

# Diseño y Desarrollo de Fármacos en Patógenos

Herramientas *in silico* y el nuevo paradigma evolutivo de la salud global.

**Ana Carolina Ramos Guimarães**

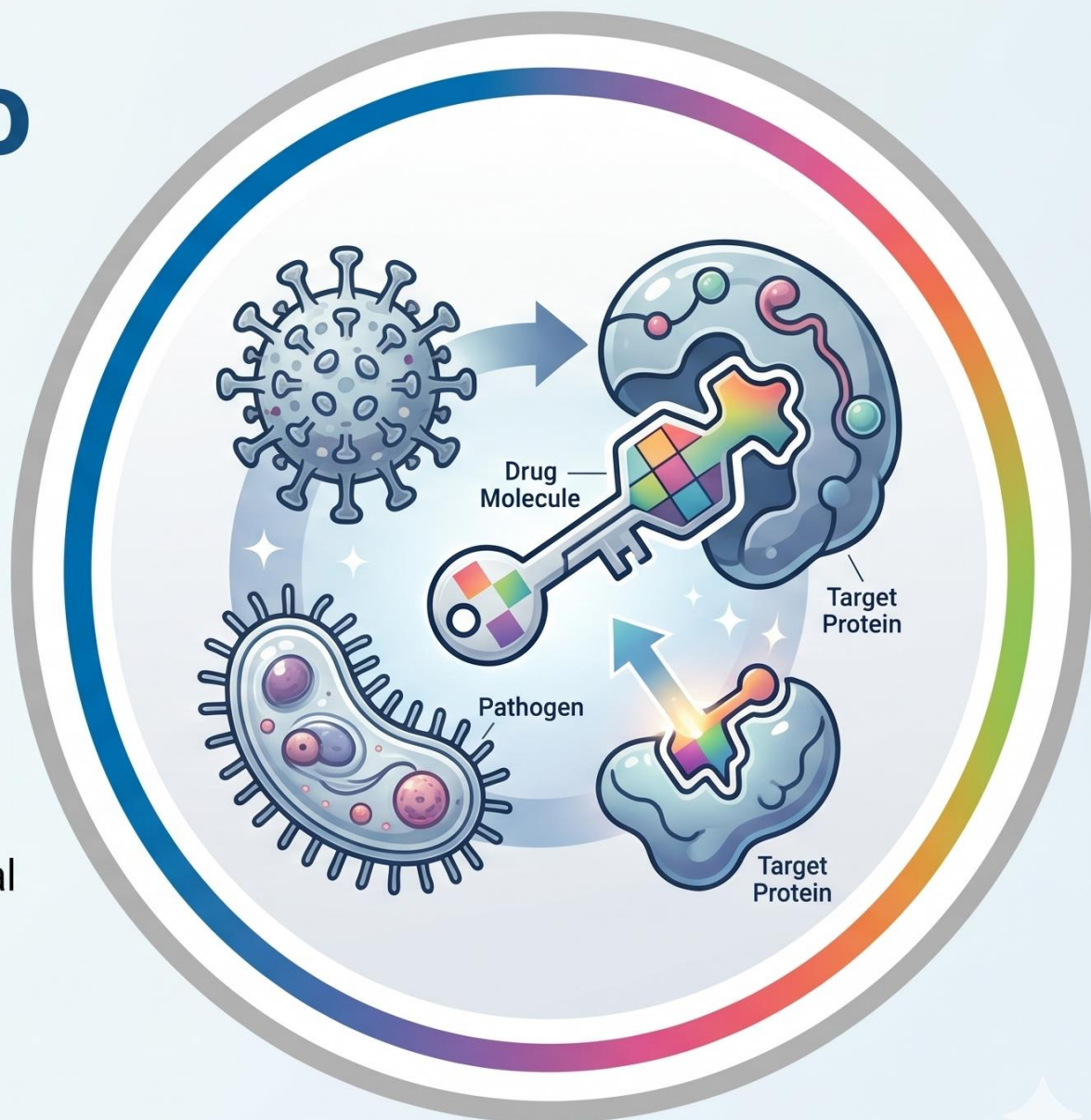
Laboratorio de Genômica Aplicada e Bioinovações  
IOC / FIOCRUZ

Webinario: Introdução a la Bioinformática y Salud Global

THE  
GLOBAL  
HEALTH  
NETWORK  
LATIN AMERICA  
AND THE CARIBBEAN



FIOCRUZ



Junio 2026

# Contenido del webinar

1

## El problema

Contexto: por qué el desarrollo de medicamentos es tan largo y costoso

3

## SBDD, LBDD y FBDD

Cerradura, llave y bloques — cómo elegir la estrategia según lo que conocemos

5

## La frontera actual

IA, AlphaFold, Multi-ómica, One Health y los límites honestos del CADD

2

## ¿Qué es el CADD?

Del diseño empírico al racional: definición, beneficios y tres estrategias

4

## De la teoría a fármacos reales

De los cimientos históricos (1894) a Captopril, VIH, Influenza, Imatinib y Paxlovid

6

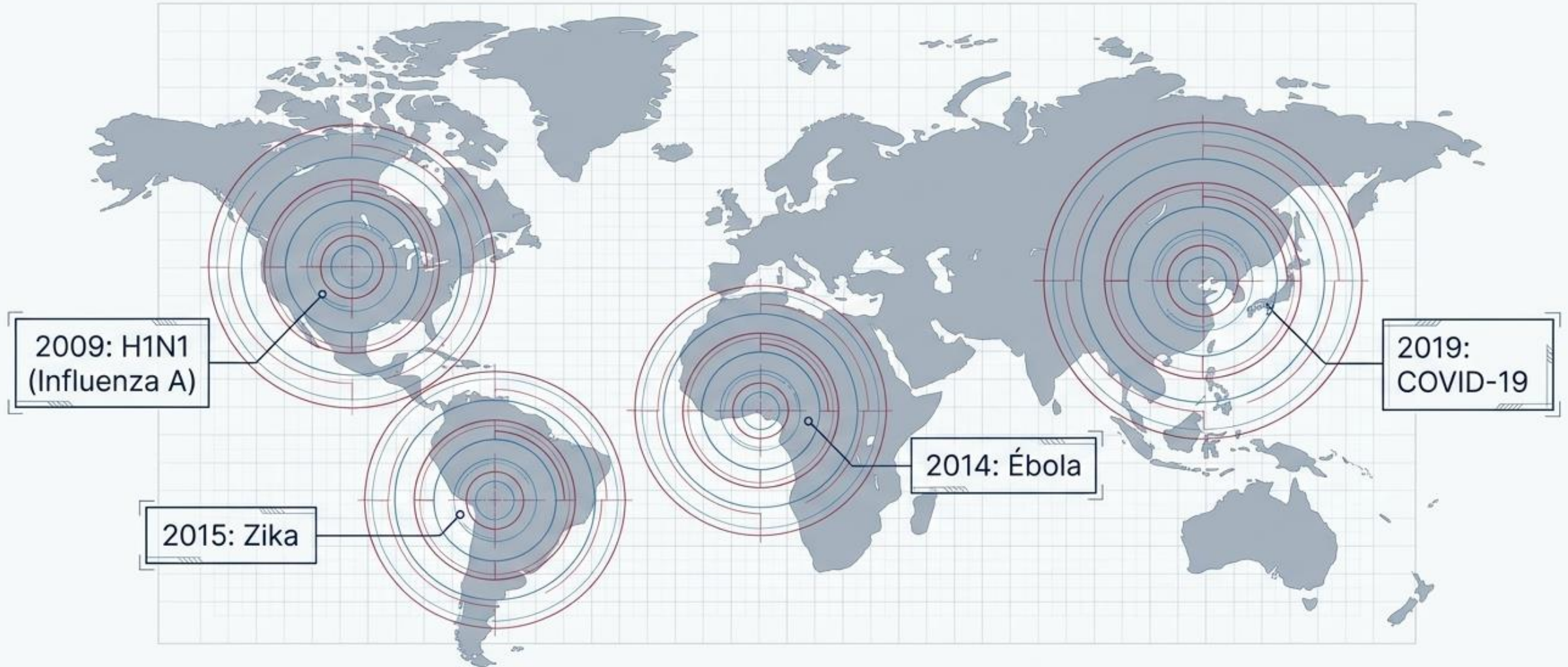
## Cierre

El ciclo simbiótico, el horizonte y la pregunta que se llevan

## CONTEXTO

# El Desafío Global: Patógenos sin Fronteras

*Cuatro emergencias, cuatro continentes, un mismo patrón: brotes que empezaron como un problema local y terminaron poniendo a prueba la salud pública del planeta entero.*



