

A la recerca de nous fàrmacs: el cas d'alguns antiretrovirals

In quest of new drugs: the case of some antiretrovirals

Josep Font, Ramon Alibés, Félix Busqué i Jean Didier Maréchal
Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química

Resum: En aquest treball es fa una breu història del desenvolupament de la terapèutica química i, en especial, del disseny racional de nous fàrmacs. Es presenta un exemple concret de l'ús de la tècnica computacional del *docking* a la recerca de noves «petites molècules» antiretrovirals.

Paraules clau: Terapèutica química, disseny racional de fàrmacs, nucleòsids antiretrovirals, càlculs de *docking*.

Abstract: *This paper gives a brief historical overview of the development of medicinal chemistry and especially of the rational design of new drugs. The specific example is presented of the use of the computer docking technique in the search for new small antiretroviral molecules.*

Keywords: *Medicinal chemistry, rational drug design, antiretroviral nucleosides, docking calculations.*

Introducció

La recerca de nous medicaments, des que es van establir les bases de la química moderna a mitjan segle XIX, ha tingut un desenvolupament espectacular. Després d'un llarg període en què la recerca es basava en l'aplicació de metabòlits secundaris, productes naturals procedents de plantes o microorganismes, i en l'ús de substàncies sintètiques, l'efecte de les quals es trobava per tempteig i error o fins i tot per *serendipity*, el segle XX ha estat testimoni d'una investigació transversal creixent en la qual han col·laborat metges, biòlegs, químics i físics.

La biologia molecular ha permès explicar, amb bases fisicoquímiques, molts dels funcionaments i mecanismes que conformen la matèria viva. Matèria que, majoritàriament, està formada per macromolècules com proteïnes, àcids nucleics, carbohidrats o glicoconjugats. El coneixement precís d'estructures biològiques com les membranes cel·lulars, el material nuclear, el ribosoma, les mitocondries o els enzims ha estat cabdal per bastir un edifici cognitiu complex però autoconsistent de les bases moleculars del que anomenem *vida*.

Dins d'aquest magma de grans molècules es mouen també petites molècules (*small molecules*) de 200 a 500 daltons de pes molecular, que són blocs constituents de les macromolècules (aminoàcids, pentoses, hexoses, lípids) o bé actuen com a elements de senyalització, transmissió o desencadenants

d'accions, també anomenats *triggers* (esteroides, prostaglandines, oligopèptids, neurotransmissors, etc.).

Tot i que sembli que la medicina del futur hagi de recolzar en una acció o manipulació de les grans molècules, modificacions o reparacions del material genètic, cèl·lules mare o desenvolupaments proteòmics, l'ús de petites molècules com a arsenal farmacològic, al nostre parer, tindrà encara una importància cabdal en el futur, com l'ha tingut fins ara. De fet, un paradigma nou no pot destruir els anteriors, sinó que els assumeix i els potencia.

Aquest article intenta descriure l'impacte que han tingut els fàrmacs en l'increment de l'expectativa de vida i en les possibilitats de treballar per trobar nous medicaments, i com aquesta tasca ha estat possible gràcies a l'aportació de la química orgànica en la seva especialitat de la química mèdica.

Productes naturals i primers fàrmacs sintètics

Fins ben entrat el segle XIX, els únics fàrmacs disponibles en les farmacopees i usats en la terapèutica mèdica procedien de la naturalesa: extractes de plantes o substàncies més o menys pures obtingudes d'aquests extractes. La quinina, per pal·liar els danys de la malària, n'és l'exemple més significatiu. Curiosament, els primers fàrmacs de síntesi s'empraren com a anestèsics o sedatius per inhalació (òxid nítric, èter etílic, clorofòrm, etc.) i portaren com a resultat un avenç decisiu en el desenvolupament de la cirurgia, encara que entelat per una elevada incidència de les defuncions postquirúrgiques degudes a la contaminació microbiana.

