



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**QUIMIOINFORMÁTICA PARA EL ESTUDIO DE COMPUESTOS
ORGANOMETÁLICOS EN EL DESARROLLO Y
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
YESENIA CRUZ LEMUS**

TUTOR DE TESIS: JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Alfonso Sebastián Lira Rocha

VOCAL: Profesor: Paulina del Valle Pérez

SECRETARIO: Profesor: José Luis Medina Franco

1er. SUPLENTE: Profesor: Víctor Hugo Avilés Rosas

2° SUPLENTE: Profesor: Antonio Elías Kuri Pineda

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO F,
CUBÍCULO 117. GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIFACQUIM (DISEÑO DE FÁRMACOS
ASISTIDO POR COMPUTADORA)**

ASESOR DEL TEMA: JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO

SUPERVISOR TÉCNICO: FERNANDO DANIEL PRIETO MARTÍNEZ

SUSTENTANTE: YESENIA CRUZ LEMUS

Parte de los resultados de esta tesis se difundieron en

Artículo:

Medina-Franco, J.L.; Cruz-Lemus, Y.; Percastre-Cruz, Y. [Chemoinformatic Resources for Organometallic Drug Discovery](#). *Computational Molecular Bioscience* **2020**, *10*, 98324.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), proyecto Ciencia Básica 282785 y del Programa de Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas (NUATEI), del Instituto de Investigaciones

Índice

RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Química Farmacéutica Organometálica	9
1.2 Quimioinformática	11
1.3 Proceso ADME	14
1.4 Diversidad estructural.....	16
1.5 Blancos moleculares de metalofármacos y mecanismos de acción.....	18
1.5.1 Blancos moleculares epigenéticos	20
1.6 Actividades terapéuticas de los metalofármacos	25
1.7 Toxicidad	31
2. OBJETIVOS	34
2.1 General	34
2.2 Particulares	34
3. ESTUDIOS COMPUTACIONALES REPORTADOS: QUIMIOINFORMÁTICA Y MODELADO MOLECULAR.....	35
3.1 Bases de datos moleculares	35
3.2 Estudios de relación estructura-propiedad y estructura-actividad	39
3.3 Modelado molecular	50
4. PROPUESTAS.....	52
4.1 Representación molecular.....	52
4.1.1 Complejidad molecular.....	53
4.1.2 Huellas digitales (<i>molecular fingerprints</i>) y cálculos de similitud molecular ...	58
4.1.3 Cribado virtual por similitud molecular	60
4.2 Estudios de relaciones estructura-actividad cuantitativos	61
4.2.1 Panoramas de actividad (<i>activity landscape modeling</i>).....	62

4.2.2 <i>Metal hopping</i> o “saltos de metal”	63
4.3 Representación visual del espacio químico	65
4.4 Predicción de propiedades ADME/Tox.....	68
4.5 Base de datos molecular de metalofármacos	70
4.6 Cribado virtual	72
4.6.1 Búsqueda sistemática de compuestos.....	72
4.6.2 Búsqueda sistemática de blancos moleculares (<i>target fishing</i>).....	73
5. CONCLUSIONES.....	79
6. PERSPECTIVAS	82
7. REFERENCIAS	84

RESUMEN

El éxito de una molécula para que pueda convertirse en un fármaco no sólo está en sus cualidades intrínsecas, sino también en cómo se planifica y ejecuta su desarrollo.¹ Aún con los avances y descubrimientos recientes en la Química Farmacéutica, existe la posibilidad de desarrollar nuevos agentes farmacológicos con un modo de acción y un perfil clínico diferente a los compuestos orgánicos ya establecidos.

Los compuestos organometálicos tienen un papel importante en el desarrollo de fármacos y son la base del área de *Química Farmacéutica Organometálica*. Por otra parte, la quimioinformática ha contribuido al desarrollo de fármacos y su papel en la industria farmacéutica se vuelve cada vez más importante. Sin embargo, la quimioinformática se ha utilizado primordialmente en compuestos de origen orgánico y aún es limitado el número de aplicaciones reportadas de la quimioinformática para el desarrollo de *metalofármacos*. Aunque se han publicado estudios cuantitativos de relaciones estructura-propiedad (QSPR, por sus siglas en inglés) para metalofármacos, otros estudios quimioinformáticos aún son escasos.

El objetivo general de esta tesis es hacer un análisis integral de los avances y áreas de oportunidad para aplicar métodos quimioinformáticos al desarrollo de compuestos organometálicos. Primero se hace una recopilación y análisis de estudios computacionales recientes realizados con metalofármacos. Posteriormente, se plantean estrategias quimioinformáticas para el desarrollo de metalofármacos. Cabe mencionar que muchas de las estrategias propuestas son extensiones a los métodos que se emplean comúnmente en la investigación de compuestos orgánicos. Dentro de las

aplicaciones que se proponen se discuten la representación molecular para cálculos rápidos de similitud molecular y análisis de distribución en el espacio químico. También se propone la creación, curado y mantenimiento de una base de datos molecular para el almacenamiento, organización y minería de datos de metalofármacos. Igualmente, se discuten áreas de oportunidad específicas para el desarrollo de metalofármacos dirigidos a dianas moleculares epigenéticas.

Una de las principales perspectivas de esta Tesis es desarrollar e implementar a profundidad cada una de las estrategias que se proponen. No obstante, se aclara que los estudios que se mencionan a lo largo de la Tesis son sujetos a otras investigaciones a realizarse en un futuro. Se espera que esta Tesis contribuya al impulso de la aplicación de métodos quimioinformáticos a metalofármacos y favorezca el fortalecimiento de la Química Farmacéutica Organometálica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Química Farmacéutica Organometálica

Se puede definir a la Química Farmacéutica Organometálica (*Medicinal organometallic chemistry*) como el área de investigación enfocada en la síntesis y evaluación biológica de compuestos organometálicos para aplicaciones de diagnóstico o de terapia, así como las investigaciones sobre su modo de acción. Por lo general, implica ciclos de optimización de compuestos para mejorar su eficacia, seguridad y características farmacocinéticas.

Un compuesto organometálico se define generalmente como una molécula que contiene un metal, el cual tiene al menos un enlace covalente metal-carbono.² Años atrás se solía pensar que el enlace metal-carbono volvía a los compuestos organometálicos tóxicos, inestables y no aptos para aplicaciones biológicas. Aún así, se les han encontrado múltiples aplicaciones con beneficios en la Medicina.

Si bien los compuestos organometálicos hoy en día son útiles en diagnóstico, sus avances y aplicaciones a la salud humana han tenido un menor crecimiento respecto a los compuestos orgánicos. Esta desproporción se debe principalmente a la poca disponibilidad y versatilidad de los conocimientos obtenidos en las múltiples investigaciones. A pesar de todo, los derivados organometálicos exhiben varias ventajas sobre los medicamentos cuyo principio activo es un compuesto orgánico ya que ofrecen oportunidades en el diseño y modos de acción más específicos y únicos.

Con frecuencia, los compuestos organometálicos son bajos en valencia por lo que no son dañinos como los oxidantes³ ya que como se sabe, las especies oxidantes son

químicamente reactivas y pueden dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo, comprometiendo el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes con riesgo a un daño celular. Exhiben gran diversidad estructural, estados de oxidación variables, carácter lipofílico relativo, propiedades redox del catión metálico, entre otras características. También permiten la posibilidad de un diseño racional de ligando para controlar las propiedades cinéticas, como la tasa de intercambio de ligando.⁴ Además, en muchos casos son cinéticamente inertes y, por lo tanto, actúan como un compuesto completo, por ejemplo, al inhibir a las enzimas.³

Debido a que la mayoría de las veces el metal está relativamente unido a sus ligandos de carbono, son posibles las transformaciones orgánicas en la periferia de la molécula. Esto proporciona oportunidades para hacer modificaciones estructurales extensas mientras se mantiene intacto el metal y sus ligandos. En resumen, ofrecen una gran versatilidad con relación a la variedad de interacciones disponibles (enlace de puente de hidrógeno, apilamiento π , enlace coordinativo, reconocimiento espacial), la combinación de rigidez alrededor del metal y flexibilidad en los ligandos, la cinética de la sustitución de ligandos y a sus propiedades redox.

Adicionalmente, los compuestos organometálicos pueden tener estructuras y formas complejas que permiten explorar una nueva química, incluidos nuevos mecanismos de acción a los que las moléculas orgánicas pequeñas, en general, no pueden acceder. Por otro lado, uno de los desafíos en el desarrollo de metalofármacos es controlar los procesos de sustitución de ligandos para que la forma activa del complejo metálico llegue y ataque el sitio blanco.² Además, los compuestos organometálicos y metalofármacos tienen una complejidad molecular especial. Cabe aclarar, que este

concepto se debe utilizar con precaución ya que la complejidad estructural es subjetiva y no es fácil de medir o cuantificar porque varía dependiendo del área de donde se estudie. Sin embargo, para fines prácticos en esta tesis y teniendo como referencia revisiones anteriores, la complejidad molecular se considera una propiedad que sólo depende de la estructura química y no está directamente influenciada por factores externos.⁵

Hoy en día vemos un campo de estudio bastante diverso y orientado a los mecanismos de acción. Estos avances y cambios han mejorado la comprensión del comportamiento de las moléculas dentro del organismo, además de motivar el trabajo de investigaciones multidisciplinarias. El objetivo de este tipo de investigaciones es abarcar en menos tiempo más campo de estudio, de forma que el conocimiento generado sea aplicado y reportado para darle seguimiento y vigilancia.

1.2 Quimioinformática

La quimioinformática se definió por primera vez en 1998 por Frank Brown como una disciplina emergente que incluye “todos los recursos de información que un científico necesita para optimizar las propiedades de un ligando para convertirse en un fármaco”.⁶ El enfoque principal de la quimioinformática es el manejo de información sobre estructuras químicas. Esta disciplina realiza actividades de procesamiento de datos químicos, diseño, implementación e integración de sistemas de información química, así como minería de datos, la cual está basada en el análisis de grandes volúmenes de información con el objetivo de encontrar patrones o modelos que expliquen el comportamiento de los datos.⁷ Una definición más sencilla de quimioinformática sería el

uso de la tecnología de la información cuyo fin es contribuir a la adquisición, análisis y gestión de datos e información relacionada con compuestos químicos y sus propiedades.

El aumento de datos estructurales y de bioactividad generados en programas de descubrimiento de fármacos ha estimulado la creación de técnicas informáticas para el análisis de datos. Así, una de las características de la quimioinformática es el manejo de cantidades muy grandes de información que generalmente se organiza en bases de datos, proporcionando el acceso a la información química a una escala inabordable si se trabaja únicamente a través de la literatura.

Actualmente, las herramientas que proporciona la quimioinformática han sido base en el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos. Aún así, se debe tener en cuenta que muchos algoritmos y métodos que se utilizan en la quimioinformática tienen su origen en la informática. Esto se aplica a la mayoría de los métodos de aprendizaje automático (*machine learning*), pero la quimioinformática abarca otras herramientas que han ido evolucionando con el tiempo. Dentro de sus áreas de aplicación se encuentran la predicción de comportamiento en procesos ADME, de toxicidad, solubilidad, así como hidrofobicidad. Por lo tanto, esta disciplina da un panorama útil que sirve como guía en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos.

El campo de la quimioinformática ha influido en la forma en que se realiza la investigación química al proporcionar acceso a información química. Esta información se encuentra plasmada en bases de datos a una escala inalcanzable al trabajar a través de la literatura química,⁸ sobre todo en compuestos orgánicos. No obstante, hay

áreas en las que aún no se aplica y es ahí donde es necesario aprovecharla. Una de las áreas donde la quimioinformática se ha aplicado en forma limitada es la Química Farmacéutica Organometálica.

La química computacional ha sido utilizada recientemente para fines que se podrían considerar inmediatos. Ejemplo de ello es su aplicación en el descubrimiento de compuestos líderes que puedan servir como tratamiento clínico contra el virus SARS-CoV2 (nuevo coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) que causa la enfermedad COVID-19 (*Coronavirus Disease from SARS-CoV2*). Debido a su alta tasa de transmisión el virus SARS-CoV2 ha provocado la pandemia de la enfermedad COVID-19, declarada por Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.

En vista de que se trata de una situación de emergencia, la ciencia se ha enfocado en buscar soluciones particularmente rápidas. Por ello, los esfuerzos de la química computacional se han dirigido principalmente al reposicionamiento de fármacos existentes como inhibidores potenciales del nuevo coronavirus SARS-CoV2.

Dentro de los estudios con enfoques computacionales publicados hasta ahora, se destaca la utilización de técnicas como el cribado virtual, acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular.^{9,10,11,12,13,14} En este tipo de estudios se ha dado una importancia significativa a la existencia de bases de datos que permitan obtener información confiable de compuestos de interés. También se han hecho esfuerzos por crear plataformas interactivas en línea, disponibles para la exploración e identificación de fármacos contra SARS-CoV2.¹⁵ Es importante dejar claro que, al tratarse de estudios

in silico, es necesario complementar con evaluaciones *in vitro* e *in vivo* para poder hacer uso de los compuestos encontrados como prometedores contra el SARS-CoV2.

Debido a que se trata de un virus nuevo, no existe hasta ahora un tratamiento que sea efectivo para curar el COVID-19. En este contexto, los compuestos organometálicos pudieran ofrecer una alternativa de encontrar una solución al problema mundial que acontece, dando pauta a explorar compuestos diferentes.

1.3 Proceso ADME

La acción de un determinado medicamento es en gran medida consecuencia de las distintas interacciones y reacciones que ocurren en el organismo. Las características farmacocinéticas están definidas por las propiedades ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción de la molécula. Aún con esto, no hay que dejar de lado que la eficacia del fármaco no sólo está asociada con las propiedades farmacodinámicas del mismo, sino que intervienen la formulación farmacéutica, el sitio y la vía de administración, entre otras variables.

En la farmacocinética, los factores que tienen mayor influencia son las propiedades fisicoquímicas de la molécula como:

- Tamaño y forma moleculares
- Grado de ionización
- Solubilidad
- Lipofilicidad

Estas propiedades pueden ser calculadas de forma aproximada mediante el uso del coeficiente de partición octanol-agua ($\log P$) y el pK_a .¹⁶ Además, son útiles para predecir la unión a proteínas, la distribución en tejidos y la absorción en el tracto gastrointestinal.

De manera similar, la membrana celular representa un factor muy importante en el diseño de fármacos ya que actúa como una barrera ante el fármaco. Que un fármaco alcance su sitio de acción dependerá de su capacidad para atravesar dicha barrera. Por lo tanto, el transporte a través de la membrana es considerado como uno de los factores que más influyen en la absorción y distribución de fármacos. El transporte se puede mediar controlando algunas características del fármaco, entre las que se encuentran carga, lipofilia, y la interacción entre el metal y ligando. Estas características suelen ser modificadas en etapas de optimización de las moléculas para mejorar el comportamiento del fármaco y asegurar su efecto terapéutico.

El conocimiento de la farmacocinética de los metales en el organismo o en células individuales es esencial para el diseño y desarrollo de fármacos ya que no sólo ayuda a comprender la farmacología de los ya existentes, sino también a la optimización del diseño y el desarrollo de nuevos medicamentos.

En metalofármacos los desafíos en farmacocinética son especialmente conocidos ya que suelen presentar una limitada solubilidad. Esta limitación ocurre muchas veces en la administración oral, por lo que en ocasiones se prefiere la administración intravenosa. La administración intravenosa puede evitar efectos no deseados, como el efecto de primer paso, efecto terapéutico retardado, irregularidades en la absorción y se contrarresta la falta de estabilidad de algunos complejos metal-ligando. Es importante

dejar claro que esa elección dependerá de las características finales del fármaco, además de que se debe estudiar a fondo la bioquímica de la enfermedad que se quiere tratar para elegir la mejor vía de administración y tener en cuenta que no todos los fármacos son candidatos para administrarse por vía intravenosa.

En la elección de la vía de administración se puede aprovechar el hecho de que algunos metalofármacos, dependiendo sus características, se pueden someter a un proceso de alteración de la estructura, como el intercambio de ligandos o transmetalación.¹⁶ Este mecanismo está determinado por la fuerza de los enlaces metal-ligando en condiciones fisiológicas pero se puede utilizar en el diseño óptimo de la molécula, mejorando su comportamiento dentro del organismo.

Otras opciones por considerar para mejorar la farmacocinética son la coordinación de los ligandos apropiados con propiedades de direccionamiento, así como la lipofilia y la carga de los complejos metálicos que desempeñan papeles cruciales e influyen fuertemente en su absorción celular y en la distribución intracelular en ciertos orgánulos. También se ha optado por el diseño de fármacos que sean sensibles a estímulos específicos, relacionados con el comportamiento redox, pH, enzimas, luz, temperatura, etc. Estas modificaciones ofrecen oportunidades para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos no deseados de los fármacos a base de metal.¹⁷

1.4 Diversidad estructural

Como se ha mencionado, una de las ventajas de los compuestos organometálicos y metalofármacos respecto a los compuestos puramente orgánicos es su “complejidad

estructural”.⁵ Una molécula orgánica puede tener enantiómeros diferentes. En cambio, un complejo de metal de transición octaédrica con seis sustituyentes tiene 30 estereoisómeros diferentes, lo que le atribuye un gran potencial para el diseño racional de ligandos, ofreciendo hasta cierto punto, control sobre las propiedades cinéticas.¹⁸ Sin embargo, se debe tener en cuenta que si no se tiene claro el comportamiento de la molécula deseada ni del metal que se está estudiando, tener una amplia variedad estructural puede ser contraproducente.

Dentro de las características que originan esta diversidad estructural se encuentran:

- **Propiedades redox:** Muchos complejos metálicos sufren reacciones de transferencia de electrones. Un ejemplo donde se aprovecha esta propiedad es un estudio donde se buscaban moléculas contra el cáncer. En el estudio se utilizó la idea de reemplazo “bioisostérico” de anillos de fenilo con fragmentos de metalloceno. Posteriormente, se produjo una serie de derivados del tamoxifeno, un fármaco usado contra el cáncer. Aunque la mayoría de los derivados resultaron inactivos, los derivados de ferroceno (ferrocifenos) mostraron una actividad comparable a la del propio tamoxifeno. De hecho, fueron activos incluso en líneas celulares en las que el tamoxifeno no muestra actividad.¹⁸ Dicho comportamiento se investigó y se relacionó a una actividad redox reversible del centro de hierro en estos compuestos.¹⁹ Estos resultados indican que el manejo de esta propiedad es prometedora para el desarrollo de fármacos. Actualmente, el ferrocifeno se encuentra en un ensayo preclínico contra el cáncer.²⁰

- Intercambio de ligandos. Se ha visto que diversos compuestos organometálicos ejercen su actividad antiproliferativa, o parte de ella, a través de un mecanismo de intercambio de ligandos. Este tipo de mecanismo se produce debido a que en muchos casos, los compuestos organometálicos actúan como profármacos por lo que pueden sufrir reacciones antes de llegar a su sitio blanco. Tales reacciones son utilizadas para generar enlaces covalentes fármaco-diana, causando lesiones estructurales en los ácidos nucleicos lo que conduce a la apoptosis celular. En todos los casos, el metal modula la coordinación de ligando y el mecanismo de acción del fármaco.^{21,22,23,24} Por lo tanto, tales reacciones pueden controlarse para maximizar la actividad y/o minimizar los efectos no deseados. Hasta la fecha, estos mecanismos no se encuentran descritos con exactitud, por lo que se requiere más investigación.
- Propiedades catalíticas: Capacidad de tales derivados para catalizar reacciones químicas.