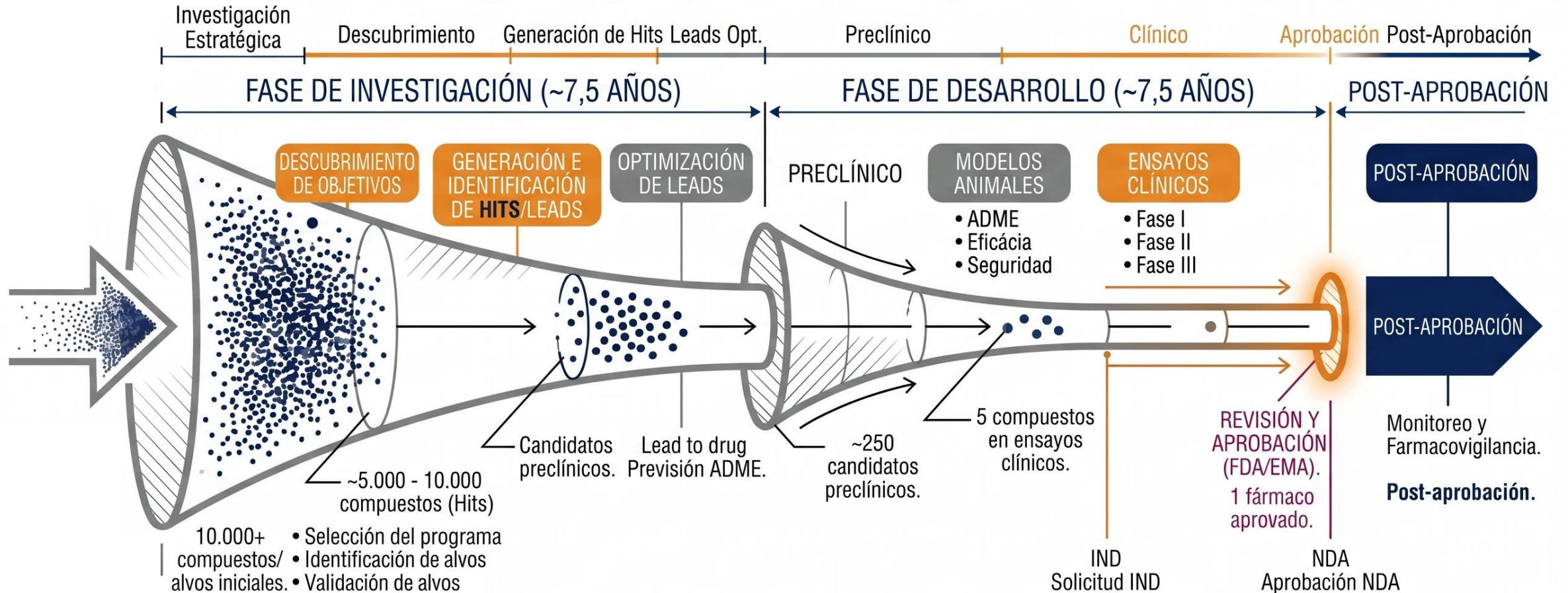
## CONTEXTO

# El Desafío Global: Patógenos sin Fronteras

*Cuatro emergencias, cuatro continentes, un mismo patrón: brotes que empezaron como un problema local y terminaron poniendo a prueba la salud pública del planeta entero.*



