



Assignatura	ESTRATÈGIES FARMACOLÒGIQUES AVANÇADES
Codi	
Crèdits ECTS	4
Departament/s	
Coordinador/s	F. Javier Luque i Modesto Orozco
Professorat	Professor: Francisco Javier Luque Garriga Departament: Físicoquímica Professor: Ramon Pouplana Solé Departament: Físicoquímica Professor: Xavier Barril Alonso Departament: Físicoquímica Professor: Modesto Orozco López Departament: Bioquímica i Biologia Molecular Professor: Amalia Lafuente Flo Departament: Farmacologia i Química Terapèutica Professor: Sergi Mas Herrero Departament: Farmacologia i Química Terapèutica Professor: Jose Manuel Vidal Taboada Departament: Ciències Fisiològiques I

JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

L'assignatura Estratègies farmacològiques avançades persegueix donar una visió acurada de les metodologies actuals dirigides al desenvolupament de compostos bioactius d'interès sanitari. En aquest sentit, el desenvolupament dels descriptors d'aquesta assignatura, com la caracterització de dianes terapèutiques, l'aplicació d'eines bioinformàtiques i quimioinformàtiques en el disseny de fàrmacs, i l'anàlisi farmacogenètic i farmacogenòmic en la recerca clínica, han de proporcionar una visió panoràmica completa de la situació actual de l'impacte d'aquestes noves eines en els avenços en Biomedicina per al tractament de malalties.

OBJECTIUS

L'alumne ha d'assolir uns coneixements bàsics de les diferents metodologies que s'apliquen actualment als centres de recerca biotecnològica i a la indústria farmacèutica per al disseny i desenvolupament de nous compostos amb activitat biològica. Aquest procés arrenca de la identificació de noves dianes biològiques d'interès terapèutic fins al disseny racional i screening massiu de llibreries de compostos, la predicció dels perfils de biodisponibilitat de nous agents terapèutics, i la identificació dels trets diferencials que modulen l'eficàcia terapèutica de substàncies bioactives.

CONTINGUTS I TEMARI

1. Aspectes generals del disseny i optimització de fàrmacs. Etapes implicades en el desenvolupament d'un fàrmac. Necessitats i dificultats en el desenvolupament de nous fàrmacs. Dianes terapèutiques. Raons de fracassos en desenvolupament de fàrmacs.

2. Estratègies en la cerca de nous candidats I. Optimització de fàrmacs ja existents: els pros i els contres de les còpies terapèutiques *Screening* d'alt rendiment (HTS): química combinatòria com a eina en la cerca de diversitat molecular. Quimioinformàtica: quimiotèques i disseny de fàrmacs. La recerca planificada: aproximació racional al disseny de nous fàrmacs. Cerca de les " propietats de fàrmac": Regles de Lipinski.

3. Relacions estructura–activitat quantitatives (QSAR). Bases moleculars de la interacció lligand-receptor. Descriptors biològics i fisicoquímics. Determinació de relacions entre les dades químiques i biològiques. Mètode extratermodinàmic: Mètode de Hansch. Obtenció de descriptors.

4. Disseny basat en lligand. Complementarietat entre lligand i receptor: concepte de farmacòfor. Predicció de conformació bioactiva: camps de força. Semblança molecular. Camps moleculars. Anàlisi comparatiu de camps moleculars: COMFA i COMSIA. Anàlisi comparatiu independent d'alineament molecular.

5. Docking. Disseny basat en estructura de receptor. Predicció de centres d'unió. Flexibilitat de lligand i flexibilitat de receptor. Funcions de puntuació (*scoring*). Reptes actuals en docking de lligands. Diversitat química i llibreries de compostos. Screening de llibreries virtuals.

6. Disseny basat en estructura (I). Simulació de biomolècules: minimització d'energia. Tècniques d'anàlisi basat en interaccions lligand-receptor: anàlisi COMBINE. Desolvatació de lligand i receptor: models de solvatació

7. Disseny basat en estructura (II). Simulació de biomolècules: dinàmica molecular. Predicció d'afinitats d'unió. Càlculs d'energia lliure: predicció d'afinitats d'unió relatives.

8. Disseny de fàrmacs en la indústria farmacèutica. Paràmetres que cal optimitzar en el procés de disseny de fàrmacs. Àrees de coneixement implicades. Integració dels mètodes computacionals al procés. Disseny de cascades d'assaigs. Patents.

9. Farmacogenètica i farmacogenòmica. La genètica mèdica i els seus objectius. Factors genètics monogènics i poligènics. Definició de SNP i polimorfisme genètic. La farmacologia clínica i la variabilitat en la resposta a fàrmacs. Toxicologia farmacològica. Estudis clínics de correlació genotip-fenotip.

10. Investigació bàsica i clínica en farmacogenòmica. Identificació de SNPs en el genoma humà. Bases de dades de SNPs. Selecció de dianes terapèutiques. Desenvolupament de nous fàrmacs segons les característiques genètiques de la malaltia. Consideracions metodològiques sobre les tècniques de detecció de SNPs. Disseny informàtic d'oligonucleotids.

□ **METODOLOGIA I ORGANITZACIÓ DE L'ASSIGNATURA**

Ensenyament presencial

- **Classes teòriques :** Les classes teòriques es consideren fonamentalment com a lliçons magistrals, tot i que es pretén fomentar al màxim la participació dels estudiants. Aquestes lliçons s'acompanyaran del material audiovisual que el professorat consideri oportú. Els alumnes en podran disposar d'una còpia, impresa o en format electrònic, abans de la classe.
- **Ensenyament pràctic:** Es realitzaran classes pràctiques relacionades amb determinats aspectes de disseny de fàrmacs i modelatge molecular, que permetran desenvolupar habilitats relacionades amb el desenvolupament de nous compostos de valor terapèutic.

Treball no presencial

- **Tasques a desenvolupar:** L'alumne haurà d'aprofundir en els temes tractats a les classes teòriques mitjançant la consulta de llibres i articles, i eventualment realitzar algun treball relacionat amb els continguts de l'assignatura.
- **Estudi per part de l'alumne.** Es considera molt recomanable que l'alumne complementi l'assistència a les classes amb la consulta de la bibliografia que se suggereix.

□ **AVALUACIÓ**

Críteris d'avaluació

Es durà a terme una avaluació continuada de l'aprofitament per part de l'alumne tant de les classes teòriques com de les classes pràctiques.

Procediments de l'avaluació

L'avaluació continuada d'aquesta assignatura consistirà en la realització per part de l'alumne d'una sèrie de controls periòdics a base de qüestions de tipus test, preguntes curtes i/o comentaris d'articles de recerca, relacionats amb les classes teòriques i pràctiques de l'assignatura.

□ BIBLIOGRAFIA

- Cohen, N. C. *Molecular Modeling in Drug Design*, Academic Press, San Diego, 1995.
- Leach, A. R. *Molecular Modeling. Principles and Applications*. 2^a ed. Pearson, Essex, 2001.
- W. Lalow, U. A. Meyer, R. F. Tyndale. *Pharmacogenomics*. In *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* (Series of Textbooks and Monographs). Vol 113. J Swarbrick (ed.) AAI Inc, Wilmington, North Carolina, USA.
- J. Licinio, M. L. Wong. *Pharmacogenomics. The search for individualized therapies*. Wiley-VCH, Verlag GMBH: Weinheim (Germany), 2002.
- *Química Teòrica y Computacional*. J. Andrés, J. Bertrán (eds.) Ed. Universitat Jaume I. Castelló de la Plana, 2000
- Veerapandian, P. *Structure-based Drug Design*. New York: Marcel Dekker, 1997.