L'aspirina (àcid acetilsalicílic) és probablement l'exemple més representatiu de fàrmac sintètic que té per guia farmacològica l'acció coneguda d'un producte natural. En efecte, des de l'època dels romans, les infusions de l'escorça de *Salix alba* (salze) eren usades com a analgèsic. Aquestes infusions contenen àcid salicílic (de fet, se sap ara que aquest prové de la hidròlisi i l'oxidació del glicòsid salicina). En plena època d'aurada de la química aromàtica va ser relativament fàcil l'obtenció industrial d'àcid salicílic per mitjà de la reacció de Kolbe (carbonatació del fenolat sòdic amb diòxid de carboni). L'acetilació del OH fenòlic per evitar els efectes secundaris de tipus gastrointestinal que provocava l'elevada acidesa de l'àcid salicílic va conduir a l'aspirina. Aquesta simple seqüència de passos sintètics, descoberta per Hoffmann i explotada per l'empresa alemanya Bayer, ha estat una de les empremades més reeixides de la indústria farmacèutica: per volum de producció i vendes al llarg de més de cent anys i per la mateixa acció farmacològica de l'aspirina, ja que, a banda de l'efecte analgèsic, és un bon antiagregant de plaquetes. El seu esplendor perdura en l'actualitat, i competeix amb molècules com el paracetamol i l'ibuprofè (antiàlgics) o el Sintrom i el clopidogrel (antiagregants plaquetaris). El nom registrat Aspirina encara és d'ús exclusiu de Bayer, excepte a França, on, pel Tractat de Versalles, que va posar fi a la Primera Guerra Mundial, aquest país va imposar que el nom *aspirine* pogués ser utilitzat com a nom comú o genèric de la molècula, és a dir, àcid acetilsalicílic.

La primera meitat del segle xx va ser testimoni de l'establiment i la consolidació d'una potent indústria farmacèutica sobre la base de les idees del reconeixement molecular, o del pany i la clau, en la interacció dels enzims amb els seus substrats, establertes per Hermann Emil Fischer (1852-1919, premi Nobel 1902) i posteriorment desenvolupades per Paul Ehrlich (1854-1915, premi Nobel 1908) en la recerca quimioteràpica, per cribratge (*screening*) del projectil o bala màgica, és a dir, de la molècula que fos d'ús universal per curar una determinada malaltia, sigui bacteriana o psicossomàtica. Recordem que Ehrlich va sintetitzar els primers antibacterians (Salvarsan) i Fischer va descobrir els barbitúrics (barbital).

A aquests descobriments van seguir els estudis sobre més antibacterians, alguns procedents de la síntesi química (per exemple, les sulfamides), d'altres procedents de fermentacions de microorganismes (per exemple, la penicil·lina, extreta de fongs).

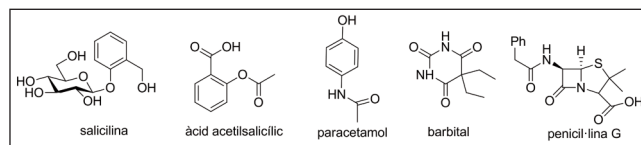


FIGURA 1. Exemples de primers fàrmacs.

Disseny racional de fàrmacs

Els avenços químics i biològics al llarg del segle xx van ser espectaculars. D'una banda, es van poder identificar amb precisió hormones esteroïdals i no esteroïdals, pèptids, neurotransmissors, prostaglandines i conèixer a fons la seva biosíntesi i l'activitat en els receptors cel·lulars. D'altra banda, gràcies a la cristal·lografia de raigs X i altres mètodes de determinació estructural de macromolècules, es va poder obtenir informació adient de l'estructura de proteïnes i dels llocs actius dels receptors cel·lulars (Perutz i Kendrew, premis Nobel de Química 1962), sense deixar de banda l'elucidació estructural de la informació genètica que porten el DNA i l'RNA (Watson, Crick i Wilkins, premis Nobel de Medicina 1962).

Com a conseqüència d'aquesta frenètica activitat investigadora, un nou paradigma per a la recerca més racional de fàrmacs es va iniciar amb els estudis de Sir James Whyte Black (1924-2010, premi Nobel 1988), que als anys cinquanta del segle xx va presentar una metodologia per dissenyar a mida (*tailor-made*) medicaments relacionats amb els receptors adrenèrgics. D'aquesta manera s'evitava la síntesi inicial de milers de compostos i un cribratge indiscriminat per trobar el seu ús potencial en medicina.