# La jornada del desarrollo de un fármaco

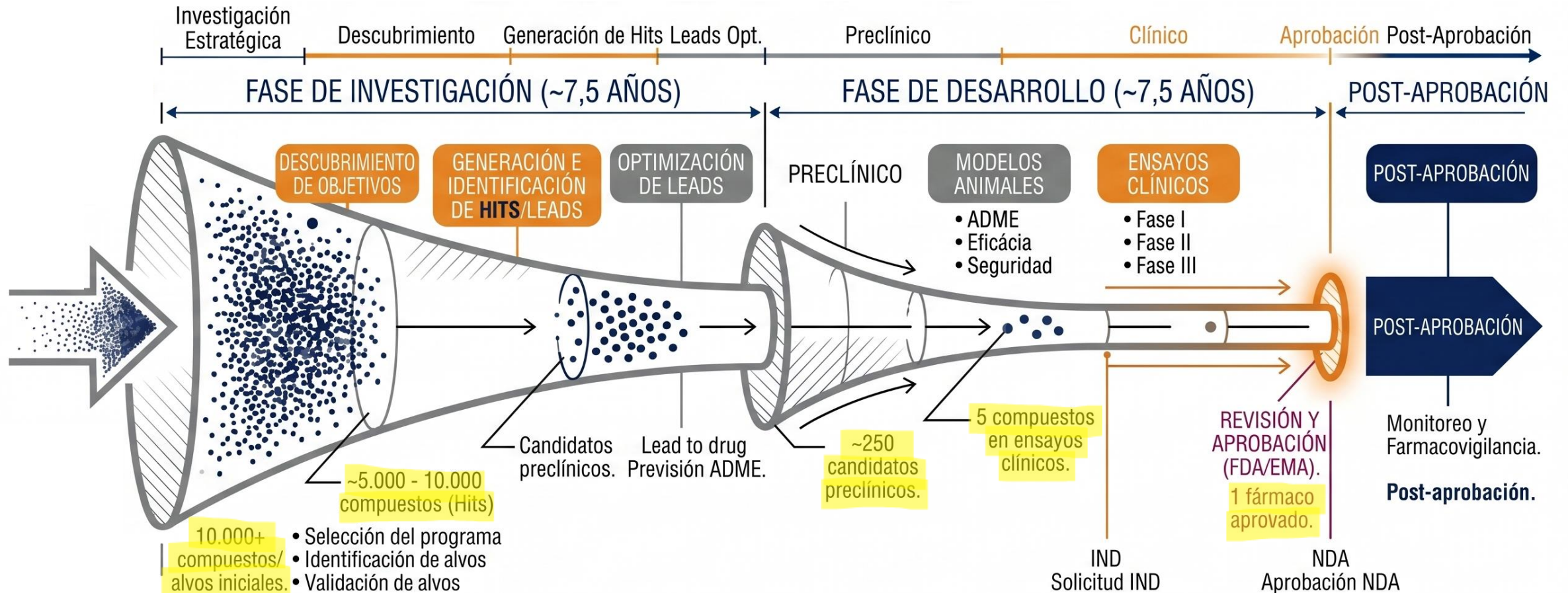


 **TIEMPO TOTAL: 10-15 AÑOS**  
(~7,5 Investigación + ~7,5 Desarrollo)

 **COSTO TOTAL: >\$1,0 - \$1,3 MIL MILLONES**  
(Media estimada)

## EL PROBLEMA

# La jornada del desarrollo de un fármaco

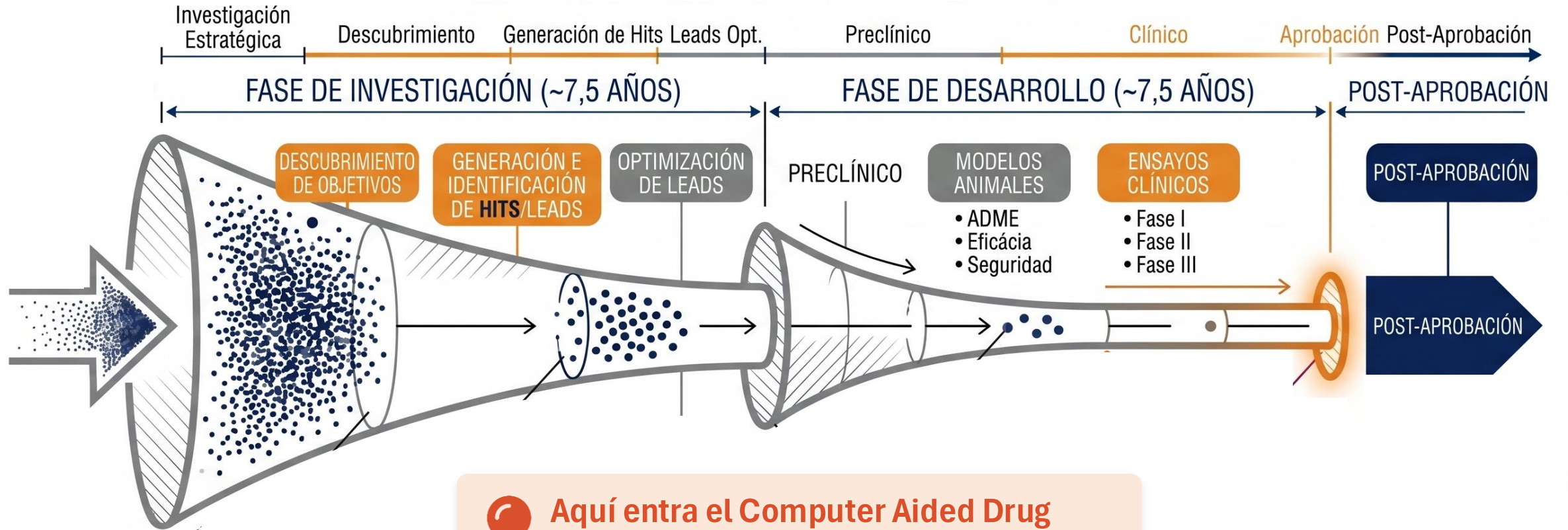


**TIEMPO TOTAL: 10-15 AÑOS**  
(~7,5 Investigación + ~7,5 Desarrollo)



**COSTO TOTAL: >\$1,0 - \$1,3 MIL MILLONES**  
(Media estimada)

# La jornada del desarrollo de un fármaco

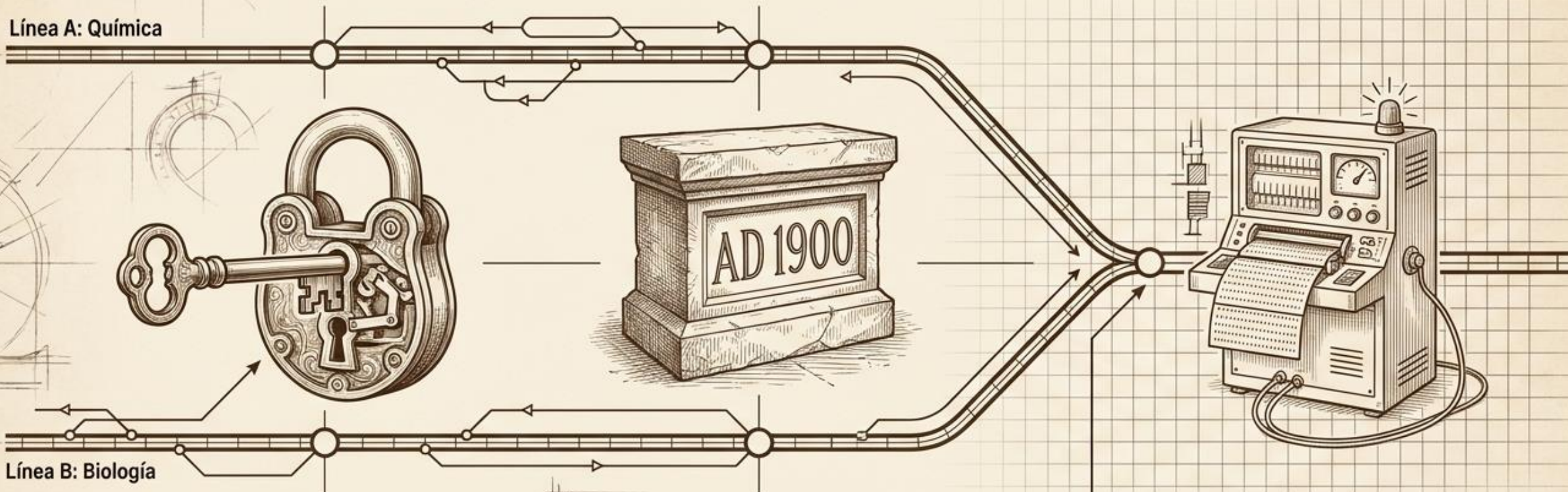


## Aquí entra el Computer Aided Drug Design (CADD)

El Diseño de Fármacos Asistido por Computador permite descartar (o priorizar) candidatos *in silico*, antes de gastar reactivos, animales o pacientes.

# Los Cimientos: Biología y Computación se Encuentran (1894–1970s)

Línea A: Química



Línea B: Biología

**1894: El Concepto Llave-Cerradura**  
Emil Fischer propone que el fármaco (llave) y el objetivo (cerradura) requieren una complementariedad estructural perfecta.

**1900: El Dogma Fundamental**

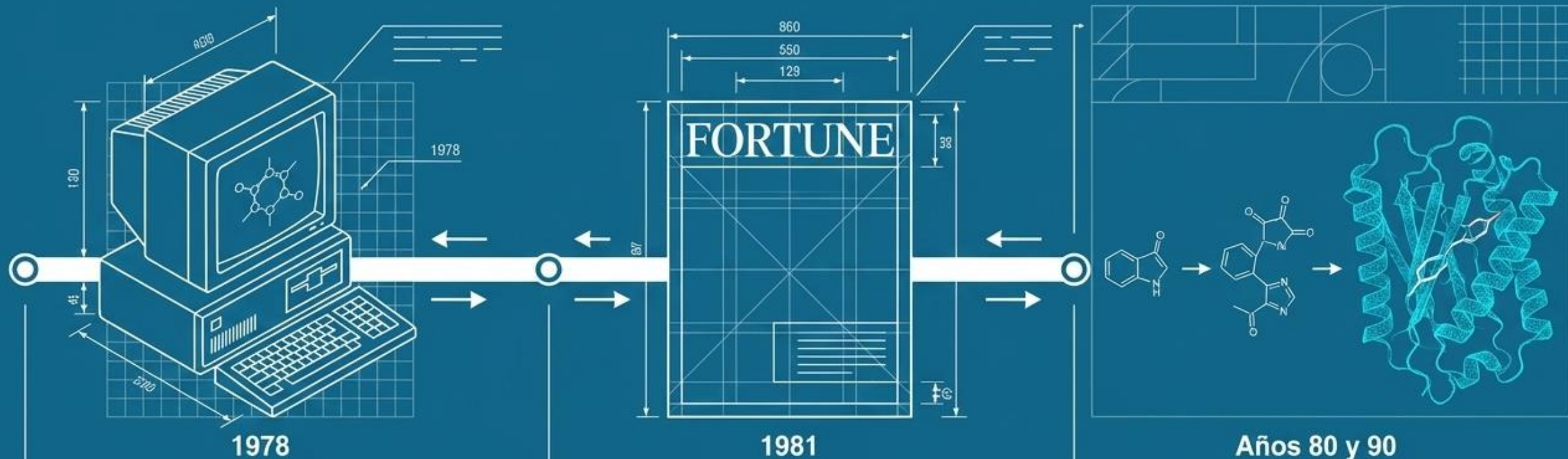
*“Corpora non agunt nisi fixata”*

“(Una sustancia no funcionará a menos que esté unida a su objetivo) – Paul Ehrlich.  
La premisa absoluta del CADD.

**1960s–1970s: El Despertar Computacional**

Nace el modelo QSAR. Las computadoras permiten la primera predicción matemática de cómo la estructura química altera la actividad biológica.

# La Fiebre Comercial y el Boom Tridimensional (1978–1990s)



• **1978: La Primera Empresa.** Investigadores de la Universidad de California fundan MDL, la primera empresa comercial dedicada exclusivamente al software CADD.

• **1981: La Portada de Fortune.** La revista Fortune publica: La próxima revolución industrial: El diseño de fármacos por computadora de Merck. Inicia la fiebre en la industria farmacéutica.

• **Años 80 y 90: El Boom Estructural.** Avances en Cristalografía de Rayos-X y RMN permiten "ver" proteínas en 3D. Surgen las herramientas de Docking Molecular y el diseño basado en estructura (SBDD).

# Empírico X Racional

Utilización de herramientas computacionales para predecir interacciones moleculares antes de la validación experimental.

El proceso no empieza con un tratamiento aleatorio, sino con un modelo de la enfermedad para identificar dianas/blancos biológicos relevantes

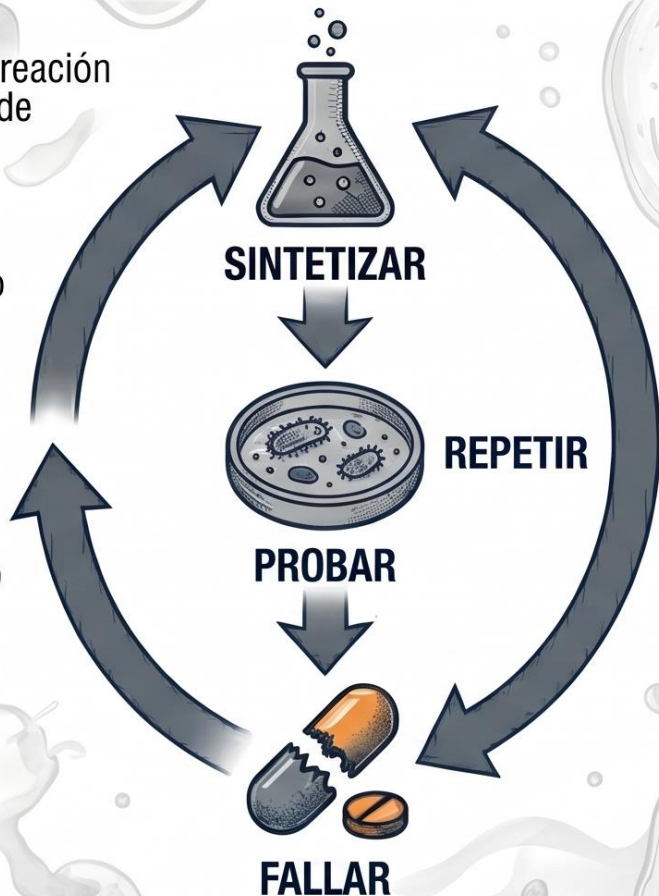
## ABORDAJE TRADICIONAL (TRATAMIENTO PRIMERO)

**SINTETIZAR:** Creación física de miles de compuestos.

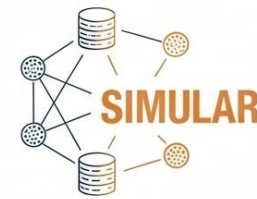
**PROBAR:** Cribado masivo en modelos biológicos.

**FALLAR:** La mayoría de los compuestos no funcionan o son tóxicos.

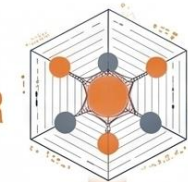
**REPETIR:** El ciclo costoso y largo continúa.



## ABORDAJE MODERNO (ENFERMEDAD PRIMERO)



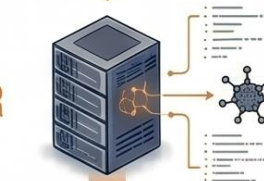
**SIMULAR**



**OPTIMIZAR**



**SINTETIZAR**



**ÉXITO**



### IMPACTO FINANCIERO:

Reducción de hasta un 50% en los costos y tiempos de I+D.