1.5 Blancos moleculares de metalofármacos y mecanismos de acción

La introducción de iones metálicos en productos farmacéuticos con fines terapéuticos o de diagnóstico constituye uno de los problemas básicos de investigación dentro de la Química Farmacéutica ya que el estudio de su comportamiento en el organismo es más complicado que el de una molécula orgánica pequeña. Por ejemplo, los estudios que se hacen en proteómica son difíciles de aplicar a metalofármacos dado a su alta incidencia de unión no específica. Muchos metalofármacos se unen a residuos de aminoácidos lábiles expuestos, como cisteína, metionina, glutamato e histidina.²⁵

Para algunos metalofármacos se han estudiado y propuesto mecanismos moleculares de acción. Tal es el caso del cisplatino. El cisplatino es un fármaco de quimioterapia a base de platino que se usa para tratar varios tipos de cáncer. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales el cisplatino realiza su actividad quimioterapéutica por lo que su actividad final se entiende como la unión de todos ellos. Aquí se discute el mecanismo principal. Su absorción está mediada por el transportador de cobre CTR1 en levaduras y mamíferos. Se activa una vez que ingresa a la célula y en el citoplasma, los átomos de cloruro del cisplatino son desplazados por las moléculas de agua, dando lugar a un producto hidrolizado con actividad electrofílica. Esta característica le confiere la capacidad de reaccionar con grupos nucleofílicos como los grupos sulfhidrilo en las proteínas y los átomos de nitrógeno donadores de pares de electrónicos libres en los ácidos nucleicos. Por lo tanto, el cisplatino se une covalentemente con el ADN principalmente a través del átomo de N-7 de la base de guanina debido a su basicidad y ubicación en la superficie del surco principal. Realiza enlaces cruzados intracadena entre las bases del ADN. Como resultado se obtienen daños al ADN de las células cancerosas, bloqueando la división celular y provocando la muerte celular apoptótica.²⁶

La apoptosis mediada por cisplatino tiene lugar mediante la activación de un tipo de proteínas llamadas caspasas, las cuales ejercen su acción por dos vías principales de activación:²⁷ La primera es una vía extrínseca donde los ligandos se unen al factor de necrosis tumoral α (TNF α) y se realiza una oligomerización y reclutamiento de procaspasa-8 a través de moléculas adaptadoras para formar un complejo de señalización inductor de muerte. Por otro lado, la vía intrínseca comienza como resultado del estrés celular provocado por el daño al ADN, ocasionando

la liberación de citocromo-c de las mitocondrias y la procaspasa-9 así como la formación de un complejo de apoptosoma activo.

A pesar de su gran actividad anticancerígena, se ha confirmado que en células humanas el cisplatino también desencadena la degradación rápida del transportador CTR1, disminuyendo la entrada del fármaco y en consecuencia la resistencia a éste. Por este motivo se están desarrollando alternativas al cisplatino las cuales buscan mejorar su efecto y disminuir tanto su toxicidad como la resistencia.

1.5.1 Blancos moleculares epigenéticos

La modulación epigenética se refiere a cambios en la estructura de la cromatina que afectan la forma en que se expresan los genes, pero son independientes de la secuencia de ADN.²⁸ Los tres mecanismos moleculares principales que median la regulación epigenética son:

- Metilación del ADN.
- Modificaciones de histonas.
- Expresión de RNA no codificantes.

Metilación del ADN

La metilación del ADN implica la adición covalente de un grupo metilo a la posición carbono-5 de la citosina para formar la quinta base, 5-metilcitosina (5-mC) en los dinucleótidos de citosina-guanina (CpG). La metilación es catalizada por tres principales metiltransferasas de ADN (DNMT), y el donante del grupo metilo es S-

adenosilmetionina (SAM). La metilación produce cambios topológicos en la conformación de la cromatina, lo que la hace más condensada. Además, el ADN metilado recluta represores transcripcionales de unión a CpG de metilo y también interfiere con la unión al ADN de activadores transcripcionales; la combinación de estos eventos finalmente puede resultar en el silenciamiento transcripcional de los genes metilados.²⁹

Modificaciones de histonas

Las histonas son proteínas nucleares que empaquetan el ADN en nucleosomas, las unidades de la estructura de la cromatina. Las modificaciones más comunes en histonas incluyen la metilación de arginina (R), metilación, acetilación, ubiquitinación, sumoilación, fosforilación de serina (S) y treonina (T). Estas modificaciones son generalmente factibles debido a la susceptibilidad de las colas N-terminales de las histonas. Ciertas modificaciones específicas de histonas pueden actuar secuencialmente o en combinación para formar un “código” reconocible para algunos eventos posteriores, como la activación o represión transcripcional.²⁹

Diversos compuestos dirigidos contra células cancerosas basan su mecanismo de acción en la actividad epigenética sobre histonas. Como ejemplo se encuentran los compuestos prototipo de rutenio-areno: el compuesto anti metástasis no citotóxico (**a**), y el compuesto anti tumoral relativamente citotóxico (**b**) (Figura 1).

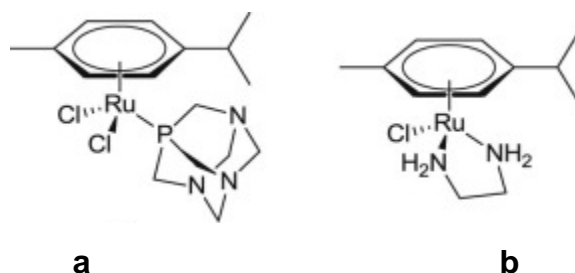


Figura 1. Compuestos de rutenio-areno con actividad sobre células cancerosas mediante interacción con histonas.

El compuesto **a** forma aductos con proteínas histonas, mientras que **b** se dirige preferentemente al ADN de la cromatina. En 2014 se determinó que **a** era más efectivo que **b** al inducir la detención de la fase G2/M. En este estudio se pudo observar que el cambio del ligando de etilendiamina de $[\text{Ru-cymene-Cl}]^+$ a fosfa-adamantano (y Cl) transformó la selectividad de ADN dirigido a proteínas de cromatina dirigida.³⁰

El compuesto **KP1019** (Figura 2) se ha relacionado con el daño al ADN.³¹ Este compuesto tiene actividad anticancerígena contra las células tumorales colorrectales tanto *in vitro* como *in vivo*. Su mecanismo se basa en el daño al ADN, la inducción del retraso del ciclo celular y la apoptosis. Se ha propuesto un modelo del modo de acción molecular de **KP1019** en *Saccharomyces cerevisiae*. En este modelo, después de ingresar a las células, el compuesto se dirige a la maquinaria epigenética y provoca el desalojo de histonas de la cromatina.

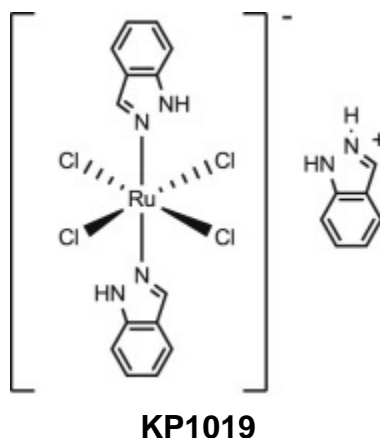


Figura 2. Compuesto con rutenio KP1019, con actividad anticancerígena con posible actividad contra histonas.

Expresión de RNA no codificantes

Los RNA no codificante (ncRNA) se clasifican en dos tipos: largos y pequeños. Los ncRNA pequeños (21-25 nucleótidos) han ampliado enormemente el alcance de la regulación epigenética principalmente por dos mecanismos:

- La represión traduccional (por miRNA).
- La degradación de mRNA (por siRNA).

Una coincidencia de secuencia completa entre el miRNA (designado miR) y el RNAm da como resultado la represión traduccional (ruta del miRNA), mientras que un desajuste de bases desencadena la ruta de degradación del ARNm (ruta del siRNA) y el RNAm se degrada.³²

Los complejos metálicos pueden adoptar varias formas estructurales, que no se encuentran en los compuestos orgánicos. Esta característica permite que los complejos metálicos expongan regiones del espacio químico dentro de biomoléculas a las que los compuestos orgánicos no pueden acceder.²⁸

Otro metalofármaco relacionado con la epigenética es el cisplatino, donde se ha visto que la resistencia que se genera a éste puede ser causada por cambios epigenéticos a nivel molecular y celular.²⁶ Dentro de estas modificaciones se encuentran: la acumulación reducida del fármaco, ya sea por flujo de salida activo, secuestro o flujo de entrada deteriorado; desintoxicación por conjugados de glutatión (GSH), metalotioneínas y otros antioxidantes; niveles elevados de reparación de daños en el ADN (reparación por escisión de nucleótidos y reparación de desajustes), cambios en el estado de metilación del ADN; alteraciones del tráfico de proteínas de membrana como resultado de una organización y distribución defectuosas del citoesqueleto, sobreexpresión de chaperonas y factores de transcripción, entre otras.³³ Estas modificaciones llegan a afectar seriamente la efectividad del fármaco. De hecho, se han reportado reducciones de los aductos que se forman en el ADN de hasta nueve veces, por lo que es necesario considerar los efectos epigenéticos para lograr el éxito del fármaco.³⁴

Hasta la fecha, no se tiene un panorama extenso de blancos epigenéticos de los compuestos organometálicos ni metalofármacos ya que cada compuesto suele actuar de manera diferente, dependiendo del ligando y del metal que contenga. Sin embargo, para dos compuestos anticancerígenos basados en rutenio (II), **RAPTA-T** y **RAPTA-EA** (Figura 3) con notables efectos antimetastásicos *in vitro* e *in vivo*, se han identificado blancos proteicos clave en su mecanismo de acción, esto mediante un análisis de proteómica (FITeXP).²⁵ La proteína mejor clasificada es la familia de enzimas fosfolipasa D (PLD). Esta familia de enzimas cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de

membrana y se ha demostrado que los inhibidores selectivos de isoforma de PLD específicos modulan la invasividad en modelos de cáncer de seno metastásico.

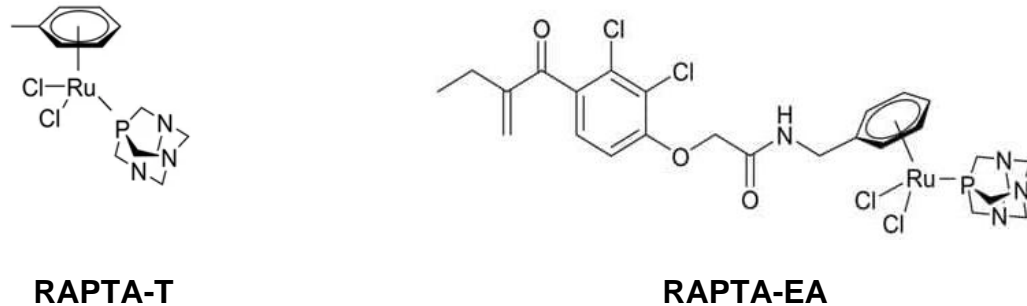


Figura 3. Compuestos anticancerígenos basados en rutenio.

También se ha visto la posibilidad de que **RAPTA-T** interactúe de manera indirecta con proteínas de unión al ARN (RBM) como RMB47 provocando una mayor expresión de éste y que por lo tanto se relacione con la actividad antimetastásica ya que estas proteínas juegan un papel importante en la regulación génica y la remodelación de la cromatina. Estudios *in vitro* de los efectos celulares de **RAPTA-T** han demostrado que el compuesto se acumula apreciablemente en las mitocondrias y perturba la expresión de una gran cantidad de proteínas mitocondriales.³⁵

1.6 Actividades terapéuticas de los metalofármacos

Existen 82 elementos químicos no radiactivos, de los cuales más de 60 forman fácilmente compuestos moleculares covalentes estables al aire y al agua que podrían ser útiles en la Química Farmacéutica.⁴ Lo cierto es que la gran mayoría de los que se encuentran en investigación o en uso, contienen únicamente diez de esos elementos. Por esto, a la fecha, existen muy pocos fármacos o candidatos a fármacos que contienen cualquiera de los metales de transición distintos de platino.

La “metaloterapéutica” ejerce su acción principalmente previniendo la división celular en el cáncer y desencadenando la apoptosis de las células cancerosas mediante la inducción de daños en el ADN y la interrupción del proceso de reparación del ADN.

Lo anterior no quiere decir que, la Química Farmacéutica debe limitarse a la investigación anticancerígena ya que, como se dijo, existen varios elementos que pueden proporcionar aplicaciones diversas de este tipo de compuestos. A continuación, se describen ejemplos de compuestos que utilizan elementos metálicos diferentes al platino y que han tenido resultados favorables.

Compuestos de rutenio

Desde que se descubrieron las propiedades anticancerígenas del cisplatino, se investigaron a otros fármacos basados en metal que tuvieran actividad anticancerígena. Tal es el caso de los compuestos de rutenio. El estudio de compuestos de rutenio se benefició debido a sus características atractivas frente a los fármacos de platino, como lo son su rica química sintética y de coordinación además de que el rutenio puede adoptar al menos dos estados de oxidación estables en condiciones fisiológicas.³⁶

Los complejos de rutenio son redox-activos y exhiben una amplia gama de estados de oxidación que son accesibles química y electroquímicamente desde el estado de oxidación (-2) en $[\text{Ru}(\text{CO})_4]^{-2}$ a (+8) en RuO_4 . Se considera que los compuestos de rutenio exhiben una afinidad de unión efectiva al ADN y penetran las células tumorales.

El compuesto **NAMI-A** (Figura 4) fue el primer compuesto basado en rutenio que llegó a investigaciones clínicas. Tuvo éxito en los estudios clínicos de Fase I,³⁷ pero en los

estudios clínicos de Fase II mostró solo una eficacia limitada que impidió un mayor desarrollo clínico de **NAMI-A**.³⁸

Un compuesto que se ha investigado recientemente es el llamado **NKP-1339** (Figura 4), el cual es análogo de sodio de **KP-1019** (Figura 4). Actualmente, **NKP-1339** se encuentra en ensayos clínicos como agente anticancerígeno.³⁹

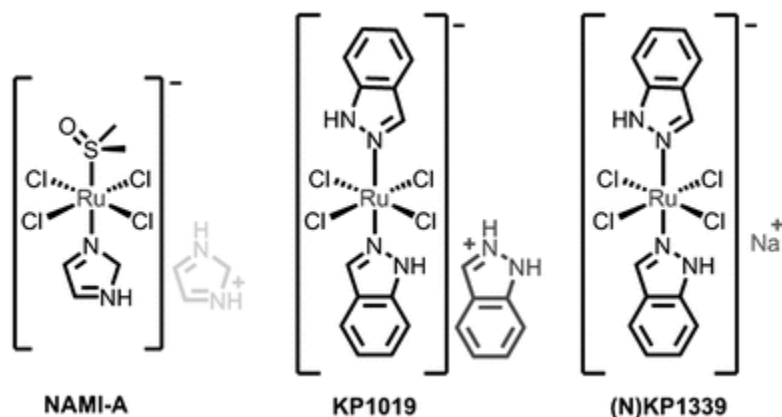


Figura 4. Compuestos de rutenio (III).

Otro compuesto a base de rutenio es **DW1/2** (Figura 5), un inhibidor de proteína quinasa que presenta nuevos diseños de compuestos rutenio (II) como agentes anticancerígenos. **DW1/2** es el primer agente antitumoral de rutenio dirigido a una vía de transducción de señales. Puede definirse como un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa (GSK)-3 β , actividad que conduce a la muerte celular apoptótica mediada por p53 y la vía mitocondrial.⁴⁰ En la actualidad, este compuesto se encuentra en etapa preclínica de investigación y abre un campo interesante en el desarrollo de fármacos con blancos proteicos no clásicos para los fármacos basados en metales.

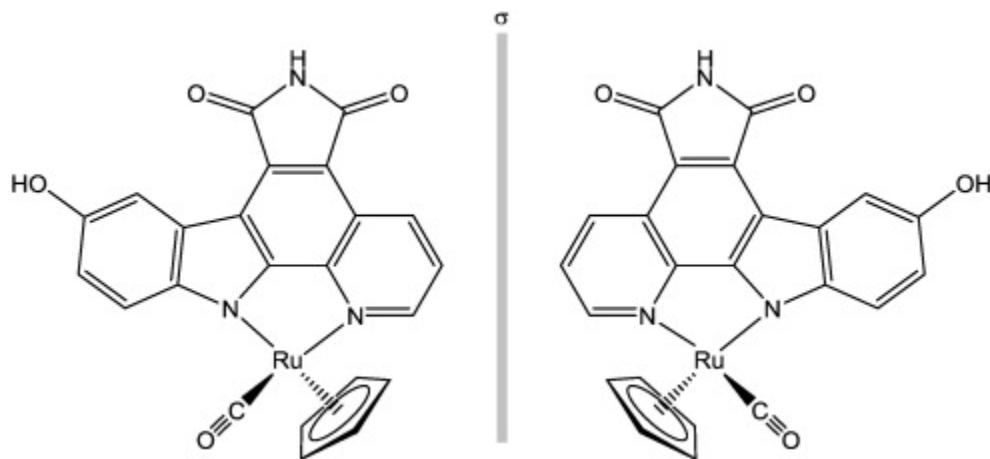


Figura 5. Mezcla racémica DW1/2.

Agentes combinados

Utilizar agentes combinados permite ajustar las propiedades de un metal o modificar un fármaco a base de metal mediante la introducción de ligandos que son agentes farmacéuticos activos. En este caso, el ligando farmacéuticamente activo debe tener una función de unión a metales endógena, o se debe agregar un resto de ligadura para formar el complejo.