El fàrmac propranolol va ser el primer dissenyat a mida per Black per actuar com a inhibidor dels receptors β_1 i β_2 adrenèrgics, és a dir, per bloquejar l'acció dels neurotransmissors adrenalina i noradrenalina (epinefrina i norepinefrina). Aquesta acció el va fer un excel·lent fàrmac com a hipotensor i com a alentidor de la freqüència cardíaca. El propranolol va ser durant molts anys un dels fàrmacs més venuts mundialment i comercialitzat per ICI, companyia on treballava Black. Avui dia ha estat substituït per un d'estructura química similar conegut com a *carvedilol*.

De manera anàloga, però sota l'emparedament de Smith, Kline & French (SKF), Black va dissenyar també un antagonista dels hipotètics receptors H2 de la histamina. Se sabia que aquest

neurotransmissor tenia un receptor causant de les al·lèrgies comunes (receptor H1), però els antihistamínic coneguts no tenien cap efecte sobre la secreció anormal d'àcid gàstric, problema que es creia la causa de les úlceres d'estómac. Tot i que en aquell moment no es coneixia l'estructura del receptor H2, Black i l'equip de químics de SKF van desenvolupar un mètode per dissenyar derivats de la histamina que actuessin com a antagonistes en H2. Així va sorgir una primera molècula activa, cimetidina, que més tard, i aplicant estudis de QSAR (*quantitative structure-activity relationships*), va donar lloc a una sèrie de fàrmacs (ranitidina, famotidina, nizatidina, etc.) que van pràcticament eradicar les operacions quirúrgiques de les úlceres gàstriques. A més, el coneixement posterior del mecanisme de la secreció de l'àcid gàstric va conduir al disseny d'inhibidors de la bomba de protons i a la síntesi de protectors gàstrics més adequats, sense interferència amb la histamina, com són l'omeprazol (Astra, 1989) o el pantoprazol (Altana).

La trajectòria investigadora del professor Black és un exemple de com la col·laboració entre recerca finançada públicament i per empreses privades ha donat uns fruits incommensurables a la humanitat. Va treballar o va rebre finançament de grans companyies farmacèutiques (ICI, SKF, Wellcome Foundation, etc.) i va ser professor a diverses universitats (Glasgow, Dundee, University College de Londres, King's College, etc.). També podríem dir que per a ell la recerca fonamental i l'aplicada no tenien una frontera tangible, sinó que formaven part d'un tot que feia augmentar el coneixement dels sistemes biològics dels éssers vius.

Un altre aspecte d'aquest període és l'enorme interdisciplinarietat de científics i de tècniques científiques emprades per resoldre un problema i arribar a un resultat fonamental o d'aplicació concreta. Físics, químics i biòlegs de totes les especialitats, fisiòlegs i farmacòlegs, economistes i homes de lleis intervenen fins a poder donar al món un nou medicament. Amb el benentès que el medicament no és solament l'API

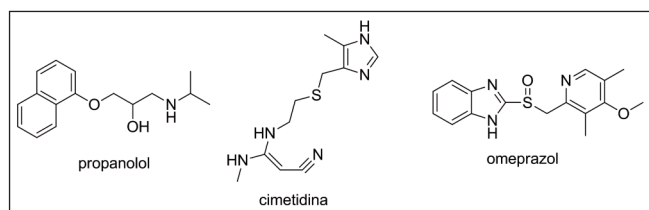


FIGURA 2. Alguns fàrmacs dissenyats a mida.

(de l'anglès *active pharmaceutical ingredient*, o 'principi actiu farmacèutic'), sinó que també és necessària la part de la seva formulació, o galènica, per fer-lo físicament i químicament estable, és a dir, que es pugui adequar a un procés en termes de manufactura i sigui biodisponible.

La gran dependència de la recerca de nous API amb la indústria biofarmacèutica multinacional té les seves arrels en l'enorme despesa que s'ha de fer per arribar a un nou medicament que sigui eficaç i resolgui alguna de les patologies que arrossega la humanitat (pensem, per exemple, en el càncer, la sida o el paludisme). Tota despesa ha de tenir el seu retorn, i aquest, de moment, està protegit pel sistema de patents, amb tots els seus pros i contres.