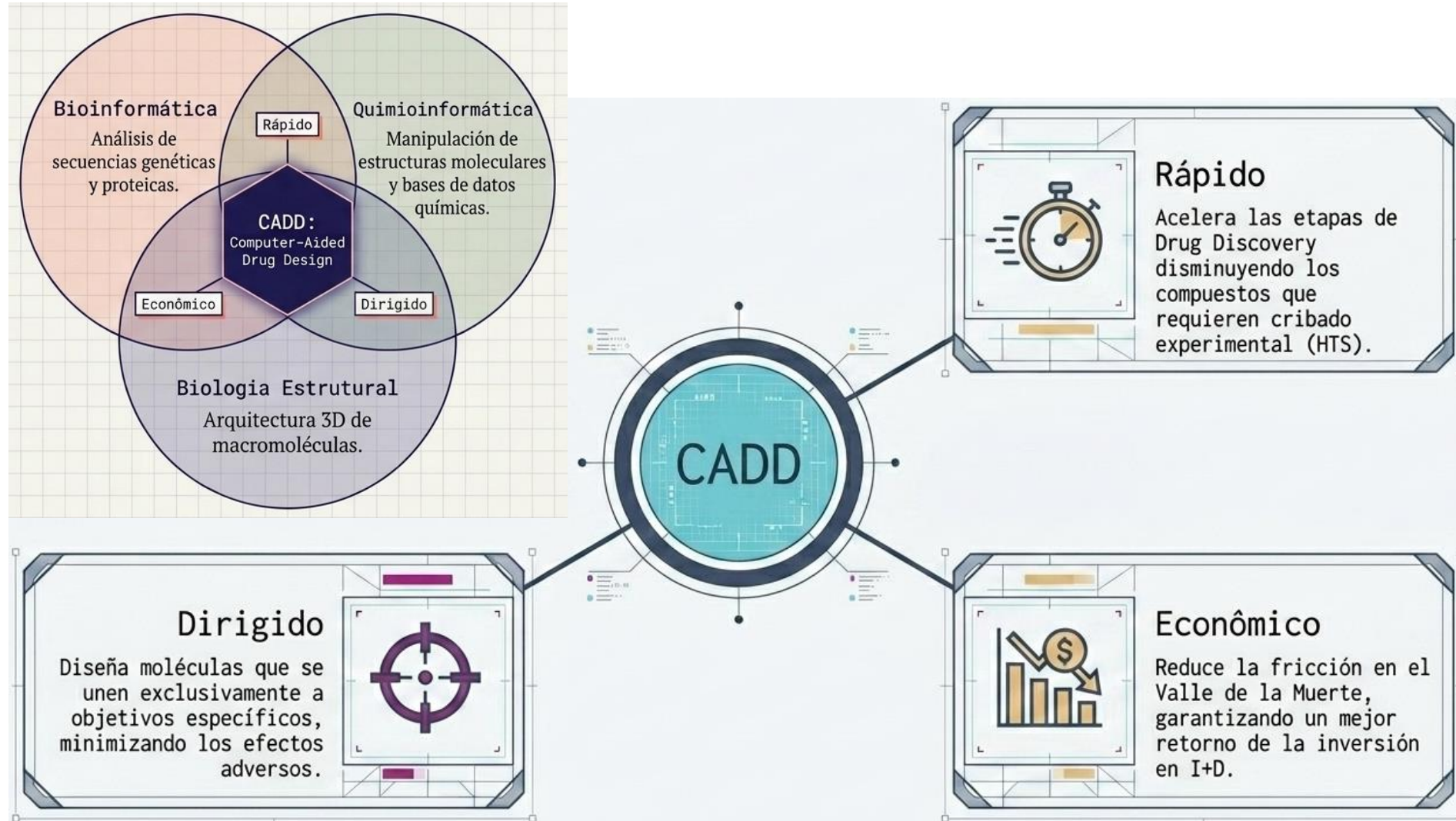
**SIMULAR:** Predicción de interacciones y propiedades *in silico*.

**OPTIMIZAR:** Refinamiento de compuestos candidatos en modelos virtuales.

**SINTETIZAR:** Solo los compuestos más prometedores se producen físicamente.

**ÉXITO:** Aceleración del proceso y aumento de la tasa de éxito.

# Diseño de Fármacos Asistido por Computadora

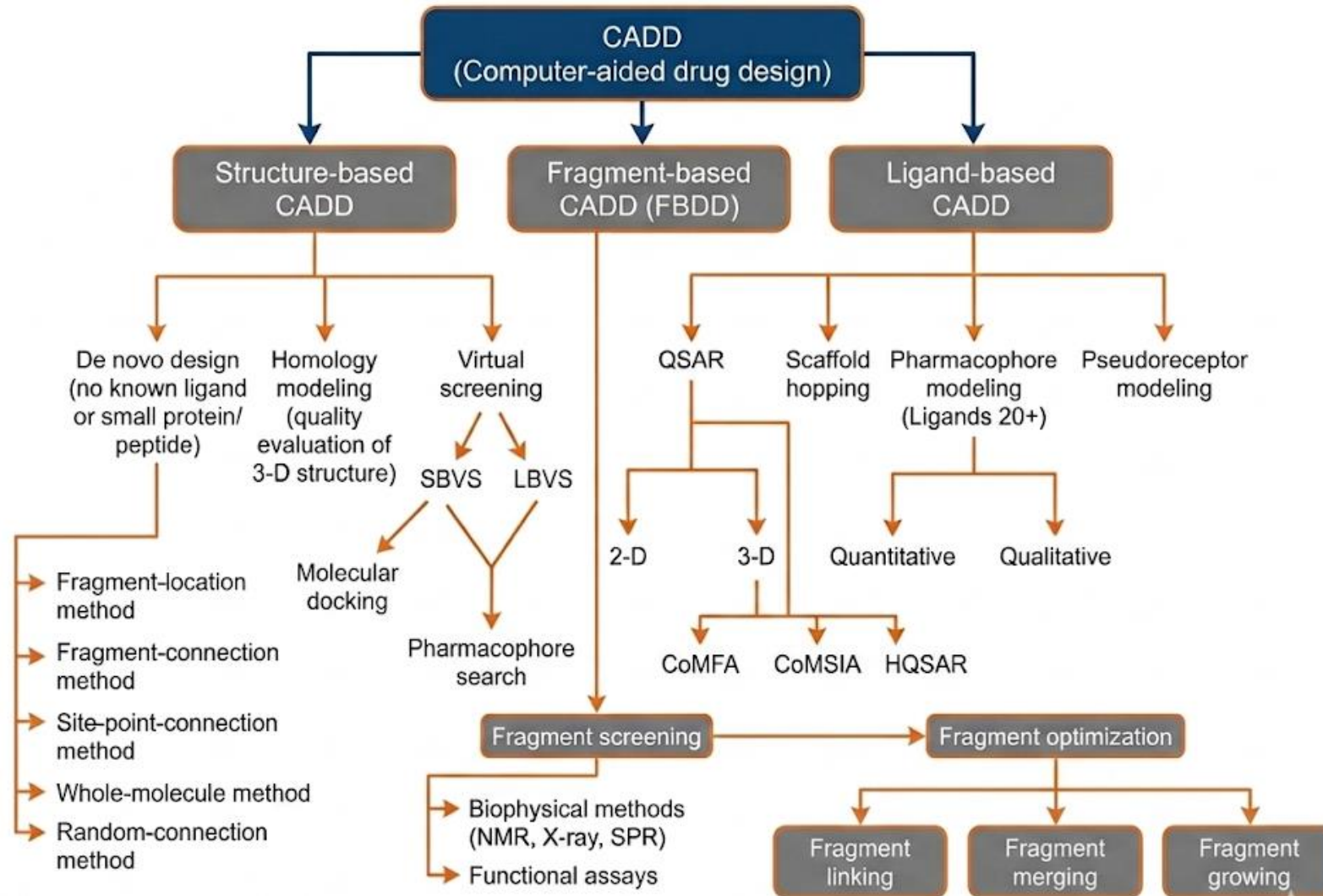


# El Árbol de Decisiones del CADD

La elección de la estrategia computacional depende de una única variable fundamental:



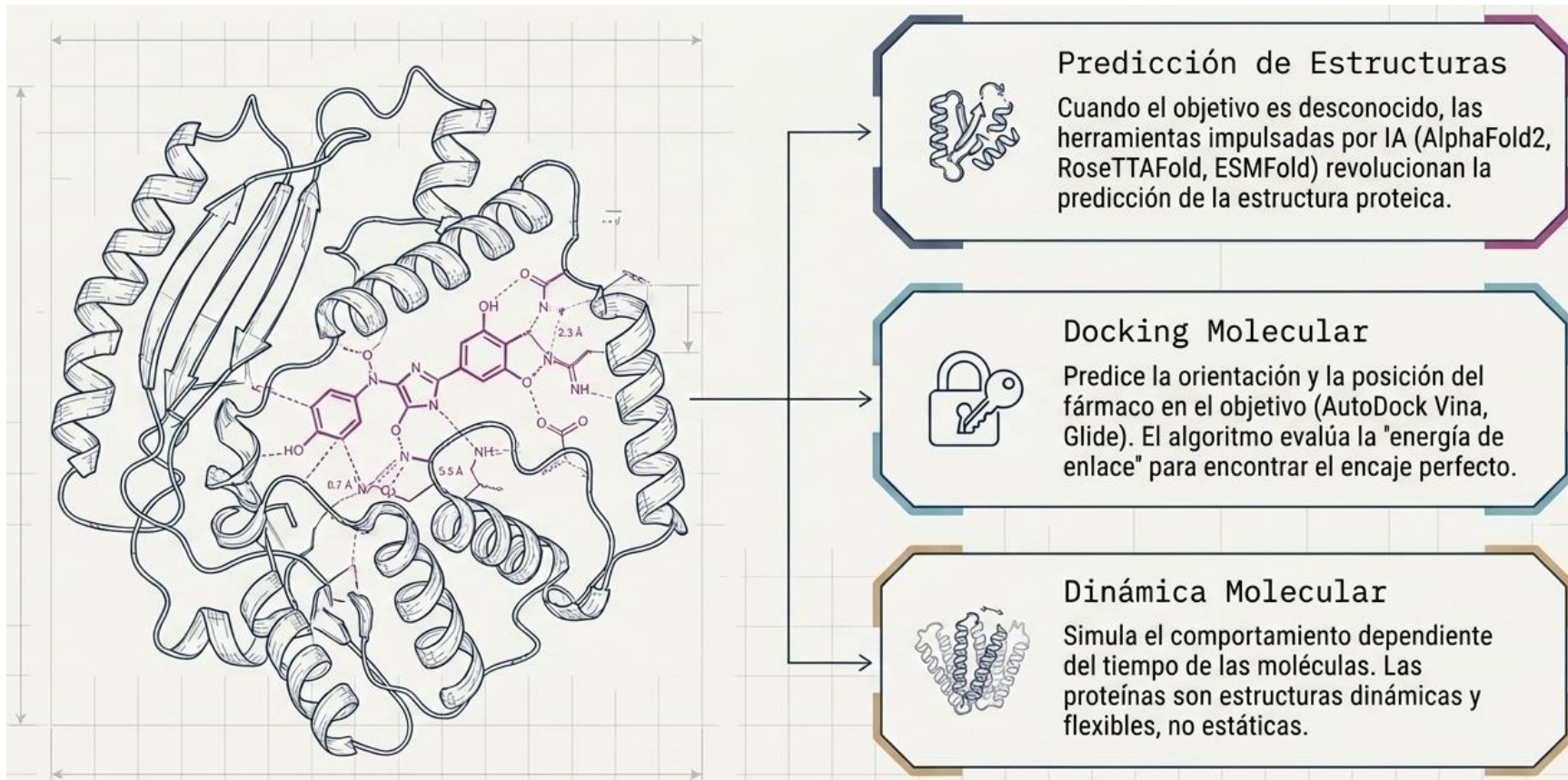
# Algunas Herramientas



# SBDD: Cuando Conocemos “la Cerradura”

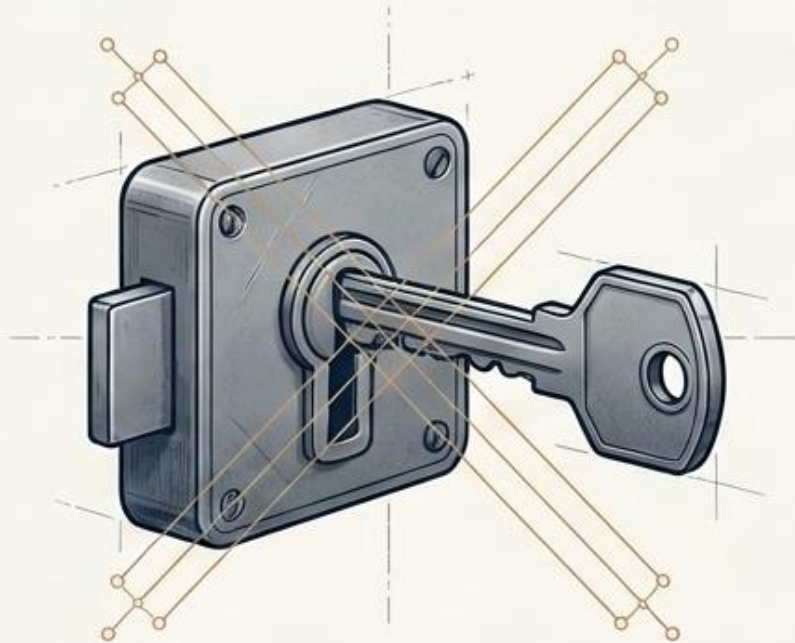
## Cómo funciona:

- Simula el ajuste tridimensional de las moléculas directamente en el sitio activo del objetivo.
- Evalúa la afinidad, la estabilidad y las interacciones entre las dos moléculas (enlaces de hidrógeno, fuerzas electrostáticas etc).



## SBDD: Simulación a Nivel Atómico

### El mito tradicional



Receptores como cerraduras rígidas y fármacos como llaves estáticas

### La realidad dinámica (Dinámica Molecular)



Proteínas y ligandos son altamente flexibles. La unión induce una adaptación mutua (ajuste inducido).

# LBDD: Cuando Conocemos “la Llave”

## Cómo funciona:

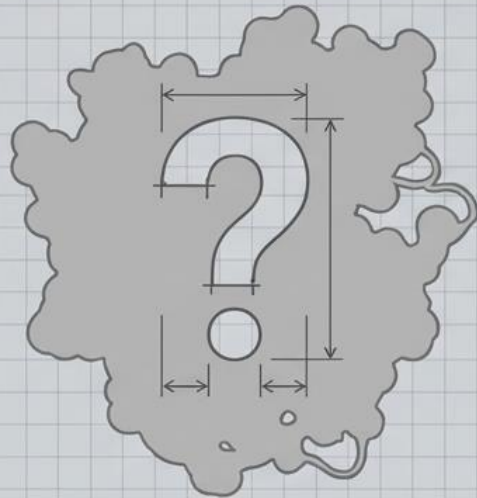
- Se basa en el principio de que las moléculas con estructuras químicas similares tienden a tener actividades biológicas similares.
- El ordenador analiza las propiedades y características comunes a los ligandos ya validados para diseñar nuevas moléculas optimizadas.

## LBDD (Diseño Basado en Ligandos)



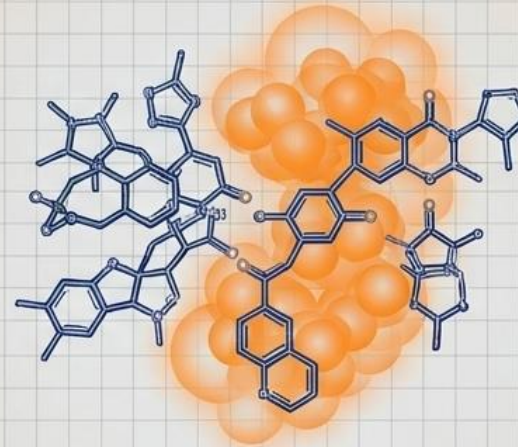
El diseño indirecto. Nos basamos en moléculas que ya sabemos que son activas para deducir y proyectar las propiedades del receptor.

## El Problema (La Caja Negra)



Cuando la estructura tridimensional del objetivo macromolecular es un misterio, el diseño directo es imposible. Operamos a ciegas respecto a la forma y propiedades químicas del receptor.

## La Solución (Inferencia a través de Ligandos)



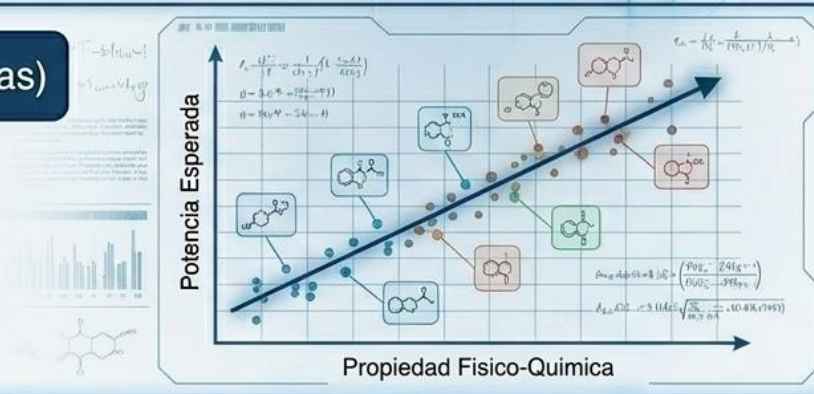
Analizamos ligandos previamente conocidos que se unen al sitio deseado. El principio central dicta que compuestos con estructuras químicas similares exhibirán efectos biológicos similares. A partir de la forma combinada de los ligandos, proyectamos un "molde" del blanco biológico.

# LBDD: Algunos enfoques



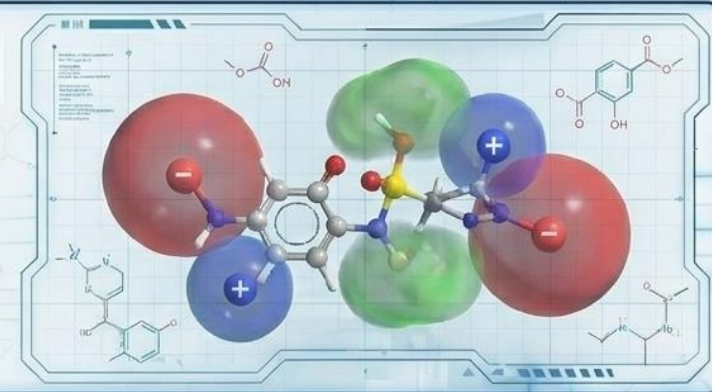
## Modelado QSAR (Relaciones Cuantitativas)

Uso de modelos matemáticos de regresión que relacionan rigurosamente las propiedades físico-químicas de un compuesto con su potencia esperada, permitiendo predecir la actividad de moléculas completamente nuevas.