Los ligandos se pueden introducir en un sistema para limitar los efectos adversos de la sobrecarga de iones metálicos, inhibir las metaloenzimas seleccionadas o facilitar la redistribución de iones metálicos. Además de modificar la reactividad y la lipofilia, los ligandos pueden estabilizar estados de oxidación específicos y contribuir a la inercia de sustitución.

Recientemente, se reportó la primera estructura cristalográfica del nucleosoma unido covalentemente a los metalofármacos **RAPTA-T** (Figura 3). Esta estructura abrió una posibilidad de mecanismos de acción sinérgicos y mediados por metales alostéricos, los cuales pueden explorarse mediante simulaciones de dinámica molecular para detectar

movimientos acoplados a larga distancia de regiones estructurales de la proteína y una posible comunicación alostérica. Esto conduce a la hipótesis de que estos metalofármacos utilizan mecanismos polifarmacológicos para ejercer su acción y, por tanto, en posibles vías alternativas en las cuales se puede intervenir para mejorar su efecto.⁴¹

También es conveniente utilizar información de moléculas provenientes de productos naturales ya que, si se estudia cuidadosamente su unión a blancos moleculares de importancia terapéutica y con la ayuda de métodos computacionales, se pueden descubrir estructuras sintéticas específicas que se adhieran a estos blancos moleculares.

Una alternativa para el desarrollo clínico favorable de fármacos es apoyarse del desempeño de agentes combinados. Esto puede realizarse con ligandos “nuevos” o ligandos con actividad farmacológica reportada. El objetivo es mejorar el comportamiento de la molécula final sin perder las propiedades que ofrece tener un metal dentro del compuesto. Para cada enfoque hay que comprender el objetivo farmacológico al que se desea dirigir la molécula, o bien, el comportamiento del metal que se quiere integrar en ésta (aunado a que es esencial conocer la enfermedad o patología de interés).

Complejos de cobre

En los últimos años se han dado a conocer las Casiopeínas®, una familia de más de 100 compuestos a base de cobre con fórmula general $[\text{Cu} (\text{N-N}) (\text{O-O})] \text{NO}_3$ o $[\text{Cu} (\text{N-N}) (\text{N-O})] \text{NO}_3$.⁴² Estos compuestos se desarrollaron a base de cobre con la premisa de

que este metal se metabolizaba más fácilmente que otros metales en la quimioterapia, lo que debía ser beneficioso para el paciente al disminuir los efectos no deseados y la citotoxicidad del fármaco. Las casiopeínas han sido evaluadas exhaustivamente obteniendo resultados prometedores como agentes antiproliferativos y antitumorales.

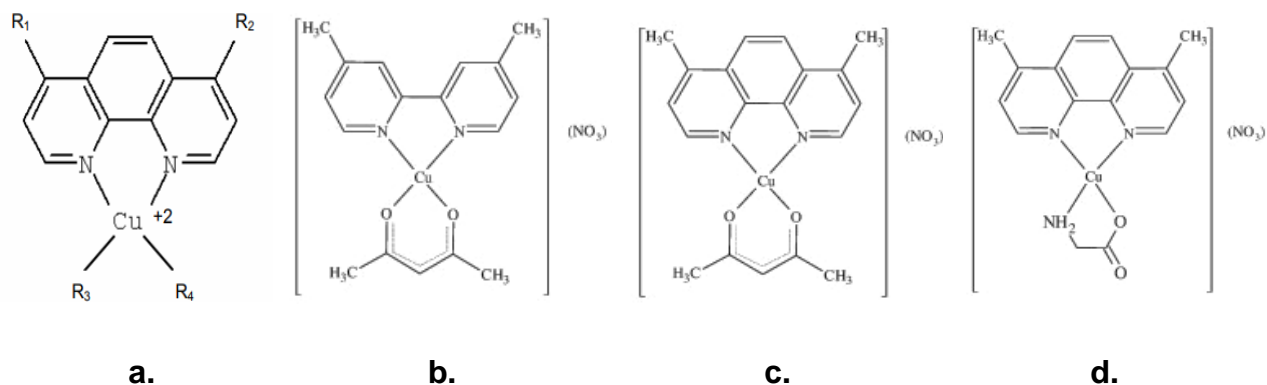


Figura 6. Casiopeínas: (a) Estructura general de las casiopeínas; (b) Cas III-ia, [Cu (4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina) (acetilacetionato)] NO₃; (c) Cas III-Ea, [Cu (4,7-dimetil-1,10-fenantrolina) (acetilacetionato)] NO₃, y (d) Cas II-gly, [Cu (4,7-dimetil-1, 10-fenantrolina) (glicinato)] NO₃.

Se ha propuesto que el mecanismo de acción de las casiopeínas es combinación de efectos incluyendo la inhibición de la proliferación celular, muerte celular por apoptosis y actividad genotóxica.

La muerte celular por apoptosis sucede mediante mecanismos dependientes e independientes de la activación de la caspasa. Estos mecanismos resultan de una o más señales que podrían estar mediadas por la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno), por la toxicidad mitocondrial, o por interacción directa con el ADN.

La interacción con el ADN se puede explicar con los ligandos N-N bidentados donadores de nitrógeno, los cuales tienen una afinidad relativamente alta por el cobre.

Además, los compuestos poseen un sistema de anillo aromático extendido que les permite unirse al ADN mediante interacciones intercalantes o no intercalantes, ya sea como ligandos libres o incluidos en la estructura de los complejos metálicos.⁴³

En un estudio realizado se confirmó que las casiopeínas desencadenan la escisión del ADN por un mecanismo de radicales libres. Este mecanismo se sustenta en el hecho de que el cobre tiene propiedades como metal activo redox, por lo que puede catalizar la generación ROS. Las ROS causan la modificación oxidativa de los componentes celulares (lípidos, proteínas y ADN), alterando el equilibrio redox en la célula, y/o interfiriendo con las vías de señalización celular relacionadas con procesos redox.

Actualmente, las casiopeínas han superado las fases clínicas y obtener la patente, no obstante, su investigación y seguimiento continúa en marcha. En la Sección 3.2 se mencionan estudios de relación estructura-actividad realizados para las casiopeínas.

1.7 Toxicidad

La toxicidad es un parámetro fundamental en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos y puede ser una limitante importante si no se considera desde el inicio.⁴⁴ La toxicidad debe medirse con atención ya que depende de muchos factores, incluido el tiempo de exposición, la dosis administrada, la técnica de medición y la naturaleza del objeto biológico afectado. La toxicidad de un compuesto organometálico por sí mismo, no puede considerarse como una propiedad constante, pues depende del estado de oxidación, ligandos, solubilidad, morfología de las partículas, propiedades del medio ambiente, entre otras características.⁴⁵ A pesar de ello, se deben mencionar los riesgos principales a los que se enfrenta un compuesto a base de metal. Así, la toxicidad

organometálica depende esencialmente no solo de la naturaleza del átomo central M , sino también de los sustituyentes unidos a M .⁴⁶ Además, el efecto tóxico puede ser causado no solo por el propio compuesto sino también por sus productos de degradación. En muchos compuestos organometálicos primero puede ocurrir la transformación del ligando en la periferia del centro metálico. Por lo tanto, comprender la reactividad y la estabilidad de los enlaces metal-carbono es de mayor importancia para revelar el efecto biológico de los compuestos organometálicos.

En un ambiente acuoso, los compuestos metálicos son propensos a hidrólisis, lo que puede conducir a la formación de un producto insoluble o bien, a la liberación de compuestos potencialmente peligrosos.⁴⁵ Por otra parte, debido a que los procesos redox están ampliamente extendidos en los sistemas biológicos, el potencial redox de un metal también puede influir en su actividad biológica.

La presencia de grupos lipofílicos en los compuestos organometálicos facilita el transporte a través de las membranas lipídicas, sin embargo, este comportamiento también podría asociarse a su toxicidad. La razón es que un excesivo transporte dentro de las células podría ocasionar que se rebase la concentración deseada en la diana biológica, dando pie a que sucedan efectos o reacciones no deseadas.

Otros mecanismos de toxicidad incluyen la coordinación de especies organometálicas a proteínas, por ejemplo, la descomposición del recubrimiento de mielina en las fibras nerviosas que podrían desencadenar efectos peligrosos.⁴⁵

Un ejemplo de toxicidad ya identificada es la del cisplatino. A pesar de su amplio uso los compuestos de platino tienen efectos secundarios graves, como neurotoxicidad,

ototoxicidad y nefrotoxicidad dependiente de la dosis.^{47,48} Es por eso que se han buscado alternativas a este fármaco que tengan una menor toxicidad. Entre ellos se encuentran los compuestos a base de cadmio que parecen prometedores como agentes contra el cáncer. Además de ser más potentes para matar las células cancerosas *in vitro*, los compuestos a base de cadmio tienen una menor toxicidad en las células renales en comparación con el cisplatino.⁴⁷

A pesar de que las propiedades relacionadas con toxicidad y los procesos ADME son fundamentales en el desarrollo de fármacos, incluyendo los organometálicos, su predicción se ha limitado a moléculas orgánicas pequeñas. Como se propone en esta tesis, es conveniente desarrollar métodos quimioinformáticos para su estudio teórico. Esto con la finalidad de extender el panorama conocido hasta ahora sobre la funcionalidad de compuestos organometálicos como candidatos a fármacos.

2. OBJETIVOS

2.1 General

Identificar y analizar áreas de oportunidad para acelerar el desarrollo de la Química Farmacéutica Organometálica con métodos quimioinformáticos.

2.2 Particulares

1. Recopilar, clasificar y analizar estudios computacionales recientes y representativos que se han hecho con compuestos organometálicos.
2. Proponer estrategias para el uso de herramientas quimioinformáticas para el desarrollo de metalofármacos.
3. Sugerir estudios computacionales como estrategia para el diseño de compuestos organometálicos como candidatos a fármacos.
4. Sentar las bases para elaborar una base de datos molecular para el almacenamiento, organización y minería de datos de metalofármacos.
5. Identificar las aplicaciones a corto y mediano plazo de los datos recopilados, así como de su complemento con las herramientas quimioinformáticas.

3. ESTUDIOS COMPUTACIONALES REPORTADOS: QUIMIOINFORMÁTICA Y MODELADO MOLECULAR

En esta sección se recopilan y analizan aplicaciones de métodos quimioinformáticos representativos y otros estudios computacionales recientes de modelado molecular que se han aplicado a metalofármacos.

3.1 Bases de datos moleculares

Las bases de datos moleculares tienen un papel importante en la investigación en fármacos.⁴⁹ La Tabla 1 resume las bases de datos moleculares representativas que contienen información general de compuestos organometálicos, aunque varias de ellas tienen información limitada sobre su actividad biológica. La Tabla 1 también incluye bases de datos comúnmente empleadas en el desarrollo de fármacos pero que contienen información solamente de compuestos organometálicos representativos, en especial aquellos aprobados actualmente para uso clínico. Desafortunadamente, a la fecha no se ha desarrollado (o al menos publicado) una base de datos dedicada a compuestos organometálicos que contenga información de actividades biológicas y que pueda emplearse en la Química Farmacéutica Organometálica.

Tabla 1. Bases de datos moleculares representativas.

Base de datos	Descripción	Referencia
Cambridge Structure Database (CSD)	Base datos con registro de estructuras cristalinas de moléculas pequeñas orgánicas y metal-orgánicas. Contiene análisis de difracción de neutrones y Rayos X. Se reportan parámetros celulares, las coordenadas atómicas y el refinamiento.	CSD-Community - The Cambridge Crystallographic Data Centre (2019). ⁵⁰ Recuperado el 11/10/19 de https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/csd-community/
ChemSpider	Base de datos gratuita en línea que reporta propiedades físicas y químicas, estructura molecular, datos espectrales, métodos sintéticos, información de seguridad y nomenclatura. Dirigida a compuestos químicos en general.	ChemSpider- Search and share chemistry (2019). ⁵¹ Recuperado el 11/10/19 de http://www.chemspider.com/Default.aspx
Termoquímica organometálica	Base de datos pública de termoquímica organometálica. Incluye entalpías y entropías de reacción de compuestos organometálicos reportados en la literatura.	Organometallic Thermochemistry Database (2019) ⁵² . Recuperado el 11/10/19 de https://webbook.nist.gov/chemistry/om/
DrugBank	Base de datos de fármacos aprobados para uso clínico. Contiene información de metalofármacos representativos y de fármacos de composición orgánica junto con información sobre su mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.	DrugBank (2019). ⁵³ Recuperado el 11/10/19 de https://www.drugbank.ca/

Base de datos estructural de Cambridge (CSD)⁵⁴

Es un registro completo de todas las estructuras cristalinas de moléculas pequeñas orgánicas y metal-orgánicas publicadas. La base de datos tiene más de 50 años. CSD contiene análisis de difracción de neutrones y Rayos X de un estudio de cristal único o

un estudio de polvo donde se informan los parámetros celulares, las coordenadas atómicas y el refinamiento. Se incluyen los parámetros de celda y todos los datos disponibles para tener una cobertura completa de los datos de un solo cristal. Las estructuras puramente inorgánicas se agregan a la “Base de datos de estructura cristalina inorgánica” (ICSD) producida por FIZ Karlsruhe, o la “Base de datos de metales” (CRYSTMET) para metales y aleaciones.

CSD se actualiza a los pocos minutos de una nueva publicación. Se ha mantenido constante la proporción de estructuras que son orgánicas o metálicas (que clasifican como estructuras que contienen un metal de transición, lantánido, actínido o Al, Ga, In, Tl, Ge, Sn, Pb, Sb, Bi, Po). A cada conjunto de datos en CSD se le asigna un identificador de acceso denominado "número CCDC" en el formato CCDC 1234567. Esto identifica de forma exclusiva los datos asociados con una determinación de estructura particular y persiste durante la vida útil del conjunto de datos. Los números CCDC se utilizan en manuscritos para indicar la ubicación de los datos que respaldan los resultados descritos en ese artículo. Si los datos requieren mayor investigación, se asigna un código de referencia (con el formato ABCDEF) a las estructuras a medida que se indexan en el propio CSD. Las determinaciones de la misma sustancia se asignan a una familia de código de referencia CSD (con el formato ABCDEF01). Estos códigos se utilizan para referirse a estructuras extraídas del sistema CSD.

En el momento de la publicación, las entradas están disponibles públicamente a través de los servicios web *CSD-Community* (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/csd-community/>). Aunque el CSD contiene todas las estructuras cristalográficas publicadas, se ha estimado que sólo se publica el 15 % de las estructuras determinadas.

ChemSpider

Es una base de datos química de acceso libre en <http://www.chemspider.com/Default.aspx>. Ofrece acceso a propiedades físicas y químicas, estructura molecular, datos espectrales, métodos sintéticos, información de seguridad y nomenclatura para 67 millones de compuestos químicos únicos obtenidos y vinculados a casi 400 fuentes de datos separadas en la Web.⁵⁵ ChemSpider se basa en las fuentes recopiladas al agregar propiedades adicionales, información relacionada y enlaces a fuentes de datos originales. Esta base de datos ofrece búsqueda de texto y estructura para encontrar compuestos de interés. Sin embargo, ChemSpider no está enfocada en compuestos organometálicos por lo que la información que se puede obtener de éstos es limitada. Tampoco contiene información de actividades biológicas de los compuestos.

Base de datos de termoquímica organometálica

Esta base de datos es de acceso libre en <https://webbook.nist.gov/chemistry/om/>. Incluye propiedades termoquímicas (entalpías y entropías de reacción) de compuestos organometálicos neutros, como se informa en la literatura. La mayoría de los datos termoquímicos disponibles para sustancias organometálicas, a diferencia del caso de los compuestos orgánicos, no se han determinado a partir de su reacción con el oxígeno, sino a partir de su reacción con algún otro reactivo. La “Base de datos de termoquímica organometálica” incluye las entalpías experimentales de reacción reportadas en la literatura, pero presenta valores recalculados para las entalpías de formación. Se proporcionan los registros de datos auxiliares, junto con las referencias bibliográficas de las que fueron citados. Los valores estimados están entre paréntesis.

3.2 Estudios de relación estructura-propiedad y estructura-actividad

El modelado cuantitativo de relaciones estructura-propiedad (QSPR, por sus siglas en inglés) y, en particular modelos cuantitativos de relaciones estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) es un enfoque importante en el descubrimiento de fármacos que busca correlacionar en forma numérica la estructura molecular con las propiedades y actividades biológicas y farmacéuticas de la molécula.⁵⁶ Además, es una herramienta valiosa en la optimización de la estructura original. Los métodos QSP(A)R se basan en el cálculo y la comparación de propiedades moleculares con el objetivo final de poder anticipar o predecir las propiedades (o actividades biológicas) de nuevas moléculas. Los modelos QSP(A)R también se emplean para ayudar a explicar en forma retrospectiva los mecanismos de acción de las moléculas a nivel estructural. La Tabla 2 resume estudios QSP(A)R representativos que se han desarrollado para compuestos organometálicos y metalofármacos. A continuación, se discuten brevemente los estudios.

Tabla 2. Estudios de relaciones estructura-propiedad representativos publicados con metalofármacos.

Estudio	Objetivo	Resultado	Conclusión
Estimación de entalpías de formación de compuestos organometálicos mediante QSPR.	Estimar las entalpías de formación de fase gaseosa de 132 compuestos organometálicos.	El modelo con nueve descriptores predice entalpías de formación con precisiones comparables a los métodos aditivos.	El método es aplicable a una amplia variedad de compuestos organometálicos que incluyen 13 elementos posteriores a la transición (bloque p) y mercurio.
Modelado QSPR para entalpías de formación de compuestos organometálicos mediante SMILES.	Utilizar descriptores basados en SMILES para calcular la entalpía de formación.	El modelo tiene una variable. Los descriptores basados en SMILES calculados con pesos de correlación.	El modelo abordó los compuestos organometálicos.
Diseño racional de un catalizador organometálico.	Unir los enfoques QSAR 2D y 3D, que racionalicen las características de los ligandos y proporcionen patrones que contribuyan a catalizadores activos.	Las técnicas computacionales utilizadas son útiles para tratar compuestos organometálicos donde domina el átomo metálico.	Las limitaciones del estudio fueron la necesidad de una exploración equilibrada del espacio 3D, utilizar descriptores compatibles con sistemas organometálicos para la construcción de modelos 2D y acceso a bases de datos de relevancia.
Modelado QSAR de toxicidad de compuestos organometálicos	Estimar la robustez del sistema de notación InChI como el sistema de	Los descriptores óptimos basados en InChI dieron valores de predicción más precisos	Las anotaciones SMILES son un método conveniente de representación desde un

mediante el equilibrio de correlaciones para descriptores basados en InChI.	representación de la estructura molecular para el modelado de toxicidad QSAR	de toxicidad en ratas que los descriptores óptimos basados en SMILES	punto de vista químico. InChI es un formato más informativo para el modelado QSAR de toxicidad.
Estudio QSAR y actividades antibacterianas de bifosforamidatos de organoestaño.	Reconocer el efecto de los descriptores sobre la actividad bacteriana.	La potencia inhibitoria de <i>B. Cereus</i> está influenciada por parámetros electrónicos: $\omega > Q_{Sn} > PL_{Sn-O} > PL_{P=O}$	La electrofilicidad (ω) controla la influencia de la carga neta y la polarización del átomo de Sn de los complejos en su actividad de inhibición de <i>B. Cereus</i> .
Actividad antiproliferativa y estudio QSAR de quelatos mixtos de cobre (II).	Construir modelos QSAR con valores experimentales de propiedades de los complejos y compararlos con modelos construidos con descriptores solo para ligandos.	Los modelos QSAR obtenidos modelan con éxito la actividad (IC_{50} o LD_{50}) y muestran tendencias similares en todos los casos.	La citotoxicidad puede describirse con modelos construidos con valores experimentales para todo el complejo o con descriptores solo para los ligandos.