Sobre la base del que acabem d'exposar s'ha bastit l'edifici de la recerca de nous fàrmacs. Des d'aleshores, gràcies a l'esforç de molts investigadors, s'han canviat els mètodes de treball: la síntesi individual de substàncies potencialment actives ha deixat pas a síntesis múltiples en paral·lel o per la via combinatòria, el cribratge senzill s'ha convertit en un cribratge d'alt rendiment (*high-throughput screening*), els mètodes computacionals s'han fet més potents i presents, etc. La recerca que ens ocupa és lenta, però els resultats finals sempre són esperançadors per a milions de persones.

Dos exemples ben recents i pròxims poden donar llum al que hem estat dient. El primer ha estat publicat en l'anterior número d'aquesta revista, en un article dels investigadors de l'IQS R. Estrada, S. Nonell i J. Teixidó en el qual s'exposava que l'aplicació de la projecció hiperbòlica permet una representació d'espais multidimensionals sobre un espai de dues dimensions facilitant la comprensió dels resultats QSAR utilitzats en química mèdica per al disseny de fàrmacs [1].

Com a segon exemple, podem citar la notícia apareguda a la primèria d'abril d'enguany segons la qual, gràcies al sincrotró ALBA, un equip d'investigadors, participat per l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la UAB, el Departament de Bioquímica i Biologia Cel·lular i Molecular de la Universitat de Saragossa, l'Institut de Biocomputació i Física dels Sistemes Complexos de la Universitat de Saragossa i l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, ha determinat per primera vegada l'estructura tridimensional d'una parella de proteïnes, LC8 i Nek9 [2]. Aquesta recerca demostra la importància dels mètodes analítics i computacionals en la biologia molecular.

El mecanisme que regula la formació de l'enllaç entre aquestes proteïnes està íntimament relacionat amb la correcta divisió cel·lular i, tal com anuncia la notícia, «aquesta descoberta podria tenir implicacions en l'estudi de malalties relacionades amb els processos de divisió cel·lular, com és ara el cas del càncer». Aquest *podria* és on s'amaga la tasca que queda per fer, en especial, la dels químics computacionals i sintètics, per trobar i sintetitzar la molècula biodisponible que actui com a agonista o antagonista d'aquest procés, i després la dels metges i biòlegs, per investigar els efectes biològics, els efectes clínics, la toxicitat, la biodisponibilitat i els efectes indesitjables, sense comptar amb la comercialització del fàrmac i del medicament corresponent.

Aquesta recerca, clarament interdisciplinària i de gran rellevància, necessita encara més transversalitat, un aspecte que moltes vegades no complim en el nostre país amb la intensitat adient.

Un exemple del nostre laboratori

La síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida) és una malaltia infecciosa causada pel virus d'immunodeficiència humà (VIH) que ha infectat més de trenta-quatre milions de persones arreu del món. Els tractaments actuals controlen però no curen la infecció, cosa que ha fet que el nombre de persones infectades continuï augmentant [3].

En els darrers anys, la cerca de nous compostos efectius contra la sida s'ha centrat, entre d'altres, en la preparació de nucleòsids estructuralment modificats [4]. Una gran part d'aquests compostos que actuen com a inhibidors de la transcriptasa inversa (TI) del VIH són 2',3'-didesoxinucleòsids, com la zidovudina (AZT) o l'estavudina (d4T), anàlegs de la timidina (dT) [5]. Una característica estructural important del d4T és la presència de la insaturació en la posició 2',3', que confereix a l'anell de furanosa un cert grau de rigidesa.