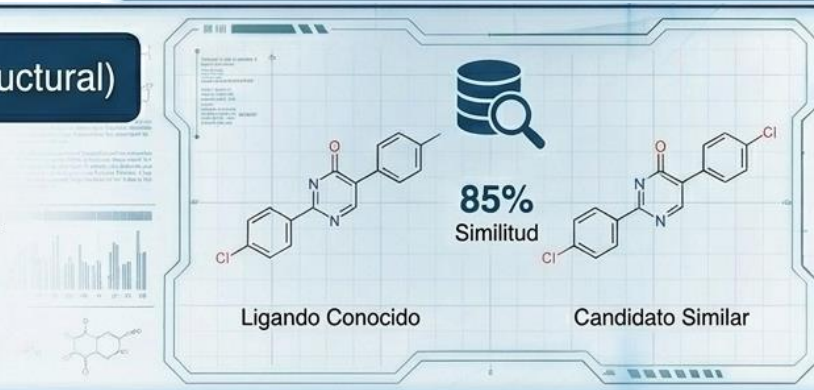
## Farmacóforos (Mapeo Tridimensional)

Mapeo espacial de las características estéreo-electrónicas esenciales (cargas positivas, cargas negativas, zonas hidrofóbicas) que una molécula debe tener de forma obligatoria para que ocurra la interacción biológica.



## Similaridad Química (Comparación Estructural)

Busca en bases de datos moléculas con estructuras similares a ligandos activos conocidos. Se basa en la premisa de que compuestos con estructuras químicas parecidas suelen exhibir propiedades biológicas similares.

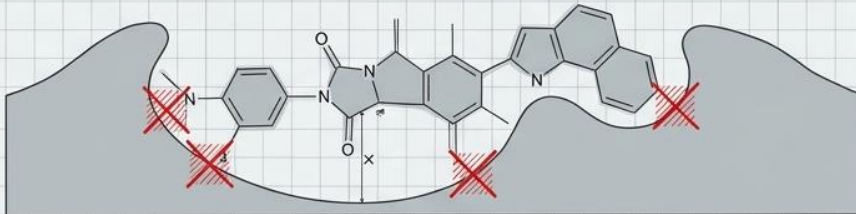


# FBDD: Construcción de Precisión

## Cómo funciona:

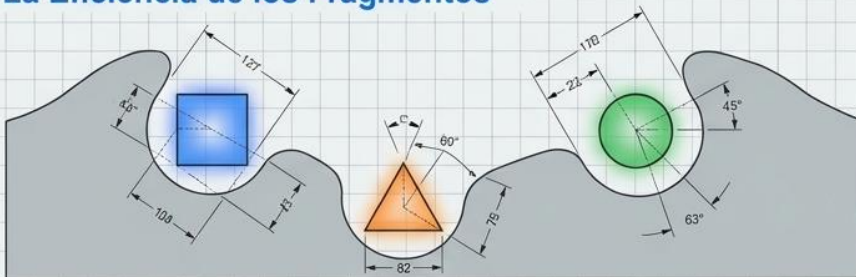
- Se analizan moléculas pequeñas y sencillas (fragmentos de bajo peso molecular) frente a la diana. Aunque inicialmente presentan una afinidad débil, estos fragmentos se unen a regiones cruciales del receptor. Se utiliza un ordenador para ensamblar y optimizar estos fragmentos, transformándolos en un fármaco potente.
- Ventaja: Cubre el "espacio químico" mucho mejor con una biblioteca de compuestos más pequeña en comparación con los análisis tradicionales.

### Las Limitaciones de Moléculas Grandes



El cribado tradicional (HTS) a menudo arroja moléculas enormes que chocan estéricamente y no pueden optimizarse. El espacio químico es simplemente demasiado vasto para cubrirlo con bibliotecas convencionales.

### La Eficiencia de los Fragmentos

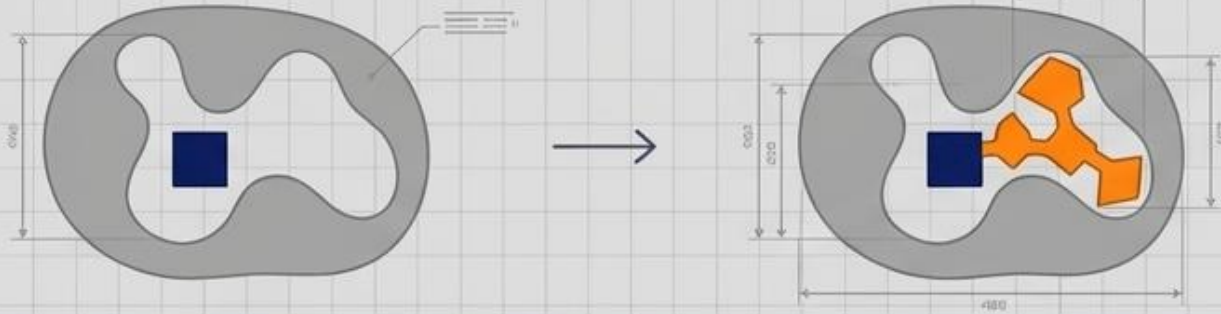


#### La Regla de los Fragmentos (Rule of 3)

- Peso molecular bajo
- Clog P < 3
- Área de Superficie Polar (PSA) < 60

Diseñamos moléculas complejas ensamblando partes pequeñas e independientes directamente en el sitio de unión. Esto garantiza una altísima **Eficiencia de Ligando** y evita la complejidad estérica prematura.

# FBDD: Estrategias de Ensamblaje en FBDD



## 1. Fragment Growing (Crecimiento)

A partir de un fragmento ancla de baja afinidad posicionado en el receptor, se añaden grupos funcionales secuencialmente de forma sistemática para capturar interacciones químicas adicionales en cavidades adyacentes vacías.



## 2. Fragment Merging (Fusión)

Se integran dos o más fragmentos diferentes que se ha demostrado que se unen en regiones espaciales superpuestas del mismo sitio del receptor, sintetizando y fusionando sus mejores características estructurales.



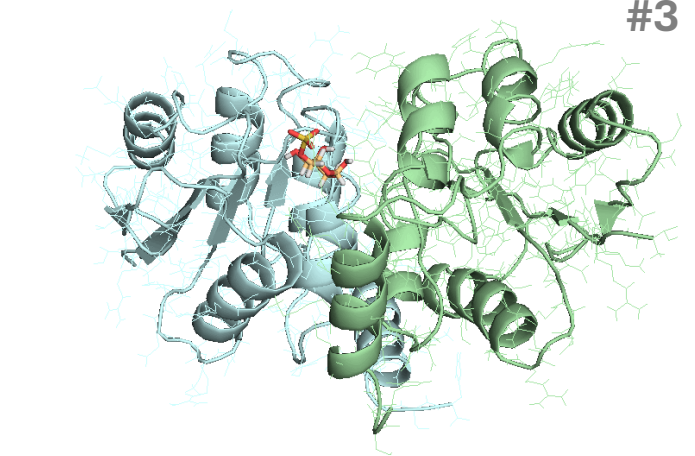
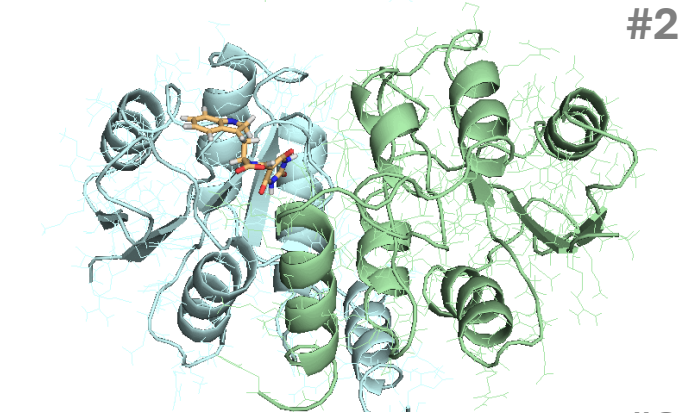
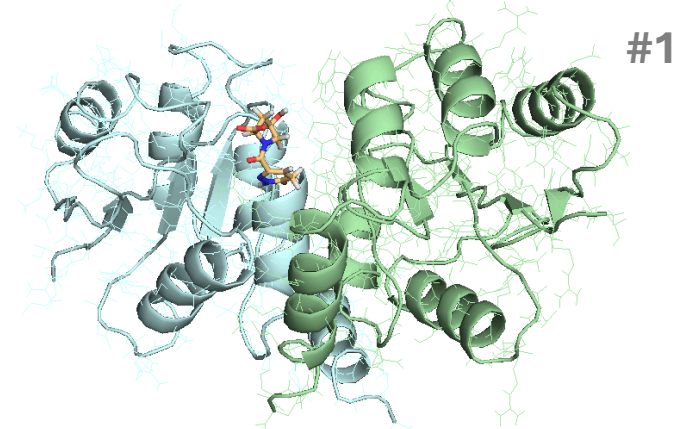
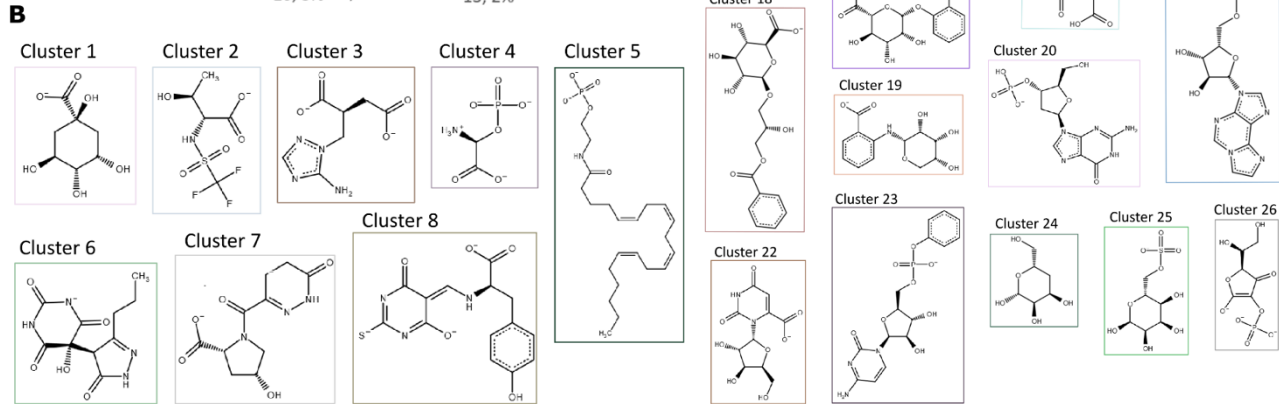
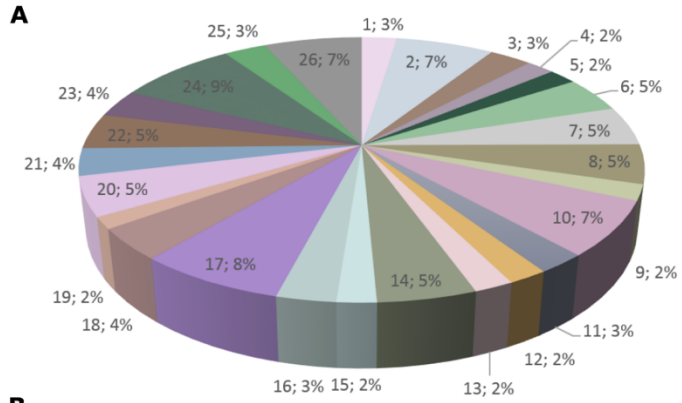
## 3. Fragment Linking (Enlace)