La cantidad de estudios -QSP(A)R- realizados con compuestos organometálicos es relativamente limitado, especialmente los estudios enfocados a alguna actividad biológica o farmacológica en general. En esta sección se resumen ejemplos de trabajos QSPR/QSAR representativos. Notar que varios de ellos no están enfocados en actividad biológica, pero en otra propiedad de interés.

*Estimación de entalpías de formación de compuestos organometálicos a partir de sus estructuras moleculares.*⁵⁷

Se desarrolló una relación QSPR con el objetivo de estimar las entalpías de formación de fase gaseosa de un conjunto de 132 compuestos organometálicos de fórmula general $MR_n X_{n-m}$, donde M es un metal o un semimetal de los grupos 12 a 16, R es un grupo alquilo, arilo, alquenilo o alquinilo, y X es Cl, Br, I o H. El modelo propuesto, derivado de la regresión multilineal, contiene nueve descriptores que pueden ser fácilmente calculados a partir de estructuras moleculares. El modelo obtenido, con nueve descriptores en total de tipo constitucionales, topológicos y geométricos, predice ΔH con precisiones comparables a métodos aditivos bien establecidos.

El enfoque QSPR es un método ampliamente utilizado para predecir diferentes propiedades físicas y químicas de compuestos químicos a partir de descriptores numéricos derivados de estructuras moleculares y se ha aplicado con éxito a muchas propiedades.

A continuación, se resume la metodología:

- Los valores de las entalpías de la fase gaseosa de la formación de los compuestos organometálicos se obtuvieron de la base de datos de termoquímica organometálica NIST y del libro de Cox y Pilcher.
- El conjunto de datos se dividió al azar en un conjunto de entrenamiento de 104 (79 %) miembros y un conjunto de predicción independiente de 28 compuestos (21 %), esto con la finalidad de garantizar que el conjunto de predicciones contuviera compuestos con todos los metales y tipos de grupos.

- El conjunto de entrenamiento se usó para derivar el modelo. El conjunto de predicción se utilizó para demostrar la capacidad predictiva del modelo.
- La generación de los descriptores se realizó con el programa CODESSA.
- La optimización de la geometría se realizó con el programa MOPAC sin restricciones de simetría.
- Se realizaron cálculos de frecuencia en todos los casos, para garantizar que las geometrías calculadas corresponden a mínimos reales.
- Los archivos de salida de MOPAC fueron utilizados por CODESSA para calcular descriptores moleculares (constitucionales, topológicos, geométricos, electrostáticos, químicos cuánticos y de área de superficie parcial de carga).
- Descriptores de metales utilizados: número atómico, peso atómico, energía de ionización, afinidad electrónica, diferentes escalas de electronegatividad, radios, etc. Sus valores fueron tomados principalmente del manual de Emsley.
- Se consideró un total de 33 descriptores metálicos para cada compuesto organometálico. Estos descriptores fueron importados a los programas para realizar la primera reducción del grupo de descriptores.
- La inclusión de descriptores asociados exclusivamente con el metal mejoró significativamente la correlación.

Se demostró la capacidad del enfoque QSPR para estimar las entalpías de formación de compuestos organometálicos. El método es aplicable a una variedad de compuestos organometálicos que incluyen 13 elementos posteriores a la transición (bloque p) y

mercurio. El modelo lineal propuesto tiene nueve descriptores que pueden calcularse a partir de la fórmula química del compuesto.

*Modelado QSPR para entalpías de formación de compuestos organometálicos mediante descriptores basados en SMILES.*⁵⁸

Un reto importante con los compuestos organometálicos es que muchos descriptores químicos implementados en programas computacionales de diseño de fármacos no son adecuados para metales. El objetivo del presente estudio es la estimación de los descriptores óptimos basados en SMILES en el modelado QSPR de entalpías de formación a partir de elementos para compuestos organometálicos.

Se desarrolló un modelo QSPR con una variable. Los descriptores basados en representación *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) fueron calculados con pesos de correlación de los atributos SMILES obtenidos por el método de optimización de Monte Carlo. Los descriptores óptimos basados en SMILES que se calcularon se obtuvieron con enfoque similar al aditivo (que consta de la selección de contribuciones aditivas especiales para fragmentos moleculares), sin embargo, este enfoque lo hace de forma multiplicativa. Al final se concluyó que era muy similar la capacidad predictiva de los descriptores basados en SMILES y el análisis de regresión usando descriptores calculados con gráficos moleculares.

Una ventaja que se notó en el estudio fue que el enfoque sugerido daba la posibilidad de realizar análisis QSPR/QSAR directamente desde bases de datos, ya sea sobre propiedades fisicoquímicas o de actividad biológica que se encuentran disponibles en la red. Debido a que cada símbolo de SMILES puede asociarse a una interpretación

fisicoquímica, este enfoque es capaz de sugerir ideas relacionadas con los mecanismos fisicoquímicos o biológicos que influyen en la propiedad o actividad biológica de interés.

*Uso de herramientas de descubrimiento de fármacos en el diseño de catalizador organometálico racional.*⁵⁹

Se utilizaron estudios QSAR 2D y 3D, así como la extracción de bases de datos para buscar ligandos que probablemente pudieran producir catalizadores de polimerización de etileno de alta actividad. Se unieron los enfoques QSAR 2D y 3D para ayudar a racionalizar las características de los ligandos y proporcionar patrones para desarrollar a catalizadores activos. La metodología empleada fue la siguiente:

- Optimización de geometría: Dada la falta de estructuras cristalinas de Rayos X para muchos de los catalizadores las geometrías de todas las estructuras se optimizaron usando DFT como se implementa en NWChem.
- 3D-QSAR: Se utilizó para la construcción de los modelos 3D-QSAR el programa Análisis de Campo Molecular Autoorganizado (SOMFA, por sus siglas en inglés), el cual evalúa campos electrostáticos y estéricos pero no fue posible racionalizar la parte electrostática por lo que sólo se usó el campo estérico. Los catalizadores se centraron en un cubo que medía 50 Å por lado. El campo estérico se evaluó utilizando una cuadrícula con una resolución de 0.25 Å.
- 2D-QSAR: Los descriptores moleculares se calcularon utilizando el programa basado en la *web* E-Dragon. Los modelos se construyeron a partir de tres conjuntos de descriptores, los cuales ya estaban normalizados y centrados en la media: el conjunto completo, el conjunto después del tratamiento con un

algoritmo de selección directa no supervisada, y el conjunto después del tratamiento con un algoritmo genético. Los modelos se generaron utilizando las capacidades PLSR de la versión demo de *The Unscrambler 9.6*.

- Minería de bases de datos: Se utilizaron dos enfoques de minería de bases de datos para proponer nuevos ligandos, cada uno basado en una medida de similitud diferente. En uno, una búsqueda de similitud estructural, donde se utilizó la implementación del programa Chemmine. Este programa mide el coeficiente de Tanimoto. En el otro enfoque se basó en una medida de similitud más general, calculando descriptores con E-Dragon para todas las estructuras en una base de datos, su identificación (usando PLSR), y la selección de ligandos en la base de datos con valores altos para estos descriptores.
- Bases de datos compuestas: Se extrajeron dos bases de datos disponibles en *Development Therapeutics Program (Plated y Diversity)* para ligandos que podían conducir a mejores catalizadores.

Para 2D-QSAR, el enfoque de caja negra resultó limitante, ya que no solo el método no era capaz de acomodar el Ti, sino que también las propiedades moleculares en las que se basaban los modelos se desarrollaron para las moléculas orgánicas y, por lo tanto, podrían ser poco informativas si se introduce un átomo metálico. Aún así, los resultados fueron cualitativamente válidos ya que todos los catalizadores propuestos recientemente tuvieron actividades mayores que el catalizador original más activo. Esta técnica pudo identificar qué descriptores químicos correlacionan más con la actividad catalítica. Para comprobar esto es necesaria la investigación experimental ya que los

resultados difieren de los obtenidos en el 3D-QSAR. De hecho, el estudio 3D-QSAR no predijo ningún catalizador superior al catalizador original más activo. Sin embargo, el modelo sirvió para sugerir un error de muestreo que podría corregirse expandiendo los datos experimentales en los que se entrena el modelo, de manera que se incluyan ligandos de tamaño similar al del catalizador original más activo. En el estudio 3D-QSAR, debido a un campo estérico desequilibrado, un área espacial dominó los modelos construidos y, por lo tanto, no se identificaron catalizadores con actividades predichas mejor que el mejor catalizador ya conocido.

Modelado QSAR de toxicidad de compuestos organometálicos mediante el equilibrio de correlaciones para descriptores óptimos basados en InChI.⁶⁰

El objetivo de este estudio fue estimar la robustez del sistema de notación Identificador Químico Internacional (InChI, por sus siglas en inglés) como el sistema de representación de la estructura molecular para el modelado de toxicidad QSAR de compuestos organometálicos. Las relaciones QSAR para toxicidad hacia ratas (pLD_{50}) se construyeron mediante descriptores óptimos. La comparación de los descriptores calculados usando la notación InChI con los descriptores calculados usando SMILES demostró que los modelos basados en InChI predijeron con mayor precisión la toxicidad de los compuestos organometálicos. Estos modelos se obtuvieron mediante el equilibrio de la correlación: un subconjunto del conjunto de entrenamiento desempeñó el papel del entrenamiento; el segundo subconjunto (de calibración) desempeñó el papel de la verificación preliminar de los modelos. Se demostró que el equilibrio de correlaciones es un predictor más sólido de la toxicidad que el esquema clásico (conjunto de entrenamiento-conjunto de prueba: sin el conjunto de calibración). Los modelos

computacionales de diferentes tipos de toxicidad son necesarios para la ecología, la Biología y la Medicina, debido a que, generalmente, las determinaciones experimentales son costosas y requieren mucho tiempo. En contraste, los modelos predictivos precisos ofrecen valores aceptables de forma más fácil y rápida.

La notación SMILES es un método conveniente de representación de estructuras químicas. La representación de InChI no es transparente pero como se ve, InChI es un formato más informativo para el modelado QSAR de la toxicidad de los compuestos organometálicos. Los SMILES se generaron con el programa ChemSketch. Se examinaron tres divisiones diferentes y aleatorias, pero con rangos de pLD₅₀ similares para todos los conjuntos de sub-entrenamiento, los de calibración y los de prueba.

*Síntesis, caracterización, estructuras cristalinas, estudio QSAR y actividades antibacterianas de bifosforamidatos de organoestaño.*⁶¹

En este estudio se realizó un análisis QSAR para identificar los parámetros fisicoquímicos que intervienen en la actividad antibacteriana de un organoestaño sintetizado previamente. El estudio QSAR empleó el enfoque de Hansch y Fujita. Se utilizó el método de regresión lineal múltiple por pasos (MLR, por sus siglas en inglés) para la selección de los descriptores electrónicos y estructurales obtenidos por los cálculos químicos cuánticos. Estos descriptores incluyeron: energía de los orbitales frontera (E_{HOMO} y E_{LUMO}), electrofilicidad (ω), cargas atómicas netas (Q), polarización (PL , la diferencia de carga entre los átomos en grupos funcionales), así como momento dipolar (μ) y volumen molecular (Mv), que son los descriptores estructurales. El MLR dio origen a un problema de multicolinealidad que se resolvió utilizando el análisis de

componentes principales (PCA) del programa MINITAB14, que generó un nuevo conjunto de variables, las cuales fueron mutuamente ortogonales. La selección variable en el estudio de PCA se realizó utilizando el enfoque de ponderación de Fisher, un método utilizado para la reducción y la selección de los mejores descriptores. Los descriptores con un coeficiente de correlación más alto y una correlación más baja ($|r| < 0.5$) para registrar (1/MIC) fueron seleccionados para realizar el análisis MLR y para optimizar la ecuación QSAR. En la ecuación obtenida como resultado, la potencia inhibitoria de *B. cereus* estaba afectada principalmente por los parámetros electrónicos: $\omega > Q_{Sn} > PL_{Sn-O} > PL_{P=O}$ versus el descriptor estructural (Mv). Por lo tanto, se dedujo que la electrofilicidad (ω) controla la influencia de la carga neta y la polarización del átomo de Sn de los complejos en su actividad de inhibición de *B. cereus*.

Casiopeínas

A este tipo de moléculas se les realizó un estudio QSAR. En ese estudio se seleccionaron las series de complejos $[Cu(N-N)(acac)]NO_3$ y $[Cu(N-N)(gly)]NO_3$ con varios sustituyentes en el ligando de diimina. Se determinaron los valores experimentales de relación de distribución (D) y el potencial de media onda ($E_{1/2}$) para usarlos junto con descriptores de sustituyentes tradicionales y desarrollar el modelo. Los valores estándar para los descriptores de relaciones de energía libre lineal (LFER) utilizados se obtuvieron de la literatura. LogD fue empleado como descriptor hidrofóbico y $E_{1/2}$ representado como $pE_{1/2}$ ($pE_{1/2} = E_{1/2} / 0.059$ V) como descriptor de las propiedades electrónicas del centro metálico.

Se realizaron dos estudios principales: (1) la influencia de los sustituyentes en el ligando de diimina ($E_{1/2}$) y su relación con la dosis letal media (LD_{50}) o la concentración inhibitoria media (CI_{50}) en varias líneas celulares tumorales, y (2) la influencia del ligando secundario cuando se cambia acetilacetato (acac) por glicinato (gly). Los resultados revelaron que las constantes fisicoquímicas para los ligandos o incluso para los sustituyentes pueden usarse como predictores en modelos QSAR para complejos de coordinación, ya que se observó que el valor exacto de una propiedad del complejo fue diferente del ligando. Al mismo tiempo, la tendencia relativa se conserva y es predictiva en un modelo QSAR. Este hallazgo amplía el panorama para obtener descriptores de hidrofobicidad de los sustituyentes de la literatura o por métodos de cálculo de LogP para los ligandos involucrados sin necesidad de determinar los valores experimentales.

3.3 Modelado molecular

Para mejorar las características de los metalofármacos en el desarrollo de nuevos fármacos usando métodos computacionales es conveniente tener un conocimiento amplio de modelado molecular. Este involucra acoplamiento molecular y parámetros de campo de fuerza que tengan en cuenta la geometría, flexibilidad, dinámica y estructura electrónica del compuesto centrado en el metal. Se han realizado varios estudios de modelado molecular con compuestos organometálicos como fármacos potenciales. En esta sección se discute un trabajo representativo enfocado en estudios de modelado molecular de interacciones específicas entre compuestos organometálicos y ADN.⁶²

Uno de los principales problemas dentro del modelado molecular es la predicción de las estructuras de las interacciones resultantes entre el ADN y los compuestos organometálicos y el posible impacto biológico y fisiológico de estos compuestos. Su importancia radica en que la mayoría de los compuestos organometálicos deben su actividad anticancerígena a las interacciones que tienen con el ADN. En consecuencia, conocer las estructuras de tales interacciones proporciona información importante para comprender su mecanismo de acción. El objetivo de este estudio preliminar fue determinar la idoneidad de los métodos de alineación por computadora de ligandos al ADN mediante el uso de estructuras conocidas, primero en los ligandos acoplados al ADN, antes de investigar estructuras desconocidas.

Para comprender cómo las proteínas y el ADN llevan a cabo ciertas funciones biológicas, cómo reconocen ligandos y forman complejos proteína-proteína o proteína-ligando, es esencial identificar residuos funcionales de proteínas o ADN e interfaces de interacción, como sitios activos o sitios de unión. Las interfaces funcionales pueden servir como blancos para el diseño de fármacos basado en estructuras o para guiar la mutagénesis dirigida al sitio en el estudio de la relación estructura-función de la proteína. El método de Monte Carlo se emplea en la búsqueda conformacional del ligando. Durante la búsqueda, las longitudes y los ángulos de enlace no se tocan, solo los ángulos de torsión (excepto los de un anillo) se aleatorizan. Por lo tanto, la(s) molécula(s) de ligando debe minimizar su energía para asegurar longitudes y ángulos de enlace correctos antes del ajuste del ligando.⁶²

4. PROPUESTAS

A pesar de que algunos métodos quimioinformáticos comienzan a emplearse en Química Farmacéutica Organometálica (revisados en el Capítulo 3), hay varias áreas de oportunidad en las que se pueden iniciar o profundizar en nuevas aplicaciones. En este capítulo se plantean áreas de oportunidad para el diseño de compuestos organometálicos como candidatos a fármacos, así como el análisis de metalofármacos usando métodos quimioinformáticos.

4.1 Representación molecular

La representación molecular es un principio fundamental de cualquier método computacional.⁶³ Dependiendo de la representación molecular, será el tipo de métodos que se puedan emplear y los alcances que se puedan tener. Una de las aplicaciones principales de la quimioinformática es el manejo de grandes cantidades de información. A pesar de que existen niveles de teoría elevados y precisos para representar a las estructuras químicas de los compuestos organometálicos, estos métodos son costosos en cuanto al tiempo de cómputo necesario para generarlos. Aquí se postula la necesidad de desarrollar una o varias representaciones moleculares generalizadas y rápidas de calcular (bajo costo computacional). Una de las finalidades sería homogeneizar la información de los compuestos e incluirla en la base de datos para que pueda ser utilizada. Para esa propuesta hay que considerar, entre otras características de las estructuras, la geometría, número de coordinación, número de oxidación, "teoría de los 18 electrones (considerando la esfera de coordinación) se cumple o no se cumple (respuesta binaria), volumen, y distribución electrónica.