Malauradament, la utilització del d4T com a medicament antivíric presenta diferents limitacions, inclosos diversos efectes secundaris, una inestabilitat en medi àcid que limita la seva biodisponibilitat i una toxicitat retardada. Per tal de superar aquestes deficiències, es poden visualitzar diferents modificacions estructurals en la unitat de sucre. En aquest context, en el nostre grup de recerca s'ha portat a terme la preparació

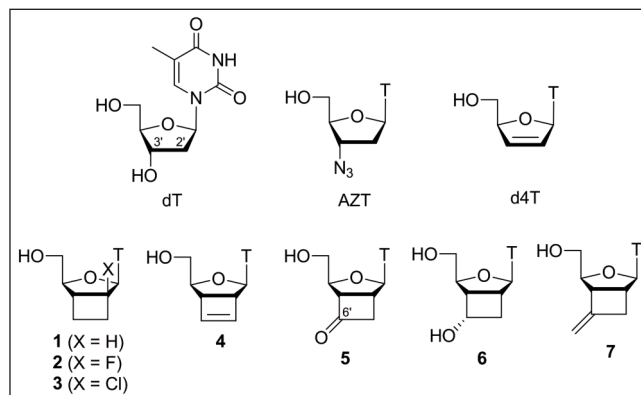


FIGURA 3. Exemples de 2',3'-didesoxinucleòsids i anàlegs proposats del d4T.

d'anàlegs del d4T, conformacionalment restringits per la fusió d'un anell ciclobutànic en la posició 2',3' i que, a més, presenten diferent funcionalitat en l'anell: àtoms de fluor, de clor, de grups hidroxil o carbonil o d'un doble enllaç endocíclic o exocíclic (figura 3) [6]. La fusió de l'anell de ciclobutà atorga una rigidesa a un nivell comparable al d4T, a més d'augmentar la resistència a processos hidrolítics i millorar la lipofilitat, fet que és beneficiós per incrementar la seva biodisponibilitat. *A priori*, la similitud d'aquests anàlegs amb el d4T garanteix una bona interacció amb la TI, mentre que l'absència del 3'-hidroxil aturarà el procés d'elongació de la cadena de DNA.

La nostra estratègia per preparar els anàlegs de nucleòsids 1-7 implica la construcció diastereoselectiva de l'anell ciclobutànic convenientment funcionalitzat mitjançant la reacció fotoquímica de 2(5*H*)-furanones quirals amb etilè, acetilè o 1,1-dietoxietilè, seguida de la preparació dels acetats glicosídics i la condensació amb la timina s'ililada mitjançant una reacció de tipus Vörbruggen. La figura 4 mostra, a tall d'exemple, la preparació de l'anàleg fluorat 2.

Malauradament, l'estudi de l'activitat anti-VIH dels diferents anàlegs sintetitzats 1-7 utilitzant una línia cel·lular limfoide MT-4 enfront d'una soca wt VIH-1 NL4-3 ha mostrat que aquests tenen activitat marginal en comparació amb el d4T.*

Els anàlegs de nucleòsids tenen un mecanisme d'acció comú que requereix la seva activació a la forma 5'-trifosforilada, que, a continuació, interacciona amb la TI del VIH (figura 5). Les cinases cel·lulars responsables de la fosforilació successiva dels

* L'estudi de l'activitat anti-VIH dels diferents anàlegs sintetitzats s'ha realitzat pel grup del doctor J. Esté a la Fundació IrsiCaixa de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

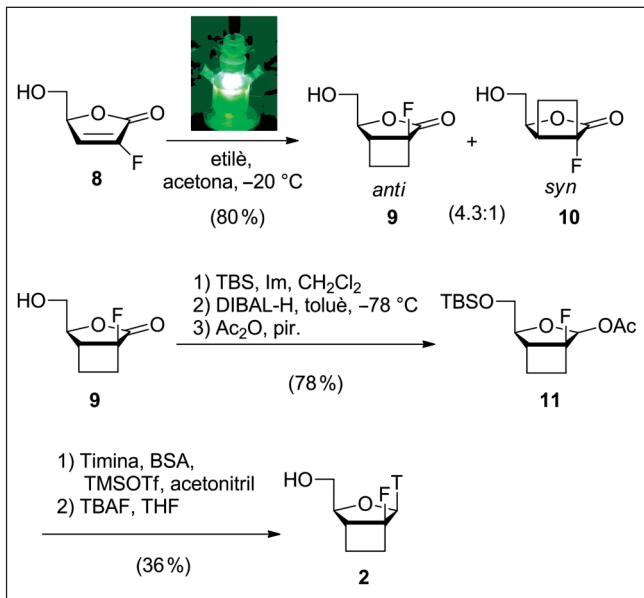


FIGURA 4. Exemple de preparació dels anàlegs conformacionalment rígids. Síntesi de l'anàleg fluorat 2.

anàlegs del d4T són la timidina-cinasa (TK1), la timidilat cinasa (TMK) i el nucleòsid difosfat cinasa (NPK). Per tant, en l'àmbit molecular, l'activitat dels nucleòsids antiretrovirals no només depèn de la seva capacitat d'inhibició de la TI, sinó també dels processos anabòlits d'activació que impliquen tres etapes seqüencials per convertir el nucleòsid o anàleg en el derivat trifosforilat (NTP).

Per avaluar els motius de la manca d'activitat dels anàlegs sintetitzats, s'ha portat a terme un estudi de modelització molecular [7]. Així, s'han investigat tres de les propietats que ha de tenir un anàleg de nucleòsid per actuar com a agent anti-VIH: biodisponibilitat (*drug-likeness*), la seva conversió al derivat NTP i la interacció d'aquest amb la TI.

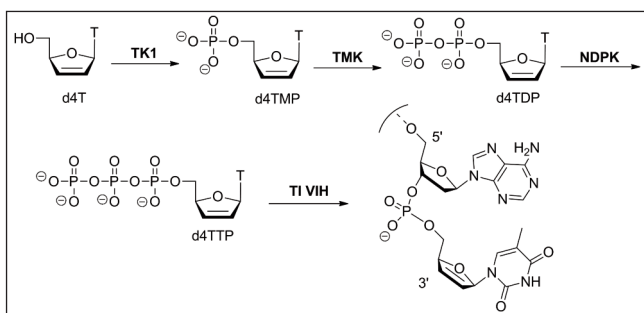


FIGURA 5. Mecanisme d'acció del d4T.

L'avaluació de la *drug-likeness* i l'adsorció cel·lular s'ha realitzat utilitzant descriptors estàndard. Tots els compostos responen positivament a la regla del cinc de Lipinski, regla general per indicar si una molècula és o no biodisponible oralment [8].

La tècnica computacional del *docking*, o acoblament molecular, permet avaluar la complementaritat d'un lligand amb la cavitat d'una proteïna objectiu. Permet predir l'afinitat de l'associació i facilita complexos tridimensionals de baixa energia entre les dues espècies. En el nostre cas, els estudis de *docking* s'han realitzat en tots els enzims implicats en el procés d'activació i també en la TI del VIH. L'estudi s'ha portat a terme utilitzant estructures cristal·lines de les tres cinases i de la TI que presenten timidina o anàlegs d'aquesta en el lloc actiu. La dT i la d4T s'han utilitzat com a compostos de referència.

Els càlculs d'acoblament molecular per als compostos 1-7 en la primera etapa d'activació amb la TK1 mostren dues situacions diferents. Els anàlegs 1-4 presenten orientacions i energies d'unió similars a les del dT i el d4T, la qual cosa indica que el lloc actiu de la TK1 té prou espai per encabir l'esquelet carbonat bicíclic. Cal destacar que la presència d'un àtom d'halogen en la posició 2' no afecta l'acoblament i només provoca un lleuger desplaçament del sucre cap a la zona amb menys impediment estèric del lloc actiu. La base i el grup hidroxil en 5' encara estan ben orientats per produir-se la fosforilació (figura 6).

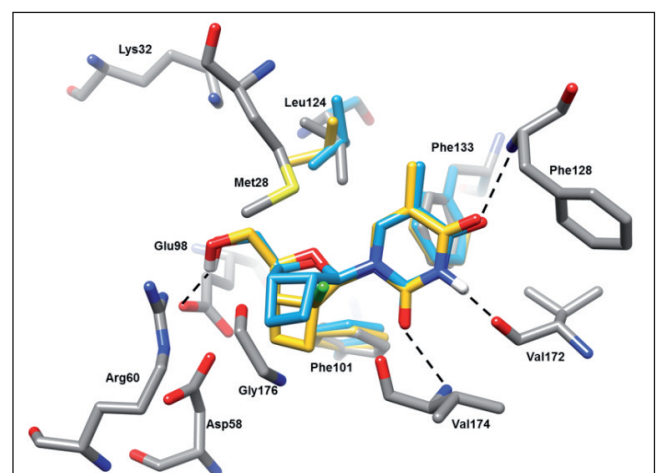


FIGURA 6. Anàleg 3 (groc) superposat amb 1 (blau) en el lloc actiu de la TK1 (els residus provinents de l'estructura de raigs X es mostren en gris). Els enllaços de pont d'hidrogen es mostren amb una línia discontinua.

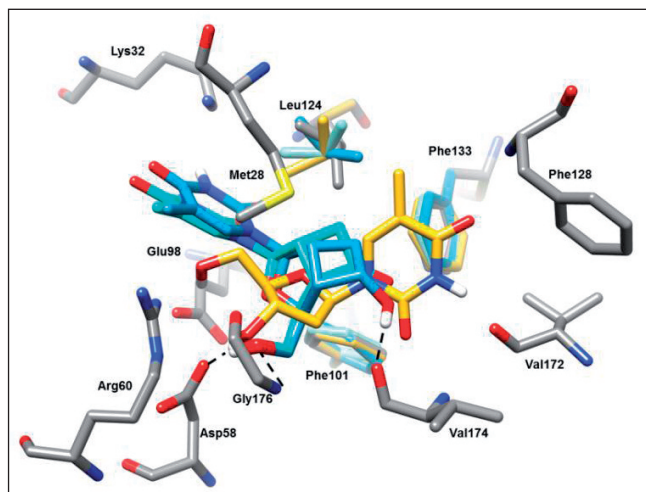


FIGURA 7. Anàleg 5 (cian) superposat amb 6 (blau) i dT (groc) en el lloc actiu de la TK1 (els residus provinents de l'estructura de raigs X es mostren en gris). Els enllaços de pont d'hidrogen es mostren amb una línia discontinua.

En canvi, per als anàlegs 5–7, amb un substituent addicional en la posició C-6' de l'anell ciclobutànic, les orientacions són molt diferents, ja que aquests compostos canvien completament la geometria per poder acoblar-se en el lloc d'unió de la TK1 (figura 7). En les orientacions compatibles amb la catàlisi, l'anàlisi estructural mostra que la presència dels substituents en C-6' ocasiona interaccions estèriques amb l'Aspartat 58 (per als anàlegs 5 i 7) o l'Arginina 60 (per a l'anàleg 6) del lloc actiu de la TK1.

Per tant, la presència de l'anell ciclobutànic fusionat a les posicions 2',3' no és restrictiva en aquesta etapa d'activació, però sí que ho és la funcionalització addicional en l'anell ciclobutànic.

Els resultats obtinguts per la segona etapa de fosforilació amb la TMK mostren que tots els compostos monofosforilats poden ser transformats en els corresponents derivats difosforilats, és a dir, que no existeixen diferències estructurals apreciables.

Finalment, els càlculs d'acoblament de la darrera etapa amb la NDPK suggereixen que la majoria dels compostos haurien de ser fosforilats, encara que els resultats són menys representatius a causa de les limitacions del *docking* en tractar amb llocs actius grans exposats al solvent, com és el cas de la NDPK.

Per completar tot el perfil molecular, s'ha estudiat la interacció dels derivats trifosforilats de 1–7 amb la TI del VIH. Per es-

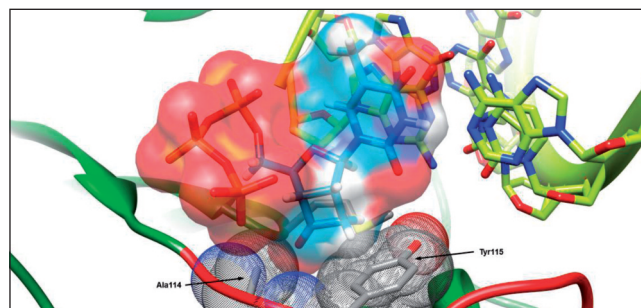


FIGURA 8. Representació de la superfície de Van der Waals de l'anàleg 5 (blau) i dels residus (gris) de les interaccions estèriques en el lloc actiu de la TI del VIH (les cadenes de DNA es mostren en color verd).

tudiar aquesta interacció, s'han seleccionat dues estructures de raigs X corresponents a dues etapes parcials del procés d'incorporació del profàrmac al DNA.

Una representa l'estadi en què el derivat trifosforilat s'ha enllaçat a la TI però encara no s'ha incorporat a la cadena creixent de DNA. La segona correspon al punt on l'anàleg està incorporat dins del DNA i unit a la TI. Els estudis d'acoblament molecular indiquen que, malgrat que els nostres anàlegs poden satisfer les condicions estructurals del complex DNA-TI, aquests no són capaços d'unir-se correctament amb la TI abans que la reacció de condensació amb el DNA tingui lloc. En aquesta estructura, els compostos estan orientats amb la base desplaçada i la unitat d' α -fosfat és molt lluny de la posició 3'-OH del nucleòtid amb el qual ha d'interaccionar.

Les anàlisis estructurals mostren que, en les orientacions consistents amb la reactivitat, aquests compostos presenten interaccions estèriques entre el ciclobutà i els residus d'alani- na 114 i tirosina 115 del lloc actiu (figura 8).

Conclusions

En resum, el nostre estudi tracta tots els processos d'activació per als anàlegs de nucleòsids 1–7, així com la interacció amb l'objectiu terapèutic, la qual cosa demostra l'alta complexitat de tot el procés. La conclusió general que es pot treure és que la presència del ciclobutà fusionat a les posicions 2'- i 3'- de l'anell de ribosa, que pretén imitar la rigidesa conformacional del d4T, és restrictiva per a una adequada interacció dels anàlegs amb la cadena creixent de DNA, fet que explica la manca d'activitat anti-VIH d'aquests compostos.

Aquest treball és el primer que estudia tots els processos implicats en l'activitat anti-VIH d'anàlegs de nucleòsids i aporta pautes per reorientar el disseny de nous compostos que permetin avançar cap a l'obtenció de nous antiretrovirals.

Agraïments

Els autors volen expressar el seu agraïment a tots els investigadors que han participat en aquesta línia de recerca; els seus noms queden recollits en les referències. Els autors també agraeixen el suport econòmic del Govern espanyol i de la Generalitat de Catalunya.

Referències

- [1] ESTRADA, R.; NONELL, S.; TEIXIDÓ, J. *Revista de la Societat Catalana de Química*, núm. 11 (2012), p. 61-67.
- [2] GALLEGO, P.; VELÁZQUEZ-CAMPOY, A.; REGUÉ, L.; ROIG, J.; REVERTER, D. *J. Biol. Chem.*, núm. 288 (2013), p. 12283-12294.
- [3] UNAIDS. *2012 UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic* [en línia]. <<http://www.unaids.org>> [Consulta: 17 juny 2013]
- [4] CLERCQ, E. de. *J. Clin. Virol.*, núm. 30 (2004), p. 115-133.
- [5] CIHLAR, T.; RAY, A. S. *Antiviral Res.*, núm. 85 (2010), p. 39-58.
- [6] a) ALIBÉS, R.; ÁLVAREZ-LARENA, A.; MARCH, P. de; FIGUEREDO, M.; FONT, J.; PARELLA, T.; RUSTULLET, A. *Org. Lett.*, núm. 8 (2006), p. 491-494. b) FLORES, R.; RUSTULLET, A.; ALIBÉS, R.; ÁLVAREZ-LARENA, A.; MARCH, P. de; FIGUEREDO, M.; FONT, J. *J. Org. Chem.*, núm. 76 (2011), p. 5369-5383.
- [7] FIGUERAS, A.; MIRALLES-LLUMÀ, R.; FLORES, R.; RUSTULLET, A.; BUSQUÉ, F.; FIGUEREDO, M.; FONT, J.; ALIBÉS, R.; MARