografía:

-Protein Structure Prediction. Concepts and applications. Anna Tramontano. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 2006 . ISBN 3-527-31167-X

Amber 9. Users´ Manual. Case, D.A.; Darden, T.A.; Cheatham, III, T.E.; Simmerling, C.L.; Wang, J.; Duke, R.E.; Luo, R.; Merz, K.M.; Pearlman, D.A.; Crowley, M.; Walker, R.C.; Zhang, V.; Wang, B.; Hayik, ; Roitberg, A.; Seabra, G.; Wong, K.F.; Paesani, F.; Wu, X.; Brozell, S.; Tsui, V.; Gohlke, H.; Yang, L.; Tan, C.; Mongan, J.; Hornak, V.; Cui, G. ; Beroza, P.; Mathews, D.H.; Schafmeister, C.; Ross, W.S.; Kollman P.A. 2006, AMBER9, University of California, San Francisco

TEMA C

Topología Molecular Aplicada a la Búsqueda de Nuevos Fármacos

Total 20 hs: 8 hs Teóricos Seminarios/ 12 hs Experimental

Dr. Alan Talevi

Unidad 1: Generalidades

Parte teórica.

- 1.1 Introducción a la búsqueda racional de fármacos en bases de datos. Definición general de índices topológicos.
- 1.2 Fundamentos de un estudio QSAR. Ventajas y desventajas relativas de las metodologías QSAR 2D y 3D. Ejemplos de aplicaciones.
- 1.3 Screening Virtual: fundamentos, clasificación de las metodologías de Screening Virtual. Ejemplos de aplicaciones recientes.

Unidad 2: Estudios QSAR

Parte teórica:

- 2.1 Breve reseña histórica de las metodologías QSAR. Descripción detallada de las etapas de un estudio QSAR. Diseño del conjunto de entrenamiento: dominio de aplicabilidad. Criterios para definir el dominio de aplicabilidad. Neighborhood behavior. Coeficiente de Patterson.
- 2.2 Cálculo de descriptores moleculares. Selección del subconjunto de descriptores que mejor describe la propiedad de interés.
- 2.3 Generación del modelo QSAR: aplicación de métodos estadísticos, principio de parsimonia, principio de no redundancia. Validación. Sobreajuste.
- 2.3 Aplicación de un modelo QSAR en Screening Virtual. Diagramas de Distribución Farmacológica.

Unidad 3: Definición de índices topológicos.

Parte teórica:

- 3.1 Descripción detallada de los distintos tipos de índices topológicos incluidos en el programa Dragón: índices topológicos clásicos, índices de conectividad, índices de carga de Gálvez, índices de información, autocorrelaciones 2D, caminos y recorridos, índices basados en autovalores de matrices topológicas.

Unidad 4: Perspectivas.

Parte teórica.

- 4.1 Perspectivas de la topología molecular.
- 4.2 Generación de índices topológicos que discriminen isómeros ópticos. Generación de índices topológicos para descripción de biomoléculas (proteínas, ADN, ARN).
- 4.3 Perspectivas del Screening Virtual.
- 4.4 Metodologías combinadas. QSAR por consenso.
- 4.5 Inclusión de filtros ADME/Tox. Reglas de Lipinski y de Veber para biodisponibilidad oral. Uso del coeficiente de partición como filtro para categorías terapéuticas específicas. Generación de filtros ADME/Tox específicos mediante modelos QSAR.

Parte experimental UNIDADES 1-4. Uso de ChemOffice y Hyperchem para generar estructuras químicas. Descripción detallada y uso del programa Dragon. Comparación del valor de descriptores 2D y 3D partiendo de distintas conformaciones iniciales. Cálculo de índices topológicos para un conjunto de estructuras de interés. Diseño de un conjunto de entrenamiento a partir conjunto de estructuras dadas. Verificación de diversidad estructural, definición de dominio de aplicabilidad. Cálculo de los índices topológicos del programa Dragon para el conjunto diseñado. Generación de una función discriminante. Generación de la matriz de correlación, definición de nivel de tolerancia. Validación de la función discriminante generada en la clase 2. Validación cruzada Leave Group Out. Ensayo de aleatorización de Fisher. Validación externa. Generación del Diagrama de Distribución Farmacológica. Selección del intervalo óptimo de valores de la función discriminante para aplicar en el Screening Virtual. Realización de un Screening Virtual de una pequeña base de datos verificando que las estructuras seleccionadas pertenezcan al dominio de aplicabilidad.

Carga horaria de la parte práctica: 12 horas.

Programas que se utilizarán: Hyperchem, Estadística, BMDP, Dragon, Estadística, ChemDBsoft, PowerMV.

Bibliografía recomendada

- * Chen, X.; Reynolds, C.H. Performance of similarity measures in 2D fragment-based similarity searching. Comparison of structural descriptors and similarity coefficients. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* (2002) 42, 1407-1414
- * Willett, P. Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. *Drug. Discov. Today* (2006) 23/24, 1046-1053
- * Ekins, S.; Mestres, J.; Testa, B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual screening and profiling. *Brit. J. Pharmacol.* (2007) 152, 9-37
- * Application of Topological Descriptors in QSAR and Drug Design: History and New Trends. *Curr. Drug Targets* (2002), 2, 93-102
- * Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nature Rev. Drug Discov.* (2003), 2, 192-204

TEMA D

Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (MAOS)

Total 8 hs: 4 hs Teóricos Seminarios/ 4 hs Experimental

Lic. Gisela Samaja

Unidad 1: Aspectos generales de la radiación microondas.

- 1.1. Historia del descubrimiento de la radiación microondas.
- 1.2. Fundamentos de la interacción de la microondas con la materia.
 - 1.2.1. Espectro electromagnético.
 - 1.2.2. Permitividad dieléctrica.
 - 1.2.3. Ángulo dieléctrico.
 - 1.2.4. Dependencia térmica de la permitividad dieléctrica
 - 1.2.5. Efecto de los electrolitos.
- 1.3. Mecanismos de polarización.
- 1.4. Mecanismos de conducción.

Unidad 2: Origen de radiación microonda, sus riesgos y aplicaciones

- 2.1 Hornos domésticos y reactores (horno single-mode o multi-mode) Límites de los microondas domésticos Límites en la medición de la temperatura.
- 2.2 Origen de los Efectos de las microondas. Efectos no térmicos de las microondas en síntesis orgánica. Efectos del medio: Solventes Polares, Solventes No Polares.
- 2.3 Aplicación de la Radiación Microondas en Síntesis. Reacciones Sin solvente (Solvent free) Microondas y catálisis de transferencia de fase. Catálisis heterogénea. Microondas y Líquidos iónicos.
- 2.3 Aplicaciones de la radiación microondas a síntesis o procesos para la obtención de fármacos. (Ejemplos de aplicación.)

Unidad 3: Parte Experimental

Reacciones clásicas promovidas por microondas, reacción de acilación: síntesis de acetato de 2-naftilo. Reacción de sustitución nucleofílica: síntesis de N-fenil-2,4-dinitroanilina.

Bibliografía:

- *Microwaves in Organic Synthesis*, Second edition. Edited by A. Loupy. Copyright © 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN: 3-527-31452-0
- *Organic Process Research & Development* **2000**, 4, 498-504.
- *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* **2005**, 6, 139-167.
- *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.
- *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48, 2513-2517.

TEMA E

Síntesis de péptidos y peptidomiméticos biológicamente activos-

Total 12 hs: 8 hs Teóricos Seminarios/ 4 hs Experimental

Dra. Luciana Gavernet

Temas Teóricos : Introducción. Problemática de la síntesis de péptidos.

Estrategias utilizadas en el diseño de una síntesis de péptidos.

Síntesis de péptidos en fase sólida.

Síntesis de péptidos por Spot Síntesis.

Grupos protectores y activadores.

Control de reacción. Pureza e identificación. HPLC-Masas; MALDI-TOF

Proteómica

Otras aplicaciones de la spot síntesis.

Parte Experimental: Spot síntesis

Bibliografía

1. Matthew D. Bowman, Megan M. Jacobson, Brian G. Pujanauski and Helen E. Blackwell, Efficient synthesis of small molecule macroarrays: optimization of the macroarray synthesis platform and examination of microwave and conventional heating methods. *Tetrahedron* (62), 2006, 4715.

2. Hilpert1, Dirk FH Winkler, Robert EW Hancock . Peptide arrays on cellulose support: SPOT synthesis, a time and cost efficient method for synthesis of large numbers of peptides in a parallel and addressable fashion, *Nature Protocols* , 2,(6),2007,1333.

TEMA F

Los Heterociclos en Química Medicinal

Total 5hs Teóricos Seminarios

Lic. Valentina Pastore

Introducción. Heterociclos en sistemas biológicos. Enzimas, Vitaminas, Metabolitos.

Estructura heterocíclica. Nomenclatura. Diferencia de reactividad de los heterociclos

Anillos de 5, 6 y mas miembros no fusionados. Anillos fusionados.

Procedimientos utilizadas para su síntesis.

Aplicaciones Fármacos heterocíclicos. Ejemplos

Fármacos heterocíclicos en Sistema Nervioso Central. Diseño de nuevas estructuras anticonvulsivantes

Bibliografía

Textos básicos de Química Orgánica.

Carey, Vogel.