4.1.1 Complejidad molecular

En la Sección 1.1 se discutió que la complejidad molecular es un concepto complicado de manejar debido a las diferentes opiniones y criterios usados para cuantificarlo. Por esta razón, se plantearán sólo algunas maneras en que se pueden utilizar propiedades de este tipo de compuestos para cuantificar su complejidad, tomando en cuenta la existencia de recursos que se tienen para su obtención. No obstante, se espera que dentro de un tiempo se puedan desarrollar más herramientas para su tratamiento.

La naturaleza, aspecto y demás propiedades de un compuesto organometálico, dependen mucho del metal o metales que contenga, de sus estados de oxidación, del tipo de ligando orgánico, entre otras variables. Por ello no es fácil hacer generalizaciones sobre este tipo de compuestos. Sin embargo, una característica que la mayoría de las veces se cumple se relaciona con el enlace *M-C*, el cual suele ser polar ya que el grupo orgánico tiene características carbaniónicas.⁶⁴ El grado de polaridad de este enlace es muy variable dependiendo del caso.

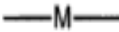
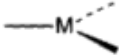
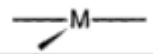

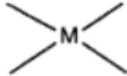
Con metales más electropositivos, los compuestos se acercan más al tipo iónico. Con elementos menos electropositivos los compuestos forman enlaces del tipo covalente por lo que suelen ser menos reactivos, pero con una reactividad más selectiva.


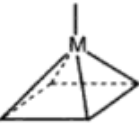

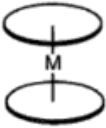



Unos ejemplos de propiedades que se pueden utilizar son las asociadas con:

- Geometría: a nivel molecular, los desafíos del diseño de fármacos están asociados con la necesidad de una mejor comprensión fundamental de los conceptos estructurales. Esto para proponer la mejor combinación entre metal y ligando para una funcionalidad dada. Además, se deben tomar en cuenta las

interacciones intermoleculares y el autoensamblaje de los átomos constituyentes o participantes en la acción que se busca que tenga la molécula. Esto debido a que ocurren diferentes interacciones intermoleculares que pueden afectar fuertemente la estructura y respuesta final. La geometría de un compuesto organometálico se suele asociar con el número de coordinación que tenga el metal (Tabla 3). En los metales de transición, para cada número de coordinación se pueden tener una o más geometrías asignadas, pero esto depende mucho del tamaño del ligando que le puede o no, conferir rigidez a la molécula y, en consecuencia, modificar la geometría. En cada caso, la geometría preferida va a estar dada de acuerdo a la ocupación más favorable de los orbitales en el diagrama de desdoblamiento provocado por el campo cristalino.⁶⁵

Tabla 3. Geometría general relacionada con el número de coordinación en compuestos organometálicos.⁶⁶

Número de coordinación	Geometría	Esquema
2	Lineal	
3	Trigonal	
	En forma de T	
4	Tetraédrica	
	Cuadrado plana	

5	Bipirámide trigonal	
	Pirámide de base cuadrada	
6	Octaédrica	
	Pseudo-octaédrica	
	Antiprisma	
7	Octaedro con punta	
	Biprisma pentagonal	

- Número de coordinación: determina la capacidad que el metal tiene de unirse o coordinarse con otro compuesto. Una norma general es que el número de coordinación no puede ser superior a *nueve* en los compuestos que contengan metales de transición debido a que estos metales sólo tienen nueve orbitales de valencia y cada ligando necesitaría uno de estos para coordinarse.⁶⁵

Por lo tanto, una aproximación respecto a la geometría de un compuesto que contenga metal estaría modulada según su número de coordinación, por lo cual

es una de las propiedades a considerar para el diseño de un fármaco. Al estar una propiedad relacionada con otra, como lo son la geometría y el número de coordinación, se pueden hacer variaciones a conveniencia del diseño molecular, es decir, tratar de realizar las modificaciones necesarias para lograr un reconocimiento molecular efectivo de la molécula con la diana biológica.

Con todo y lo anterior, debido a que los metales pueden tener asociadas distintas geometrías, esta propiedad resulta ser un factor para aumentar la complejidad molecular de un compuesto. Particularmente en compuestos organometálicos, la complejidad asociada con el número de coordinación y su geometría estaría relacionada con un aumento de “tamaño” de la molécula. De esta manera se limitarían las posibilidades de unión a la diana debido a que la unión tendría que ser mucho más específica para que el compuesto no interactúe con otro receptor.

- Número de oxidación: se entenderá como la carga que tendría el metal si se tratara de un modelo iónico. La mayoría de los compuestos de coordinación tienen números de oxidación intermedios o bajos. En ocasiones puede haber ambigüedad al calcular el número de oxidación, pero, en general se acepta que el número de oxidación de un compuesto organometálico no puede ser mayor que el número al que pertenezca el metal.
- Teoría de los 18 electrones (considerando la esfera de coordinación) se cumple o no se cumple (respuesta binaria). Esta teoría, hecha por Sidgwick en 1923, se fundamenta en el llamado Número Atómico Efectivo (NAE), el cual se obtiene al

sumar los electrones del metal y los electrones aportados por los ligandos para formar el compuesto. Resulta de asociar la estabilidad de un complejo con la constitución de un gas noble, con lo que se determina que los compuestos estables serían aquellos que tuvieran un NAE de 36, 54 u 86 electrones dependiendo si el metal correspondía a la primer, segunda, o tercera serie de metales de transición. El número de electrones de la última capa de valencia del compuesto sería siempre 18, de ahí el nombre de la teoría. Aunque hay excepciones a la regla es importante utilizar estas herramientas como guía para la comprensión de su comportamiento.

- Distribución electrónica: los metales en los compuestos organometálicos soportan una densidad electrónica mayor, lo que significa que tienen una carga negativa mayor. Los enlaces *M-C* tienen características covalentes y en muchos de ellos tienen una componente π . Los orbitales *d* del metal tienen una energía más elevada y por una donación pueden modificar la estructura de los ligandos en mayor medida que en compuestos simples de coordinación.⁶⁵ En el caso de los ligandos, estos pueden polarizarse cuando se enlazan con el metal correspondiente al compuesto y como consecuencia ser “activados”, “debilitados” o incluso llegar a romperse dentro de una reacción química. Esto puede usarse a favor del diseño de un compuesto bioactivo.

Otra opción para considerar, es cuantificar la complejidad del ligante por métodos más convencionales para moléculas pequeñas. Por ejemplo, fracción de carbonos sp^3 más un número o números (por ejemplo, descriptores) que capturen la complejidad debido a la presencia del metal.

4.1.2 Huellas digitales (*molecular fingerprints*) y cálculos de similitud molecular

La Similitud Molecular es un concepto general en química. Sin embargo, también es un concepto subjetivo ya que, aunque es cuantificable, los resultados pueden interpretarse de distintas maneras.⁶⁷ Asimismo, la similitud molecular es esencial en muchos aspectos del razonamiento y análisis químicos y es quizás la suposición fundamental que subyace a la Química Farmacéutica.⁶⁸ Ahora bien, para poder analizar cuantitativamente la Similitud Molecular es necesario realizar comparaciones entre representaciones moleculares, lo cual requiere un nivel de simplificación o abstracción que permita realizarlas de manera eficaz.⁶⁹ Entre las simplificaciones de representación molecular más utilizadas en quimioinformática se encuentran las huellas digitales moleculares (*molecular fingerprints*). Las huellas digitales moleculares son un caso particular de representación molecular que codifica la estructura de una molécula. Las huellas digitales se han utilizado durante mucho tiempo en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Una de las aplicaciones principales que se les ha dado es la detección virtual.⁶⁹

El tipo más común de huella digital es una serie de dígitos binarios (*bits*) que representan la presencia o ausencia de sub-estructuras particulares en la molécula. Su facilidad de cálculo y la eficiencia con la que se pueden realizar búsquedas de subestructura y similitud, son algunas características que han causado su amplio uso. La Figura 7 ilustra un ejemplo de una huella digital hipotética de subestructura de 10 *bits*, con tres *bits* establecidos porque las subestructuras que representan están presentes en la molécula (en un círculo). La Figura 8 muestra la huella digital binaria para el afimoxifeno⁷⁰ (4-hidroxitamoxifeno), un inhibidor de estrógenos en investigación.

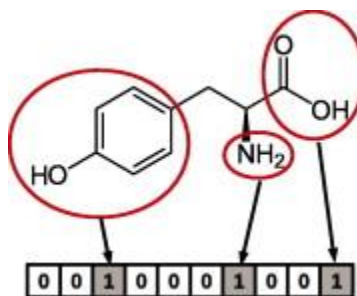
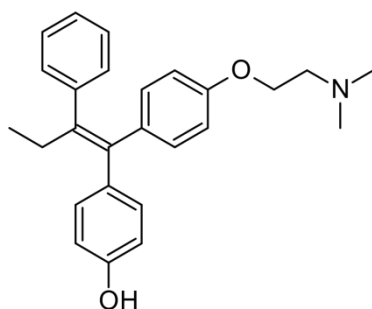


Figura 7. Representación de una huella digital hipotética.



```

011000000000111110010010000000000000000000
000010000000000000000000000000000000000000
0000000000000000000010000111100000000100110
011111001101100000000000110000000000000000
000000001010000000101000000010000111111111
00000111100100000000000110000000010100000
1010000000000000000010000000000000001110
0001100110000000000000000000000000000000

```

Figura 8. Representación esquemática de una huella digital molecular basada en diccionario del afimoxifeno⁷⁰ (4-hidroxitamoxifeno) un inhibidor de estrógenos bajo investigación.

Utilizar huellas digitales moleculares para representar una estructura puede tener una amplia gama de aplicaciones como: análisis de diversidad, clasificación de compuestos, visualización de espacios químicos, modelado de panoramas de actividad (*activity landscapes*) y búsqueda por similitud.^{71,72} Existen diferentes tipos de huellas digitales, cada una de las cuales representa un aspecto diferente de la molécula. Esto tiene una gran influencia en el rendimiento de la búsqueda.

Aquí se postula que se desarrollen huellas digitales moleculares enfocadas en compuestos organometálicos. Uno de los retos principales sería seleccionar, por ejemplo, el diccionario relevante. Desde luego, tendría que considerarse cuales son las características estructurales fundamentales o más importantes. Una aproximación para

desarrollar la huella digital es combinar la estructura del compuesto en dos porciones: una parte “orgánica” que pudiera representarse usando huellas digitales comunes para este tipo de compuestos. La otra parte, sería proponer una huella digital que codifique la parte metálica.

Para cuantificar la similitud molecular se necesitan tres elementos principales:⁶⁷ (1) una representación cuyos componentes codifiquen las características moleculares y/o químicas relevantes para la evaluación de similitud, (2) una ponderación potencial de representación características, y (3) una función de similitud (también llamado coeficiente de similitud) que combina la información contenida en las representaciones para producir una similitud apropiada.⁶⁷ Es por eso que deben considerarse los posibles problemas que a los que se enfrentan cuando se realiza una búsqueda por similitud molecular basado en huellas digitales. Entre los más comunes se encuentran la elección adecuada de los descriptores; existencia de “acantilados de actividad” o *activity cliffs* (compuestos estructuralmente muy similares, pero con actividades diferentes) y moléculas de referencia que pueden tener partes no relevantes para la actividad biológica, lo cual puede llegar a generar más estructuras inactivas que activas.^{73,74}

4.1.3 Cribado virtual por similitud molecular

Una aplicación directa de las huellas digitales moleculares es cribado virtual por similitud molecular que se sustenta en la hipótesis de que moléculas con estructuras químicas semejantes tienen propiedades (por ejemplo, actividades biológicas) semejantes. El cribado virtual es un método *in silico* que consiste en rastrear grandes

bases de datos de moléculas para detectar moléculas bioactivas.^{75,76} Una manera general de aplicación de huellas digitales en el cribado virtual es la siguiente. Una vez conociendo una molécula con alguna actividad biológica de interés (estructura de referencia) y una base de datos de moléculas que no se han probado previamente para esa actividad, la búsqueda de similitud asigna un número que cuantifica la similitud estructural que hay entre la estructura de referencia y cada una de las estructuras de la base de datos. En la siguiente etapa, la base de datos se puede clasificar en orden decreciente de similitudes calculadas, y las moléculas mejor clasificadas se transfieren para su posterior consideración por tener las mayores probabilidades de bioactividad.⁷⁷ En este caso, la medida de similitud que se aplica es precisamente la huella digital molecular, que en estos estudios suelen ser del tipo binarias, sólo denotando presencia o ausencia de una determinada subestructura.

4.2 Estudios de relaciones estructura-actividad cuantitativos

Los estudios de relaciones estructura-actividad (SAR, por sus siglas en inglés) son esenciales en Química Farmacéutica. En forma similar, lo son los estudios de relaciones estructura-actividad cuantitativos (QSAR, por sus siglas en inglés), que han cobrado cada vez mayor importancia tanto para hacer análisis retrospectivos como análisis prospectivos, ya que se puede llegar a anticipar o predecir la actividad biológica de un compuesto buscando el diseño dirigido de una molécula con potencial farmacológico. Los estudios QSAR son cada vez más necesarios por la gran cantidad de información que se genera por técnicas experimentales como cribado de alto rendimiento (*high-throughput screening*, HTS) y Química Combinatoria. Estas técnicas

producen grandes cantidades de datos que pueden analizarse con métodos como QSAR para obtener información útil.

En los estudios QSAR es importante mencionar la importancia de desarrollar buenas prácticas para la preparación de datos antes de iniciar el proceso de modelado. Esto es porque cuando se desarrollan y aplican modelos quimioinformáticos en forma masiva no tienen utilidad práctica si las estructuras químicas subyacentes no son correctas o bien, si se generan de tal manera que no sean reproducibles para aplicarse a otro tipo de moléculas.

Dentro de los métodos cuantitativos para explorar el SAR se encuentran los estudios de “panoramas de actividad” (*activity landscape modeling*, en la literatura en inglés), que se describen en la siguiente sección.

4.2.1 Panoramas de actividad (*activity landscape modeling*)

Un caso particular de estudios SAR cuantitativos son los panoramas de actividad o *activity landscape*, que pueden definirse como representaciones gráficas que integran similitudes estructurales y relaciones de potencia entre compuestos específicamente activos.⁷⁸ Se utilizan principalmente para visualizar y explorar características del SAR global y local de conjuntos de datos compuestos.⁷⁹ Estos métodos están enfocados en comparar en forma sistemática la estructura química con la actividad biológica de todos los pares de compuestos de un grupo o conjunto de datos.⁷⁸ Una de las principales aplicaciones de estos métodos es identificar los acantilados de actividad (*activity cliffs*, en la literatura en inglés). Los acantilados de actividad se pueden definir como pares de compuestos con estructuras químicas similares pero con diferencias muy altas en la

actividad o potencia.⁸⁰ La significancia de identificar acantilados de actividad dentro de la Química Farmacéutica abarca distintos ámbitos. Uno de ellos es que los acantilados de actividad están estrechamente relacionados con la obtención de información SAR. Esto debido a que dentro de los panoramas de actividad, al representar una región de espacio químico biológicamente relevante, se encuentran las regiones continuas o “lisas” que corresponden a un SAR continuo y las regiones escarpadas (acantilados de actividad) que corresponden a un SAR discontinuo, lo que significa que en esa región, un pequeño cambio modificará drásticamente la respuesta biológica.⁸¹

A la fecha no se han reportado estudios de panoramas de actividad para compuestos organometálicos, a pesar de que se han hecho estudios QSAR (como se discutió en la sección 3.2). Se postula que se realicen estudios de panoramas de actividad e identifiquen potenciales acantilados de actividad de compuestos organometálicos.

4.2.2 *Metal hopping* o “saltos de metal”

Dentro del contexto de panoramas de actividad, además de identificar a los acantilados de actividad, también es relevante identificar a los llamados “*scaffold hops*” o “saltos de estructura”. Los *scaffold hops* se refieren a compuestos con actividades similares a las estructuras originales, obtenidas generalmente como resultado del reemplazo de una parte de una molécula bioactiva con una subestructura que es de tamaño similar y exhibe propiedades similares.⁸²

Scaffold hopping ha sido efectivo en el diseño de fármacos y permite generar u optimizar compuestos líderes. Este método se basa en el concepto de que compuestos similares tienen, con frecuencia, una actividad biológica similar. La idea es conservar

suficiente similitud con el compuesto activo para que permanezca de esa forma, pero modificar una parte del compuesto de manera que cambien las propiedades de la molécula y/o cambie también de espacio químico.⁸²

A pesar de que la estrategia de *scaffold hopping* se usa ampliamente en diseño de fármacos, sólo se ha aplicado a compuestos orgánicos. Esto ha tenido como consecuencia que para los compuestos a base de metal no exista suficiente información que permita utilizar esta técnica de forma óptima y aprovechar los beneficios que ofrece. De hecho, aún para los compuestos orgánicos y moléculas pequeñas, la información sobre núcleos estructurales base (*scaffolds*) es limitada en cuanto a la diversidad de éstos, pues se ha visto que un gran porcentaje de compuestos orgánicos está representado por solo un pequeño porcentaje de *scaffolds*.^{83,84} Por tal motivo, surge la necesidad de generar e identificar nuevos *scaffolds* con alguna actividad biológica de interés, pero esta vez de compuestos a base de metal. Esto tiene como objetivo contribuir al diseño de fármacos con propiedades mejoradas y que no estén protegidos por patentes, como ocurre en muchas ocasiones.

Con base en lo anterior, se postula que en compuestos organometálicos puede definirse el “*metal hopping*” o “saltos de metal” como el efecto de cambiar sistemáticamente diferentes metales para un ligante dado, con la finalidad de explorar metales que sean de mayor factibilidad sintética, menos tóxicos, o que brinden alguna mejora en las propiedades de la molécula original.

La generación de nuevos núcleos estructurales base permitirá explorar regiones desconocidas del espacio químico, proporcionando información sobre regiones

novedosas con las que en un futuro se pueda mejorar la accesibilidad sintética, la actividad y, en general, el potencial para su uso. Sin embargo, para lograr esto, es necesario enfocar los esfuerzos en la generación de información de este tipo de moléculas, aumentando los conjuntos de datos disponibles públicamente junto con datos biológicos de proyectos experimentales, evitando caer en el mismo espacio químico conocido. En vista de esto, se propone la creación de una base de datos exclusivamente de *scaffolds*. Una vez extraídas de manera efectiva estas bases de datos pudieran dar lugar a bibliotecas de “andamios” novedosos que podrían ser mejor aprovechados que los que han aparecido anteriormente.

4.3 Representación visual del espacio químico

Como se mencionó en la Sección 3.1, los compuestos a base de metal, ya sea organometálicos o metalofármacos, tienen el potencial de expandir el espacio químico hasta ahora explorado por los fármacos orgánicos clásicos.⁸⁵ Esto en función de sus diferentes cinéticas, geometrías y reactividades que pueden ser aplicadas en el diseño y desarrollo de medicamentos modernos. Este campo ha sido probablemente subestimado por la investigación farmacéutica, tanto académica como industrial, pero a la vez, brinda la oportunidad de mejorar la terapia que se tiene actualmente contra distintas enfermedades. Un caso en donde puede ser más notable la importancia del espacio químico es su aplicación en el compuesto de rutenio **DW1/2** (Figura 5) discutido en la Sección 1.6. La unión de **DW1/2** a su diana farmacológica no está relacionada directamente con el centro metálico: el metal atribuye una organización en el espacio químico fundamental para dicha unión y dirige la orientación de los ligandos orgánicos

en el espacio, produciendo estructuras tridimensionales complementarias en forma y presentación funcional del grupo al sitio activo.⁸⁶

A pesar de la relevancia que tiene la consideración del espacio químico para el desarrollo de fármacos, no se han implementado estrategias para la visualización de compuestos organometálicos. Por esta razón aquí se discuten posibilidades para resolver esta carencia. Recientemente, se ha escrito con frecuencia acerca del uso de descriptores moleculares para evaluar la diversidad de moléculas pequeñas y mejorar la cobertura de regiones despobladas del espacio químico.⁸⁷ Esto da origen a la necesidad de implementar tácticas similares con los compuestos organometálicos con la finalidad de ampliar la cobertura del espacio químico y, potencialmente, las oportunidades de éxito. En la mayoría de los casos, los descriptores deben ser específicos y únicos para permitir distinguir a las moléculas entre sí. A diferencia de otros, cuando se trata de compuestos a base de metal, como se discute en la Sección 3.2, son limitados los descriptores desarrollados hasta ahora. Además, se debe tener en cuenta que existen desafíos importantes, tales como que una determinada molécula puede existir como una variedad de estructuras que corresponden a varios estados de protonación, tautómeros y la estereoquímica de la molécula dependiendo de su entorno.⁸⁷ Por esta razón se debe tener cuidado en la manera en cómo se hace la representación molecular, de forma que sea homogénea y no afecte el resultado final.

A diferencia de las propiedades “tipo-fármaco” (*drug-like*) para compuestos orgánicos, no se han propuesto recomendaciones sobre el perfil de propiedades moleculares deseables en compuestos organometálicos como candidatos a fármacos. Así, más adelante se plantean propiedades o características específicas de las moléculas a base

de metal, que pueden ser utilizadas como descriptores moleculares, o bien, pueden dar una guía en relación con la representación visual del espacio químico.

En general, se han empleado pocos métodos de visualización de datos, y los que se hacen son comúnmente para moléculas pequeñas, no para la visualización del espacio químico de compuestos que contienen metal. Un ejemplo reciente dentro del campo naciente de la investigación, *materials informatics*, es la visualización del espacio de una biblioteca de celdas solares.⁸⁸ En este trabajo, se compararon distintos métodos de reducción de dimensionalidad aplicados a informática de materiales, en particular a las celdas solares. El propósito era visualizar y descubrir patrones subyacentes en el fotovoltaico (PV) de la base de datos integrada. Para realizar esta comparación consideraron cinco bibliotecas diferentes de celdas de óxidos metálicos. Estas bibliotecas se integraron en una base de datos uniforme que posteriormente se proyectó en un espacio 3D utilizando las técnicas de reducción de dimensión. Las técnicas que utilizaron fueron análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés), kernel PCA, Isomap y mapa de difusión. Como resultado, se obtuvo que, en general, todos los métodos condujeron a una buena separación entre las bibliotecas en el espacio reducido. No obstante, se observó que PCA fue la mejor técnica en términos de la capacidad de mantener el entorno local de muestras, mientras que Isomap fue mejor en términos de la capacidad de asignar correctamente la pertenencia a la clase sobre la base de la identidad de los vecinos más cercanos. También se eliminaron valores atípicos lo cual aumentó la capacidad de los métodos de reducción de dimensionalidad para mantener la estructura de agrupación de los datos en la representación de baja dimensión. Se concluyó que Isomap fue el método que mejor

distingue las distintas bibliotecas originales, mientras que PCA fue el método que produce el mayor valor de confianza, es decir, el método que mejor mantiene la topología local del conjunto de datos original.

Cabe señalar que, además de este estudio, no se han encontrado otros reportes que ayuden a sistematizar la elección y aplicación de descriptores para la visualización del espacio químico. Tener los descriptores adecuados impulsaría bastante la aplicación de las técnicas ya mencionadas ya que, entre otras cosas, se podrían realizar clasificaciones sobre las moléculas y descartar aquellas que no cumplan con las características esperadas, agilizando el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

4.4 Predicción de propiedades ADME/Tox

Aunque un fármaco tenga alta potencia o un alto grado de afinidad con un blanco terapéutico no significa necesariamente que sea eficaz. Existen otras propiedades como las ADME/Tox que también hay que considerar. Estas propiedades, discutidas en la Sección 1.3, son las principales causantes del fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos debido a que la mayoría no logra superar la fase clínica. En consecuencia, existe el interés en la predicción temprana de las propiedades ADME/Tox. La Figura 9 indica que la mitad de todas las fallas se atribuyen a una farmacocinética deficiente (39%) y toxicidad animal (11%). A pesar de que el análisis es de 2003, actualmente las causas parecen ser similares, por lo cual su estudio continuo es fundamental.

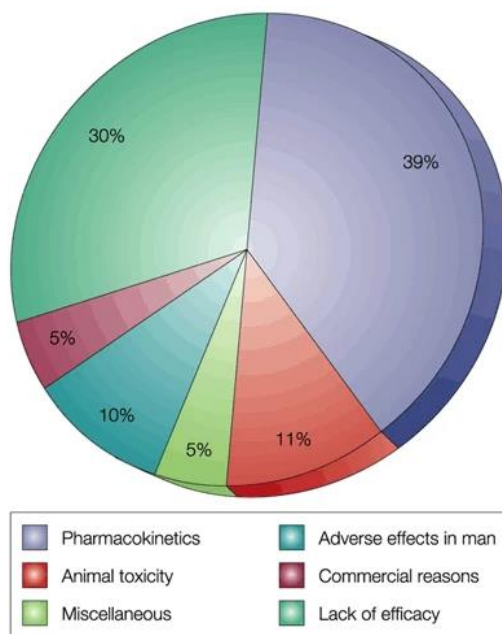


Figura 9. Análisis de las principales razones de la deserción en el desarrollo de fármacos.⁸⁹

La Química Computacional se ha extendido al diseño de compuestos que presentan no sólo una afinidad elevada por su receptor, sino también una optimización de sus propiedades farmacocinéticas. Esto ha causado el surgimiento de algunas técnicas para la obtención de modelos que determinen las propiedades ADME/Tox.⁹⁰

El objetivo general de los estudios ADME/Tox es caracterizar la evolución de un candidato a fármaco en el organismo. Por esto, al utilizar modelos teóricos basados en la información químico-estructural de los compuestos, se evita la síntesis y evaluación biológica de compuestos que no tienen el comportamiento adecuado para superar los procesos biológicos. Además, el uso de estos modelos *in silico* tiene ventajas en tiempo y costo ya que los estudios biológicos y la síntesis de los compuestos son costosas y requieren invertir bastante tiempo. Cabe señalar que a pesar de su gran utilidad y las ventajas que ofrecen, las técnicas computacionales no reemplazan los ensayos *in vivo* ni *in vitro*, sino que vuelve más eficiente el proceso.

Desafortunadamente, las herramientas computacionales (incluyendo servidores públicos) que están disponibles hasta ahora, no contemplan a compuestos organometálicos. De hecho, hay que quitar o eliminar los metales presentes para poder realizar la predicción de la estimación de las propiedades ADME/Tox. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar modelos predictivos para crear modelos de procesos ADME/Tox sobre compuestos organometálicos existentes. Los modelos pueden ser, por ejemplo, de QSAR, redes neuronales, métodos de aprendizaje de máquina (*machine learning*). Con base en estos modelos se pueden generar programas o servidores que permitan hacer predicciones de toxicidad de los nuevos compuestos.

Un modelo predictivo adecuado para los parámetros ADME/Tox depende fundamentalmente de la selección del enfoque matemático correcto, los descriptores moleculares adecuados para el punto final ADME/Tox particular, y un conjunto suficientemente grande de datos experimentales para la validación del modelo.⁸⁹

4.5 Base de datos molecular de metalofármacos

Las bases de datos tienen una gran aplicación en el descubrimiento y desarrollo de fármacos⁴⁹. Aquí se postula la necesidad de construir una base de datos molecular de metalofármacos. El objetivo es generar una herramienta que sea útil en el descubrimiento de fármacos organometálicos, ya sea para obtener una estructura química específica o para dar un panorama de lo que se ha reportado hasta el momento. Todo ello facilitará la generación de nuevas ideas de posibles candidatos a fármacos. En DIFACQUIM se está desarrollando una base de datos prototipo llamada D-InnoDB.⁹¹ El desarrollo de esta base de datos es un comienzo en el largo camino que

se debe recorrer para obtener el mayor beneficio de los compuestos organometálicos.

La Figura 10 muestra una visualización de parte de D-InnoDB.

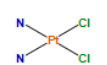
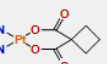
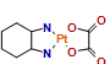
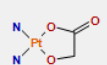
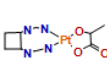
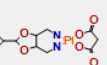
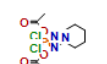
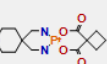
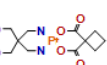
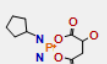
	Molecule	ID	Name	Synonyms	Reference	X-ray_...	Main_therapeutic_indication	Therapeutic_indication	Current_state
1		DDB001	cisplatin	cis-diamminedic	DOI_10.1007/978	Yes	Antineoplastic_agent	Head_Neck_Testicula	FDA_approved
2		DDB002	carboplatin	cis-diammine(1,	DOI_10.1016/030	Yes	Antineoplastic_agent	Head_Neck_Testicula	FDA_approved
3		DDB003	oxaliplatin	diaminocyclohex	DOI_10.1038/nch	Yes	Antineoplastic_agent	Colon_cancer	FDA_approved
4		DDB004	Nedaplatin	cis-diammine(gl	PMID_8067710		Antineoplastic_agent	Head_Neck_Testicula	Phase_II
5		DDB005	lobaplatin	1,2-diammino-me	DOI_10.1007/BF0		Antineoplastic_agent	CML_Breast_SCL_Esop	Approved_in_China_Japan_
6		DDB006	heptaplatin	cis-malonato[(4	DOI_10.1007/s00		Antineoplastic_agent	Gastric_Head_Neck_	Approved_in_South_Korea
7		DDB007	satraplatin	bis-(acetate)-a	DOI_10.1517/135		Antineoplastic_agent	Prostate	Failed_in_phase_III
8		DDB008	enloplatin	[1,1-Cyclobutan	DOI_10.1021/jm0		Antineoplastic_agent	Ovarian_Carcinoma	Failed_in_phase_I
9		DDB009	zenipltin	[1,1-Cyclobutan	DOI_10.1021/jm0		Antineoplastic_agent	Ovarian_cancer	Failed_in_phase_I
10		DDB010	cycloplatam	[hydroxybutaned	DOI_10.1016/095		Antineoplastic_agent	Ovarian_Lung	Failed_in_phase_I

Figura 10. Vista previa de parte de la base de datos D-InnoDB.

Para lograr un desarrollo óptimo de una base de datos es necesario tomar en cuenta diversos aspectos. Entre ellos se encuentra que, como se ha visto antes, elaborar una base con tablas de conexión junto con coordenadas bidimensionales, no suele ser suficiente si lo que se busca es realizar cálculos de energía o determinar si el compuesto tiene el potencial de unirse a un receptor, debido a que para lograrlo se necesitan coordenadas tridimensionales. Aunado a eso, es indispensable establecer la nomenclatura que se utilizará para la búsqueda de los compuestos y los requisitos de representación de manera que sean únicos para cada molécula.

4.6 Cribado virtual

El cribado virtual, también llamado cribado *in silico*, es un proceso computacional para filtrar bibliotecas de compuestos y seleccionar un número limitado de estructuras potencialmente bioactivas (*hits computacionales*) para su posterior evaluación experimental. El cribado virtual contribuye a la racionalización del proceso de descubrimiento de fármacos y está fuertemente asociada con otras técnicas como la química combinatoria que generan una gran cantidad de compuestos, los cuales necesitan ser reducidos para optimizar el proceso de búsqueda.^{92,93}

4.6.1 Búsqueda sistemática de compuestos

En principio se puede hacer cribado virtual usando técnicas basadas en ligando o basadas en estructura. Una forma de hacer búsqueda sistemática basada en el ligando es por medio de búsquedas por similitud utilizando las huellas digitales moleculares discutidas en la Sección 4.1.1. La idea detrás de la búsqueda por similitud es que, dado un compuesto con una actividad biológica, es probable que compuestos que sean estructuralmente "similares" a él tengan una actividad similar. Una posible ventaja de las búsquedas por similitud es que no es necesario especificar qué parte de la molécula es la importante. Por tal motivo, es de especial utilidad cuando se trata de un proyecto en las primeras etapas de desarrollo, cuando sólo se conoce uno o dos compuestos activos. En consecuencia, se requiere tener una base de datos con una serie de descriptores que correspondan a propiedades globales para poder obtener las huellas digitales y realizar la búsqueda con base en sus propiedades.

4.6.2 Búsqueda sistemática de blancos moleculares (*target fishing*)

Target fishing o “pesca de blancos moleculares” es una metodología asistida por computadora utilizada para predecir los blancos moleculares de un compuesto específico (o un conjunto con un número reducido de compuestos).⁹⁴ Se buscan generalmente proteínas que puedan interactuar con compuestos específicos. Esta técnica emplea herramientas quimioinformáticas y algoritmos de aprendizaje automático para la predicción *in silico* de los blancos biológicos para una sustancia química.⁹⁵ El *target fishing* es una metodología que puede tener aplicaciones en el reposicionamiento de fármacos y en la anticipación de los posibles efectos secundarios. Es por esto que su desarrollo se ha incrementado en los últimos años debido a la disponibilidad de grandes cantidades de datos públicos de bioactividad.⁷⁶ Desafortunadamente su aplicación en compuestos organometálicos no ha sido evaluada exhaustivamente.⁹⁶ Sin embargo, representa una oportunidad para facilitar la predicción de la actividad de compuestos poco reconocidos (como los compuestos organometálicos) en dianas conocidas e involucradas en el desarrollo de distintas enfermedades. Al mismo tiempo podría aplicarse a otros modelos utilizando diferentes bibliotecas de ligandos y diferentes tipos de blancos. Realizar la búsqueda experimental de los posibles blancos de una molécula requiere una inversión significativa de tiempo y dinero, por lo que se necesita utilizar un modelo confiable de *target fishing* para optimizar el proceso.

Dentro de las principales técnicas computacionales para realizar *target fishing* se encuentran: búsqueda de similitud química, minería de datos/aprendizaje automático, vinculación de estructuras químicas a perfiles de actividad biológica, acoplamiento molecular^{95,97} y combinaciones de estas técnicas. De hecho, se sugiere la integración

de varias técnicas ya que ningún método es por sí solo infalible. Así, la integración de varias técnicas podría superar inconvenientes de las metodologías individuales y se lograrían, al menos en principio, predicciones más confiables en diferentes niveles.⁹⁵

Los métodos para realizar búsqueda de dianas biológicas pueden estar basados en similitud en 3D o métodos basados en aprendizaje de máquina (*machine learning*). Los primeros se basan en la generación de conformaciones activas de las referencias y las de prueba, pero son difíciles de obtener si se trata de compuestos flexibles e implican un alto costo computacional. En los basados en *machine learning* se deben conocer moléculas activas e inactivas para que formen el grupo de entrenamiento. Esto es difícil al no tener disponible esta información en las bases de datos.

A pesar de los avances de los últimos años, aún resulta difícil predecir un blanco farmacológico. Una de las razones es irónicamente, la gran cantidad de datos sobre blancos y moléculas bioactivas.⁹⁸ Tener cantidades elevadas de información dificulta el procesamiento de estos datos. En el caso de los compuestos organometálicos, que son el centro de atención de esta tesis, ese no sería el problema principal debido a la información relativamente limitada. Por este motivo, *target fishing* puede considerarse como una herramienta útil y aplicable a este tipo de compuestos.

Aún cuando contar con muchos datos de compuestos complica el análisis de éstos, tener una base de datos bien estructurada (como D-InnoDB, por ejemplo) es fundamental para realizar el estudio. Una base de datos útil para realizar *target fishing* requiere estructuras químicas (coordenadas atómicas o representaciones de tipo

SMILES) y sus blancos asociados o bioactividades, donde la nomenclatura esté estandarizada, consistente y libre de errores ortográficos o de escritura.⁹⁷

Un ejemplo de la utilidad del *target fishing* se reportó en 2019 donde en los resultados de un estudio se identificaron los blancos moleculares mejor clasificados para un compuesto derivado de 5-carboxamida (Figura 11).⁹⁹ Para esta identificación se utilizaron *target fishing* y un estudio de similitud de forma basado en ligandos. El estudio surgió debido a que, durante una anterior investigación, se habían identificado una serie de derivados de indol 1,3,5-trisustituidos que mostraron actividad citotóxica en líneas celulares de carcinoma epitelial cervical humano (HeLa). A partir de estos datos, se diseñaron y sintetizaron nuevos derivados de indol. El compuesto más prometedor **A** (Figura 12) se sometió a un estudio computacional molecular utilizando enfoques de cribado virtual inverso (IVS) o *target fishing* para predecir sus potenciales blancos moleculares. También se realizó un ensayo de unión *in vitro* para confirmar los presuntos blancos identificados y evaluar su potencia.

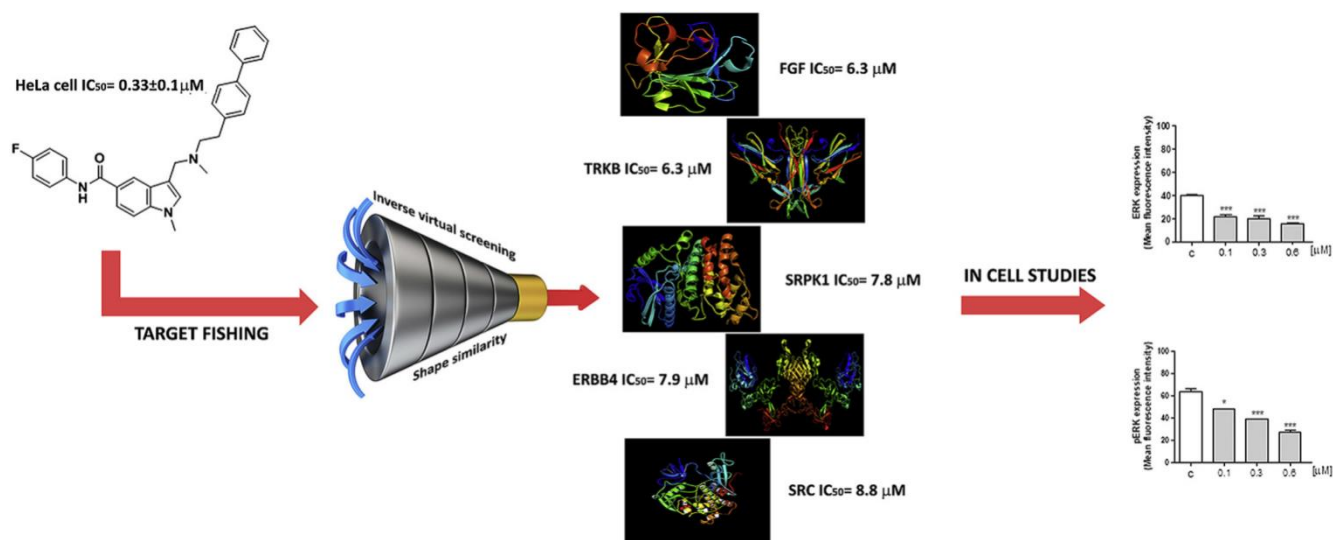


Figura 11. Esquema general de búsqueda sistemática de dianas biológicas (*target fishing*).⁹⁹

En este estudio, el *target fishing* permitió analizar diferentes hipótesis de unión entre **A** y otros 23 compuestos, con un gran número de blancos moleculares a través de experimentos de acoplamiento molecular. Se seleccionó un panel de 312 proteínas involucradas en eventos de cáncer e inflamación. Posteriormente, los blancos más prometedores de **A** se seleccionaron teniendo en cuenta: a) las afinidades de unión ligando/diana; b) el análisis del modo de unión previsto con la contraparte del receptor, y c) la superposición con aglutinantes conocidos co-cristalizados de las proteínas identificadas. Con cada blanco molecular seleccionado se comparó la estructura 3D del compuesto co-cristalizado, a través del cálculo de "similitud de forma" basada en ligando. Esta evaluación indica la similitud entre dos especies químicas: 0 indica ninguna coincidencia de átomos entre los compuestos seleccionados y de referencia y 1 la coincidencia de todos los átomos.

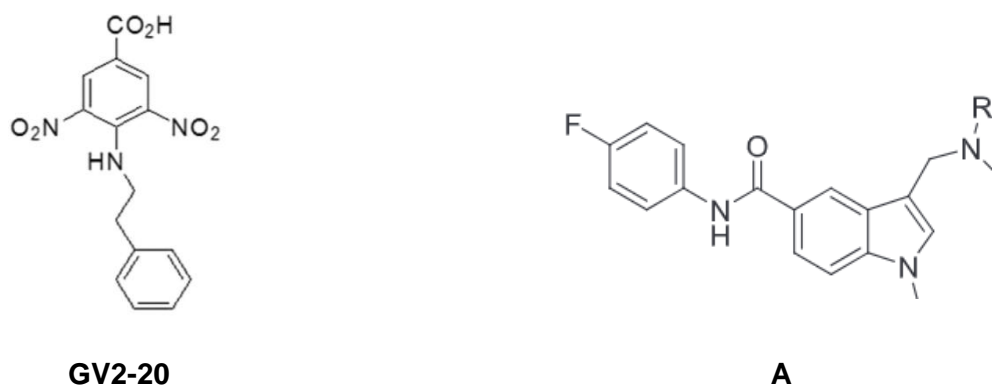


Figura 12. Estructuras químicas de compuestos estudiados con *target fishing*.

Los resultados obtenidos del cribado virtual inverso condujeron a un conjunto de quinasas como blancos prometedores de **A**. Específicamente, se identificaron 14 quinasas cuya unión prevista con **A** se evaluó experimentalmente mediante un perfil biológico específico. El compuesto **A** mostró una inhibición interesante contra varias

quinasas consideradas importantes reguladores de la progresión del cáncer. Actualmente, se están buscando nuevos análogos de **A** con actividad antitumoral y mayor selectividad.

Otra aplicación que se destaca de la búsqueda de dianas moleculares fue reportada en 2015.¹⁰⁰ El estudio consistió en un tipo de reposicionamiento llamado *hit recycling* de una molécula (GV2-20, Figura 12) que estaba destinada a identificar nuevos inhibidores de interacciones proteína-proteína (PPI) 14-3-3 en leucemia mieloide crónica (LMC). Usando HTS se identificó previamente la actividad antiproliferativa del compuesto **GV2-20** en células de LMC pero no se detectó actividad como inhibidor de PPIs, por lo cual se clasificó como un falso positivo. Sin embargo, como **GV2-20** mostró alta actividad antiproliferativa, se investigó su mecanismo de acción a nivel molecular. Para hacerlo, se desarrolló un protocolo de *target fishing* combinado con búsqueda de similitud molecular 3D (basada en la conformación bioactiva del ligando), análisis de literatura y métodos basados en la estructura. Una vez realizados los estudios *in silico*, se identificó un conjunto pequeño de proteínas blanco para **GV2-20**. Los resultados experimentales confirmaron la inhibición de la anhidrasa carbónica 2 (CA2). Las anhidrasas carbónicas son metaloenzimas con Zinc en su sitio activo involucradas en muchos procesos celulares fisiológicos, pero también estrechamente relacionadas al cáncer.¹⁰¹

Teniendo en cuenta las oportunidades de desarrollo que se han mencionado, se postula la aplicación de las técnicas de búsqueda de dianas biológicas en la investigación a los compuestos organometálicos. Uno de los principales desafíos del *target fishing* en el área de los compuestos organometálicos es la construcción del panel de proteínas ya que los blancos deben elegirse cuidadosamente seleccionando subunidades y

evaluando los mecanismos de acción. Además, en compuestos organometálicos el reto es mayor debido a que sus mecanismos de acción, incluyendo sus dianas biológicas, están escasamente dilucidados. Aún así, se pueden tener resultados preliminares y a partir de ellos avanzar en la generación de más y mejores modelos que puedan ser aplicados a este tipo de compuestos.

5. CONCLUSIONES

En Química Farmacéutica los estudios quimioinformáticos y, en general estudios computacionales, se han aplicado a los compuestos organometálicos en mucho menor medida en comparación con los compuestos orgánicos pequeños. Una de las razones es que no se cuenta con información organizada de la actividad biológica de compuestos organometálicos, es decir, de una base de datos molecular que recopile la información que se ha obtenido a lo largo de los años. Las bases de datos más importantes a las que se tiene acceso actualmente no están dirigidas a este tipo de compuestos, por lo que la información que se llega a encontrar de los fármacos a base de metal ya aprobados es insuficiente para continuar con la búsqueda, o bien, para utilizarla como base en futuros estudios.

Una serie de estudios QSP(A)R realizados hasta el momento en compuestos organometálicos se ha enfocado en entalpías de formación mediante el uso de descriptores específicos, así como actividades antibacterianas y antiproliferativas. En general, los estudios indican que es posible hacer estimaciones acertadas utilizando información ya documentada. Por otra parte, una de las principales limitaciones es el tratamiento de la información 3D de las estructuras y, por ende, la elección adecuada de los descriptores. No obstante, la representación con SMILES ha demostrado ser funcional para el análisis de estos compuestos.

A pesar de los retos para tratar con los métodos computacionales actuales a moléculas a base de metal, los resultados obtenidos después de su tratamiento han sido buenos. Por lo que ignorar la viabilidad de utilizar compuestos organometálicos como candidatos

a fármaco por el hecho de que los métodos computacionales son complicados sería una decisión poco acertada. Además, se estarían desaprovechando áreas de oportunidad. A partir de esto se hacen las siguientes propuestas en esta tesis (notar que, como se indica en la Sección 6, Perspectivas, el desarrollo e implementación de cada una de las propuestas se haría en trabajos posteriores):

- Desarrollar una o más representaciones moleculares estándar con la opción de realizar cálculos rápidos con bajo costo computacional. El objetivo principal sería homogeneizar la información estructural de los compuestos organometálicos disponible y posteriormente incluirla en una base de datos pública.
- Los códigos (*scripts*) para desarrollar las representaciones moleculares pueden hacerse públicos para que se apliquen en la descripción de nuevos compuestos.
- Desarrollar huellas digitales moleculares enfocadas en compuestos organometálicos. En forma similar a las representaciones moleculares estándar del punto anterior, los códigos (*scripts*) para desarrollar las huellas digitales pueden hacerse de libre acceso para que la comunidad científica los utilice e implemente para representar a otros compuestos organometálicos.
- Realizar estudios de relaciones estructura-actividad utilizando el concepto de panoramas de actividad.
- Teniendo una forma homogenizada de representar a los compuestos organometálicos, así como la definición de conceptos esenciales que aún no estaban contemplados para este tipo de compuestos, realizar cálculos

aproximados de similitud molecular, considerando los puntos clave que se establecieron a lo largo de esta tesis para la elección de los descriptores.

- Técnicas como cribado virtual por similitud molecular pueden realizarse con distintas finalidades. Entre las primeras búsquedas se puede investigar la existencia de similitudes con moléculas ya aprobadas para uso clínico, dependiendo la acción farmacológica que se busque con la finalidad de tener un punto de partida para el mejoramiento u optimización de una molécula.
- Continuar desarrollando, actualizando y manteniendo la base de datos molecular D-InnoDB que contiene compuestos organometálicos anotados con información de actividades biológicas. Esta base de datos puede contener información de compuestos reportados en revistas científicas con revisión de pares y también en tesis de grado.
- Aplicar técnicas de búsqueda sistemática de dianas biológicas (*target fishing*) en la investigación a los compuestos organometálicos.
- Desarrollar uno o más modelos que permitan la predicción del comportamiento ADME/Tox de las moléculas más prometedoras. Estos modelos pueden estar basados en diferentes técnicas, como QSAR y/o aprendizaje automático de máquina, dependiendo la información experimental disponible.
- Una vez probados los modelos para la predicción de toxicidad se puede generar y hacer disponible, tal como en compuestos orgánicos pequeños, una página *web* que permita la estimación de su comportamiento farmacocinético y/o la toxicidad del compuesto organometálico.

6. PERSPECTIVAS

Se propone que en estudios e investigaciones a futuro se desarrollen a profundidad cada una de las propuestas planteadas y resumidas en las Conclusiones de esta tesis.

Una perspectiva central de este trabajo es continuar desarrollando la base de datos molecular D-InnoDB, añadiendo más compuestos que no solamente estén aprobados para uso clínico, sino que también estén en fases de desarrollo pre-clínico o en fases de investigación básica. Una forma puntual de continuar con este esfuerzo es actualizar la base de datos con compuestos y sus actividades biológicas que se están investigando en la Facultad de Química de la UNAM (D-InnoDB). En etapas posteriores la base de datos se puede enriquecer con compuestos que se han desarrollado en otras instituciones educativas en México y luego en otros países. D-InnoDB se puede hacer accesible en línea para que pueda consultarse y hacer búsquedas desde cualquier dispositivo con acceso a internet. En el grupo de investigación DIFACQUIM se está desarrollando una base de datos de productos naturales, BIOFACQUIM, que está disponible libremente en línea en www.difacquim.com/d-tools/. Bases de datos como D-InnoDB pueden ser el punto de partida para implementar las diferentes propuestas planteadas en esta tesis como el desarrollo de modelos QSAR y el desarrollo de modelos para predecir la toxicidad de compuestos organometálicos.

Todo lo planteado hasta aquí, ha mostrado que, mediante un cuidadoso tratamiento, los compuestos organometálicos pueden convertirse en fármacos altamente activos y específicos, un ámbito que generalmente se considera reservado para compuestos orgánicos. También se hace énfasis que el papel del metal en los compuestos

organometálicos no está limitado a la estructura final puesto que otras propiedades pueden aportar grandes beneficios para controlar su acción en los sistemas biológicos.

Aunque en los últimos años se han hecho avances en la Química Farmacéutica Organometálica, el potencial de estos compuestos es mucho más amplio y al momento no está completamente aprovechado. La oportunidad de desarrollar todo el potencial de los compuestos organometálicos es retadora, sin embargo, resulta necesario y enriquecedor expandir los límites de la Química Farmacéutica que se conoce hasta ahora.

7. REFERENCIAS

- (1) Pritchard, J. F.; Jurima-Romet, M.; Reimer, M. L. J.; Mortimer, E.; Rolfe, B.; Cayen, M. N. Making Better Drugs: Decision Gates in Non-Clinical Drug Development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2 (7), 542–553.
<https://doi.org/10.1038/nrd1131>.
- (2) Ong, Y. C.; Gasser, G. Organometallic Compounds in Drug Discovery: Past, Present and Future. *Drug Discov. Today Technol.* **2019**, 30 (20), 8–10.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2019.06.001>.
- (3) Lippert, B. Bioorganometallics. Biomolecules, Labeling, Medicine. Edited by Gérard Jaouen. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, 45 (22), 445.
<https://doi.org/10.1002/anie.200685404>.
- (4) Parveen, S.; Arjmand, F.; Tabassum, S. Development and Future Prospects of Selective Organometallic Compounds as Anticancer Drug Candidates Exhibiting Novel Modes of Action. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 175, 269–286.
<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.04.062>.
- (5) Méndez-Lucio, O.; Medina-Franco, J. L. The Many Roles of Molecular Complexity in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2017**, 22 (1), 120–126.
<https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2016.08.009>.
- (6) Vogt, M. Chemoinformatics: A View of the Field and Current Trends in Method Development. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (18), 5317–5323.
<https://doi.org/10.1016/J.BMC.2012.03.030>.
- (7) Vieira Braga, L. P.; Ortíz Valencia, L. I.; Ramírez Carbajal, S. S. *Introducción a La Minería de Datos*; E-papers: Brasil, 2009.

- (8) Gasteiger, J. Chemoinformatics: Achievements and Challenges, a Personal View. *Molecules* **2016**, *21* (2), 151. <https://doi.org/10.3390/molecules21020151>.
- (9) Mirza, M. U.; Froeyen, M. Structural Elucidation of SARS-CoV-2 Vital Proteins: Computational Methods Reveal Potential Drug Candidates against Main Protease, Nsp12 Polymerase and Nsp13 Helicase. *J. Pharm. Anal.* **2020**, *10* (4), 320–328. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.04.008>.
- (10) Sharma, K.; Morla, S.; Goyal, A.; Kumar, S. Computational Guided Drug Repurposing for Targeting 2'-O-Ribose Methyltransferase of SARS-CoV-2. *Life Sci.* **2020**, *259*, 118169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118169>.
- (11) Wu, C.; Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, P.; Zhong, W.; Wang, Y.; Wang, Q.; Xu, Y.; Li, M.; Li, X.; Zheng, M.; Chen, L.; Li, H. Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods. *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10* (5), 766–788. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
- (12) Peele, K. A.; Potla Durthi, C.; Srihansa, T.; Krupanidhi, S.; Ayyagari, V. S.; Babu, D. J.; Indira, M.; Reddy, A. R.; Venkateswarulu, T. C. Molecular Docking and Dynamic Simulations for Antiviral Compounds against SARS-CoV-2: A Computational Study. *Informatics Med. Unlocked* **2020**, *19*, 100345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100345>.
- (13) Aftab, S. O.; Ghouri, M. Z.; Masood, M. U.; Haider, Z.; Khan, Z.; Ahmad, A.; Munawar, N. Analysis of SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase as a Potential Therapeutic Drug Target Using a Computational Approach. *J. Transl. Med.* **2020**, *18* (1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02439-0>.
- (14) Santibáñez-Morán, M. G.; López-López, E.; Prieto-Martínez, F. D.; Sánchez-Cruz,

- N.; Medina-Franco, J. L. Consensus Virtual Screening of Dark Chemical Matter and Food Chemicals Uncover Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease. *RSC Adv.* **2020**, *10* (42), 25089–25099. <https://doi.org/10.1039/D0RA04922K>.
- (15) Sadegh, S.; Matschinske, J.; Blumenthal, D. B.; Galindez, G.; Kacprowski, T.; List, M.; Nasirigerdeh, R.; Oubounyt, M.; Pichlmair, A.; Rose, T. D.; Salgado-Albarrán, M.; Späth, J.; Stukalov, A.; Wenke, N. K.; Yuan, K.; Pauling, J. K.; Baumbach, J. Exploring the SARS-CoV-2 Virus-Host-Drug Interactome for Drug Repurposing. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3518. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17189-2>.
- (16) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
- (17) Wang, X.; Wang, X.; Jin, S.; Muhammad, N.; Guo, Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 1138–1192. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00209>.
- (18) Gasser, G.; Metzler-Nolte, N. The Potential of Organometallic Complexes in Medicinal Chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16* (1–2), 84–91. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2012.01.013>.
- (19) Hillard, E.; Vessières, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. Ferrocene-Mediated Proton-Coupled Electron Transfer in a Series of Ferrocifen-Type Breast-Cancer Drug Candidates. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (2), 285–290. <https://doi.org/10.1002/anie.200502925>.
- (20) Wang, R.; Chen, H.; Yan, W.; Zheng, M.; Zhang, T.; Zhang, Y. Ferrocene-Containing Hybrids as Potential Anticancer Agents: Current Developments, Mechanisms of Action and Structure-Activity Relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 2–21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112109>.

- (21) Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. Organometallic Anticancer Compounds. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (1), 3–25. <https://doi.org/10.1021/jm100020w>.
- (22) Pizarro, A. M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J. Activation Mechanisms for Organometallic Anticancer Complexes. In *Medicinal Organometallic Chemistry*; Jaouen, G., Metzler-Nolte, N., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 21–56. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13185-1_2.
- (23) Casini, A.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Dyson, P. J. Organometallic Antitumour Agents with Alternative Modes of Action. In *Medicinal Organometallic Chemistry*; Jaouen, G., Metzler-Nolte, N., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 57–80. https://doi.org/10.1007/978-3-642-13185-1_3.
- (24) Riccardi, L.; Genna, V.; De Vivo, M. Metal–Ligand Interactions in Drug Design. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2* (7), 100–112. <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0018-6>.
- (25) Lee, R. F. S.; Chernobrovkin, A.; Rutishauser, D.; Allardyce, C. S.; Hacker, D.; Johnsson, K.; Zubarev, R. A.; Dyson, P. J. Expression Proteomics Study to Determine Metallodrug Targets and Optimal Drug Combinations. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 1590. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01643-1>.
- (26) Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P. Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 364–378. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2014.07.025>.
- (27) Fellenberg, J.; Mau, H.; Nedel, S.; Ewerbeck, V.; Debatin, K.-M. Drug-Induced Apoptosis in Osteosarcoma Cell Lines Is Mediated by Caspase Activation Independent of CD95-Receptor/Ligand Interaction. *J. Orthop. Res.* **2000**, *18* (1), 10–17. <https://doi.org/10.1002/jor.1100180103>.

- (28) Leung, C.-H.; Liu, L.-J.; Leung, K.-H.; Ma, D.-L. Epigenetic Modulation by Inorganic Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *319*, 25–34.
<https://doi.org/10.1016/J.CCR.2016.03.014>.
- (29) Cheng, T.-F.; Choudhuri, S.; Muldoon-Jacobs, K. Epigenetic Targets of Some Toxicologically Relevant Metals: A Review of the Literature. *J. Appl. Toxicol.* **2012**, *32* (9), 643–653. <https://doi.org/10.1002/jat.2717>.
- (30) Wu, B.; Ong, M. S.; Groessl, M.; Adhireksan, Z.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J.; Davey, C. A. A Ruthenium Antimetastasis Agent Forms Specific Histone Protein Adducts in the Nucleosome Core. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17* (13), 3562–3566.
<https://doi.org/10.1002/chem.201100298>.
- (31) Singh, V.; Azad, G. K.; Mandal, P.; Amarendar Reddy, M.; Tomar, R. S. Anti-Cancer Drug KP1019 Modulates Epigenetics and Induces DNA Damage Response in *Saccharomyces Cerevisiae*. *FEBS Lett.* **2014**, *588* (6), 1044–1052.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.02.017>.
- (32) Choudhuri, S. Small Noncoding RNAs: Biogenesis, Function, and Emerging Significance in Toxicology. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2010**, *24* (3), 195–216.
<https://doi.org/10.1002/jbt.20325>.
- (33) Shen, D.-W.; Pouliot, L. M.; Hall, M. D.; Gottesman, M. M. Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes. *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64* (3), 706–721.
<https://doi.org/10.1124/pr.111.005637>.
- (34) Johnson, S. W.; Shen, D.-W.; Pastan, I.; Gottesman, M. M.; Hamilton, T. C. Cross-Resistance, Cisplatin Accumulation, and Platinum–DNA Adduct Formation and Removal in Cisplatin-Sensitive and -Resistant Human Hepatoma Cell Lines. *Exp.*

- Cell Res.* **1996**, 226 (1), 133–139. <https://doi.org/10.1006/EXCR.1996.0211>.
- (35) Wolters, D. A.; Stefanopoulou, M.; Dyson, P. J.; Groessl, M. Combination of Metallomics and Proteomics to Study the Effects of the Metallodrug RAPTA-T on Human Cancer Cells. *Metallomics* **2012**, 4 (11), 1185–1196. <https://doi.org/10.1039/C2MT20070H>.
- (36) Rilak Simović, A.; Masnikosa, R.; Bratsos, I.; Alessio, E. Chemistry and Reactivity of Ruthenium(II) Complexes: DNA/Protein Binding Mode and Anticancer Activity Are Related to the Complex Structure. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 398, 1–26. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2019.07.008>.
- (37) Rademaker-Lakhai, J. M.; van den Bongard, D.; Pluim, D.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-Trans-DMSO-Imidazole-Tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10 (11), 3717–3727. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0746>.
- (38) Leijen, S.; Burgers, S. A.; Baas, P.; Pluim, D.; Tibben, M.; van Werkhoven, E.; Alessio, E.; Sava, G.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. Phase I/II Study with Ruthenium Compound NAMI-A and Gemcitabine in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer after First Line Therapy. *Invest. New Drugs* **2015**, 33 (1), 201–214. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0179-1>.
- (39) Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E.; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z.-S. The Development of Anticancer Ruthenium(II) Complexes: From Single Molecule Compounds to Nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (19), 5771–5804. <https://doi.org/10.1039/C7CS00195A>.
- (40) Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G.

- Approaching Tumour Therapy beyond Platinum Drugs: Status of the Art and Perspectives of Ruthenium Drug Candidates. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *106* (1), 90–99. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2011.09.030>.
- (41) Adhireksan, Z.; Palermo, G.; Riedel, T.; Ma, Z.; Muhammad, R.; Rothlisberger, U.; Dyson, P. J.; Davey, C. A. Allosteric Cross-Talk in Chromatin Can Mediate Drug-Drug Synergy. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms14860>.
- (42) Becco, L.; Rodríguez, A.; Bravo, M. E.; Prieto, M. J.; Ruiz-Azuara, L.; Garat, B.; Moreno, V.; Gambino, D. New Achievements on Biological Aspects of Copper Complexes Casiopeínas®: Interaction with DNA and Proteins and Anti-Trypanosoma Cruzi Activity. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *109*, 49–56. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2012.01.010>.
- (43) Huang, R.; Wallqvist, A.; Covell, D. G. Anticancer Metal Compounds in NCI's Tumor-Screening Database: Putative Mode of Action. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69* (7), 1009–1039. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2005.01.001>.
- (44) Segall, M. D.; Barber, C. Addressing Toxicity Risk When Designing and Selecting Compounds in Early Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2014**, *19* (5), 688–693. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.006>.
- (45) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics* **2017**, *36* (21), 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
- (46) Egorochkin, A. N.; Kuznetsova, O. V.; Khamaletdinova, N. M.; Domratcheva-Lvova, L. G. Toxicity of Organometallic Compounds: Correlation Analysis via Substituent Constants. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *735*, 88–92.

<https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2013.03.029>.

- (47) Abyar, S.; Khandar, A. A.; Salehi, R.; Abolfazl Hosseini-Yazdi, S.; Alizadeh, E.; Mahkam, M.; Jamalpoor, A.; White, J. M.; Shojaei, M.; Aizpurua-Olaizola, O.; Masereeuw, R.; Janssen, M. J. In Vitro Nephrotoxicity and Anticancer Potency of Newly Synthesized Cadmium Complexes. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 14686. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51109-9>.
- (48) Rybak, L. P.; Mukherjea, D.; Jajoo, S.; Ramkumar, V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. *Tohoku J. Exp. Med.* **2009**, *219* (3), 177–186. <https://doi.org/10.1620/tjem.219.177>.
- (49) Miller, M. A. Chemical Database Techniques in Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1* (3), 220–227. <https://doi.org/10.1038/nrd745>.
- (50) The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (accessed Nov 20, 2019).
- (51) Chemspider | Search And Share Chemistry <http://www.chemspider.com/Default.aspx> (accessed Nov 21, 2019).
- (52) Organometallic Thermochemistry Database <https://webbook.nist.gov/chemistry/om/> (accessed Nov 20, 2019).
- (53) Drugbank <https://www.drugbank.ca/> (accessed Nov 21, 2019).
- (54) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, *72* (Pt 2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>.
- (55) Pence, H. E.; Williams, A. ChemSpider: An Online Chemical Information Resource. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87* (11), 1123–1124. <https://doi.org/10.1021/ed100697w>.

- (56) Shahlaei, M. Descriptor Selection Methods in Quantitative Structure–Activity Relationship Studies: A Review Study. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (10), 8093–8103.
<https://doi.org/10.1021/cr3004339>.
- (57) Jover, J.; Bosque, R.; Martinho Simões, J. A.; Sales, J. Estimation of Enthalpies of Formation of Organometallic Compounds from Their Molecular Structures. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693* (7), 1261–1268.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.01.021>.
- (58) Toropov, A. A.; Toropova, A. P.; Benfenati, E. QSPR Modeling for Enthalpies of Formation of Organometallic Compounds by Means of SMILES-Based Optimal Descriptors. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *461* (4), 343–347.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.07.027>.
- (59) Drummond, M. L.; Sumpter, B. G. Use of Drug Discovery Tools in Rational Organometallic Catalyst Design. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (21), 8613–8624.
<https://doi.org/10.1021/ic700670s>.
- (60) Toropov, A. A.; Toropova, A. P.; Benfenati, E. QSAR-Modeling of Toxicity of Organometallic Compounds by Means of the Balance of Correlations for InChI-Based Optimal Descriptors. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (1), 183–192.
<https://doi.org/10.1007/s11030-009-9156-6>.
- (61) Gholivand, K.; EbrahimiValmoozi, A. A.; Gholami, A.; Dusek, M.; Eigner, V.; Abolghasemi, S. Synthesis, Characterization, Crystal Structures, QSAR Study and Antibacterial Activities of Organotin Bisphosphoramidates. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *806*, 33–44.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.09.030>.
- (62) Yonchev R. and Rehage, H. and K. H. Molecular Modeling Studies of Specific

- Interactions between Organometallic Compounds and DNA. In *Organic Metal and Metalloid Species in the Environment: Analysis, Distribution, Processes and Toxicological Evaluation*; Hirner Alfred V. and Emons, H., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2004; pp 167–180. https://doi.org/10.1007/978-3-662-09135-7_9.
- (63) Medina-Franco, J. L.; Maggiora, G. M. MOLECULAR SIMILARITY ANALYSIS. In *Chemoinformatics for Drug Discovery*; John Wiley & Sons, Ltd, 2013; pp 343–399. <https://doi.org/10.1002/9781118742785.ch15>.
- (64) Carriedo Ule, G.; San José, D. M. *Curso de Iniciación a La Química Organometálica*; Universidad de Oviedo, Ed.; 1995.
- (65) Crabtree, R.; Peris Fajarnés, E. *Química Organometálica de Los Metales de Transición*; Universitat Jaume, Ed.; 1997.
- (66) Astruc, D. *Química Organometálica*; REVERTÉ, 2003.
- (67) Maggiora, G.; Vogt, M.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. Molecular Similarity in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (8), 3186–3204. <https://doi.org/10.1021/jm401411z>.
- (68) Maggiora, G. M.; Shanmugasundaram, V. Molecular Similarity Measures. In *Chemoinformatics and Computational Chemical Biology*; Bajorath, J., Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, 2011; pp 39–100. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-839-3_2.
- (69) Cereto-Massagué, A.; Ojeda, M. J.; Valls, C.; Mulero, M.; Garcia-Vallvé, S.; Pujadas, G. Molecular Fingerprint Similarity Search in Virtual Screening. *Methods* **2015**, *71*, 58–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.08.005>.
- (70) Fara, D.; Oprea, T. Section III Cheminformatics - Basics: Molecular Descriptors

and Fingerprints

http://datascience.unm.edu/biomed505/Course/Cheminformatics/basic/descs_fingers/molec_descs_fingerprints.htm (accessed Mar 18, 2020).

- (71) Medina-Franco, J.; Martínez, K.; Giulianotti, M.; Houghten, R.; Pinilla, C. Visualization of the Chemical Space in Drug Discovery. *Curr. Comput. - Aided Drug Des.* **2008**, *4*, 322–333. <https://doi.org/10.2174/157340908786786010>.
- (72) López-Vallejo, F.; Waddell, J.; Yongye, A. B.; Houghten, R. A.; Medina-Franco, J. L. A Large Scale Classification of Molecular Fingerprints for the Chemical Space Representation and SAR Analysis. *J. Cheminform.* **2012**, *4* (1), P26. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-S1-P26>.
- (73) Bajorath, J. Molecular Crime Scene Investigation – Dusting for Fingerprints. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10* (4), e491–e498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2012.06.003>.
- (74) Xue, L.; Godden, J. W.; Stahura, F. L.; Bajorath, J. Design and Evaluation of a Molecular Fingerprint Involving the Transformation of Property Descriptor Values into a Binary Classification Scheme. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43* (4), 1151–1157. <https://doi.org/10.1021/ci030285+>.
- (75) Lavecchia, A.; Di Giovanni, C. Virtual Screening Strategies in Drug Discovery: A Critical Review. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 1–22. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990001>.
- (76) Singh, N.; Chaput, L.; Villoutreix, B. O. Virtual Screening Web Servers: Designing Chemical Probes and Drug Candidates in the Cyberspace. *Brief. Bioinform.* **2020**, 1–29. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa034>.
- (77) Arif, S. M.; Hert, J.; Holliday, J. D.; Malim, N.; Willett, P. Enhancing the

- Effectiveness of Fingerprint-Based Virtual Screening: Use of Turbo Similarity Searching and of Fragment Frequencies of Occurrence. In *Pattern Recognition in Bioinformatics*; Kadiramanathan, V., Sanguinetti, G., Girolami, M., Niranjan, M., Noirel, J., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; pp 404–414.
- (78) Wassermann, A. M.; Wawer, M.; Bajorath, J. Activity Landscape Representations for Structure–Activity Relationship Analysis. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (23), 8209–8223. <https://doi.org/10.1021/jm100933w>.
- (79) Zhang, B.; Vogt, M.; Bajorath, J. Design of an Activity Landscape View Taking Compound-Based Feature Probabilities into Account. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2014**, *28* (9), 919–926. <https://doi.org/10.1007/s10822-014-9773-8>.
- (80) Maggiora, G. M. On Outliers and Activity Cliffs Why QSAR Often Disappoints. *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46* (4), 1535. <https://doi.org/10.1021/ci060117s>.
- (81) Cruz-Montegudo, M.; Medina-Franco, J. L.; Pérez-Castillo, Y.; Nicolotti, O.; Cordeiro, M. N. D. S.; Borges, F. Activity Cliffs in Drug Discovery: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Drug Discov. Today* **2014**, *19* (8), 1069–1080. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.02.003>.
- (82) Langdon, S. R.; Ertl, P.; Brown, N. Bioisosteric Replacement and Scaffold Hopping in Lead Generation and Optimization. *Mol. Inform.* **2010**, *29* (5), 366–385. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>.
- (83) Lipkus, A. H.; Yuan, Q.; Lucas, K. A.; Funk, S. A.; Bartelt, W. F.; Schenck, R. J.; Trippe, A. J. Structural Diversity of Organic Chemistry. A Scaffold Analysis of the CAS Registry. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (12), 4443–4451. <https://doi.org/10.1021/jo8001276>.
- (84) Lipkus, A. H.; Watkins, S. P.; Gengras, K.; McBride, M. J.; Wills, T. J. Recent

- Changes in the Scaffold Diversity of Organic Chemistry As Seen in the CAS Registry. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (21), 13948–13956.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02111>.
- (85) Ott, I. On the Medicinal Chemistry of Gold Complexes as Anticancer Drugs. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (11), 1670–1681.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.02.019>.
- (86) Debreczeni, J. É.; Bullock, A. N.; Atilla, G. E.; Williams, D. S.; Bregman, H.; Knapp, S.; Meggers, E. Ruthenium Half-Sandwich Complexes Bound to Protein Kinase Pim-1. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (10), 1580–1585.
<https://doi.org/10.1002/anie.200503468>.
- (87) Haggarty, S. J. The Principle of Complementarity: Chemical versus Biological Space. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9* (3), 296–303.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.04.006>.
- (88) Kaspi, O.; Yosipof, A.; Senderowitz, H. Visualization of Solar Cell Library Space by Dimensionality Reduction Methods. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58* (12), 2428–2439. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00552>.
- (89) van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. ADMET in Silico Modelling: Towards Prediction Paradise? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2* (3), 192–204.
<https://doi.org/10.1038/nrd1032>.
- (90) Jia, C.-Y.; Li, J.-Y.; Hao, G.-F.; Yang, G.-F. A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2020**, *25* (1), 248–258.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014>.
- (91) Medina-Franco, J. L.; Cruz-Lemus, Y.; Percastre-Cruz, Y. Chemoinformatic Resources for Organometallic Drug Discovery. *Comput. Mol. Biosci.* **2020**, *10*

- (01), 1–11. <https://doi.org/10.4236/cmb.2020.101001>.
- (92) Kühne, R. Virtual Screening. In *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006; pp 1986–1990. https://doi.org/10.1007/3-540-29623-9_5510.
- (93) Virtual Screening. In *An Introduction To Chemoinformatics*; Leach, A. R., Gillet, V. J., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2007; pp 159–181. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6291-9_8.
- (94) Martinez-Mayorga, K.; Medina-Franco, J. L. *Foodinformatics*, 1st ed.; Springer International Publishing, 2014. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-10226-9>.
- (95) Wang, L.; Xie, X.-Q. Computational Target Fishing: What Should Chemogenomics Researchers Expect for the Future of in Silico Drug Design and Discovery? *Future Med. Chem.* **2014**, 6 (3), 247–249. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.5>.
- (96) Cockroft, N. T.; Cheng, X.; Fuchs, J. R. STarFish: A Stacked Ensemble Target Fishing Approach and Its Application to Natural Products. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, 59 (11), 4906–4920. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00489>.
- (97) Jenkins, J. L.; Bender, A.; Davies, J. W. In Silico Target Fishing: Predicting Biological Targets from Chemical Structure. *Drug Discov. Today Technol.* **2006**, 3 (4), 413–421. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2006.12.008>.
- (98) Liu, X.; Xu, Y.; Li, S.; Wang, Y.; Peng, J.; Luo, C.; Luo, X.; Zheng, M.; Chen, K.; Jiang, H. In Silicotarget Fishing: Addressing a “Big Data” Problem by Ligand-Based Similarity Rankings with Data Fusion. *J. Cheminform.* **2014**, 6 (1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-33>.
- (99) Ostacolo, C.; Di Sarno, V.; Lauro, G.; Pepe, G.; Musella, S.; Ciaglia, T.; Vestuto, V.; Autore, G.; Bifulco, G.; Marzocco, S.; Campiglia, P.; Gomez-Monterrey, I. M.;

Bertamino, A. Identification of an Indol-Based Multi-Target Kinase Inhibitor through Phenotype Screening and Target Fishing Using Inverse Virtual Screening Approach. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 61–75.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.066>.

(100) Mori, M.; Cau, Y.; Vignaroli, G.; Laurenzana, I.; Caivano, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Botta, M. Hit Recycling: Discovery of a Potent Carbonic Anhydrase Inhibitor by in Silico Target Fishing. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10* (9), 1964–1969.

<https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00337>.

(101) Supuran, C. T.; Scozzafava, A. Carbonic Anhydrases as Targets for Medicinal Chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (13), 4336–4350.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.020>.