Se conectan dos fragmentos distintos que se unen simultáneamente en sitios adyacentes sin solaparse. Se diseña un 'enlazador químico' o andamio conector, lo que multiplica drásticamente la afinidad total.







CADD

# SBDD y LBDD: EJEMPLO

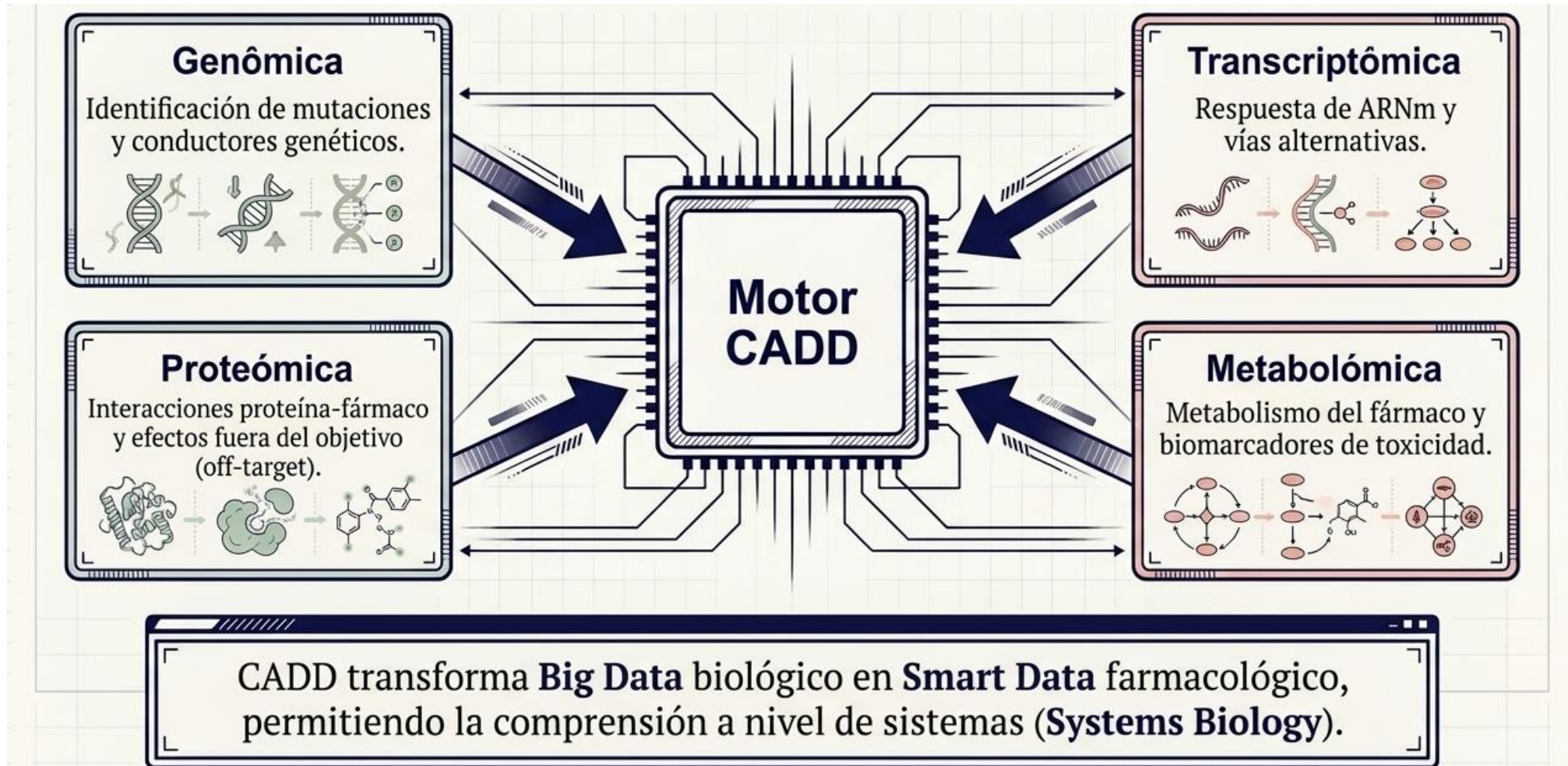


# Traduciendo Código en Curas: Casos Históricos de Éxito

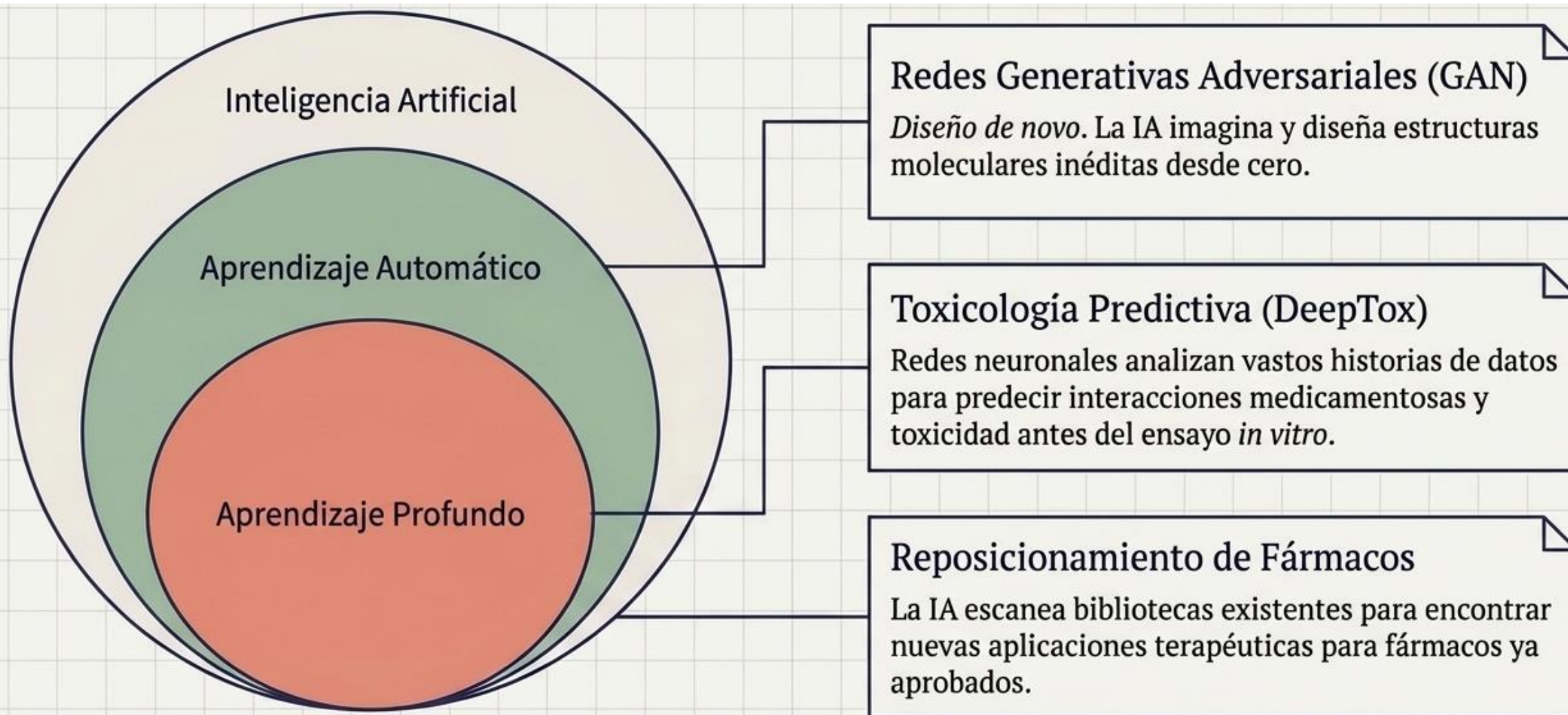
Condición	Fármaco (Año)	Mecanismo CADD	Impacto Clínico
Hipertensión	Captopril (1981)	 <p>Modelado del sitio activo de la enzima ECA (SBDD).</p>	Primer gran éxito comercial SBDD; revolucionó el control cardiovascular global.
VIH/SIDA	Inhibidores de Proteasa (Saquinavir, Indinavir) (1995-1996)	 <p>Docking molecular intensivo en la enzima proteasa del VIH-1.</p>	Transformó el VIH de una sentencia de muerte rápida a una enfermedad crónica manejable.
Influenza	Zanamivir y Oseltamivir (1993-1999)	 <p>Diseño puro de moléculas a partir de la estructura de rayos-X de la neuraminidasa.</p>	Eliminó el ensayo y error tradicional; estándar de oro del diseño racional.
Cáncer (LMC)	Imatinib / Gleevec (2001)	 <p>Inhibición altamente selectiva diseñada para la proteína mutante BCR-ABL.</p>	Revolucionó las terapias oncológicas dirigidas.

# La Visión Holística (Multi-Ómica)

La integración de estos datos elimina la visión estrecha del fármaco, previendo cascadas de efecto secundario e interacciones medicamentosas de forma sistémica

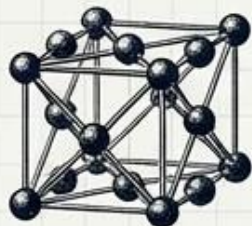


# La Revolución de la Inteligencia Artificial



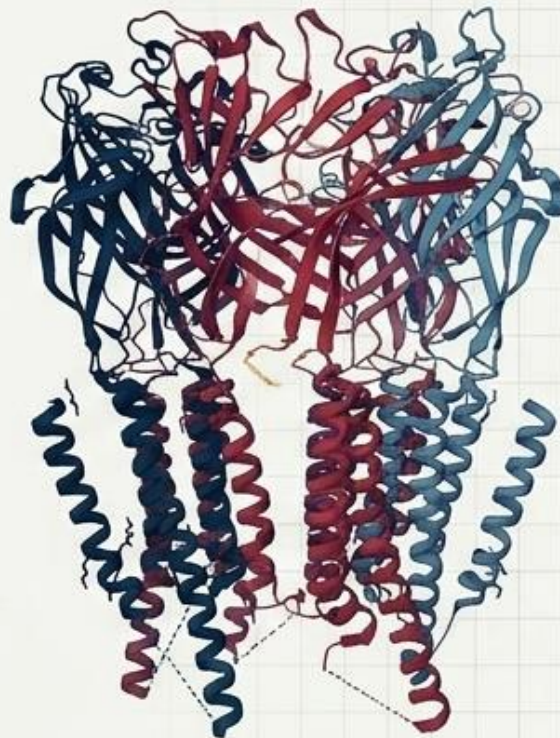
# La Revolución de la IA y la Democratización Estructural

El Pasado



Obtener la estructura 3D de una proteína requería años de cristalografía de rayos X. (Ej. 32 esferas rígidas, 1957)

El Presente



**El Salto**  
(AlphaFold 2/3)

Modelos de lenguaje e IA predicen el plegamiento con precisión experimental.

**La base de datos de AlphaFold alberga hoy 200 millones de estructuras predichas.**

**Significado:** Cualquier investigador, en cualquier país, tiene ahora el punto de partida atómico para el diseño CADD.

# CUIDADO: Límites y Concesiones del CADD

## Lo que funciona (Verificado)



**AlphaFold:** Precisión comparable a cristalografía para estructuras rígidas.



**Docking Masivo:** Cribado virtual (vHTS) de 10,000 millones de compuestos en horas.



**Optimización Termodinámica (FEP+):** Altísima precisión en afinidad relativa.

## Las limitaciones (Alerta)



**Proteínas Desordenadas (IDPs):** La IA puede inventar estructuras rígidas falsas.

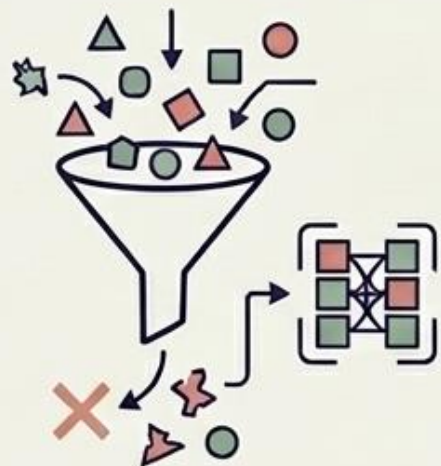


**Alosterismo:** Conformaciones dinámicas raras son difíciles de capturar.



**Fármacos 100% IA:** Ningún fármaco generado exclusivamente por IA sin intervención humana ha sido aprobado hasta 2025.

# Los Desafíos Ocultos de la Caja Negra



## 1. La Calidad de los Datos

Basura entra, basura sale. Los modelos dependen de datos bioactivos curados y precisos.

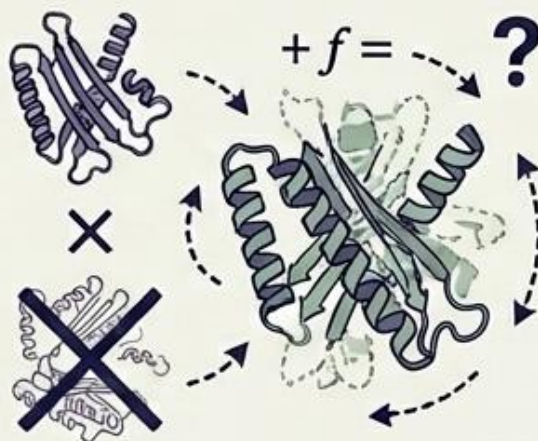
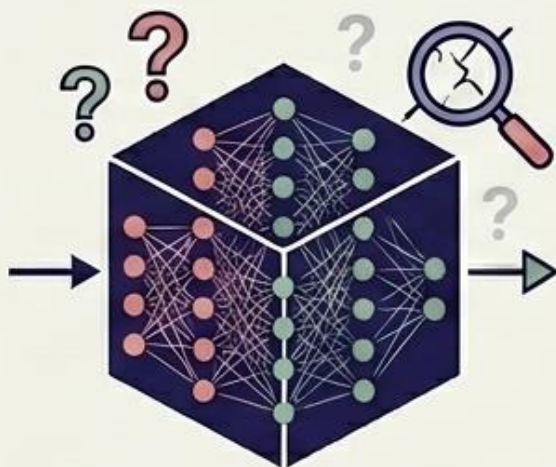


## 2. Custo Computacional

Las simulaciones de dinámica molecular a gran escala requieren una infraestructura masiva de supercomputación.

## 3. La Caja Negra de la IA

Los modelos complejos de Deep Learning sufren por la falta de interpretabilidad científica.



## 4. Flexibilidad Biológica

Representar la constante mutación y flexibilidad de las proteínas en el mundo real sigue siendo un desafío matemático.

# Conclusión: La Bioinformática como Lente y Radar



## El Radar (Vigilancia y Control)

Mejora nuestra capacidad para rastrear brotes geográficos, reconstruir la filogenia, monitorear la evolución del patógeno y defender la bioseguridad local.



## El Lente (Comprensión y Aceleración)

Facilita la elucidación de la patogénesis a nivel molecular, acelera radicalmente el descubrimiento de blancos terapéuticos y optimiza fármacos antes del laboratorio.

La interdisciplinariedad es fundamental para enfrentar los desafíos actuales en salud global.

# El Horizonte: Las Próximas Fronteras

## Computación Cuántica



Poder para simular espacios moleculares infinitos e interacciones cuánticas reales en segundos.

## Medicina Personalizada



Modelos predictivos cruzados con genomas individuales para crear fármacos (y diagnósticos) a medida para cada paciente.

## Inteligencia Global de Código Abierto



Plataformas colaborativas globales democratizando bases de datos biológicas.

## Química Verde



Algoritmos priorizando rutas de síntesis sostenibles con cero impacto ambiental.

La arquitectura de la medicina moderna está dejando de ser un arte de observación para convertirse en una ciencia de predicción matemática exacta.

## COLABORACIONES

Ernesto Caffarena – PROCC/FIOCRUZ  
Fernando Alvarez Valín – UDELAR  
Luisa Berná – Institut Pasteur  
Natalia Rego – Institut Pasteur  
Thomas Dan Otto - University of Glasgow  
Marcos Catanho – IOC/FIOCRUZ  
Antonio Basílio – IOC/FIOCRUZ  
Mário Campos – IOC/FIOCRUZ  
Veronica Zembrzuski – IOC/FIOCRUZ  
Flavia Martinez – IOC/FIOCRUZ  
Fabio Passeti – ICC/FIOCRUZ  
Eduardo Caio Torres – IOC  
Daniel Adesse – Miami University  
Lucas Machado – Biomanguinhos  
Rafael Ferreira - LNCC  
Rafael Mina Piergiorgio - UERJ



Aline Rodrigues  
Rocío Maidana  
João Sartori  
João Pedro Bezerra  
Cassiana de Carli  
Igor Ferreira

Ritiele Bastos  
Deborah Santos

Para esta presentación se utilizó  
inteligencia artificial para la generación  
de figuras y la elaboración de diagramas.



PROGRAMA  
INOVA FIOCRUZ



FAPERJ  
Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro



CAPES



CNPq



AGENCIA NACIONAL  
DE INVESTIGACIÓN  
E INNOVACIÓN

Gracias!

**“El espacio de diseño computacional ahora abarca toda la biología. La pregunta es qué blanco elegirán ustedes.”**

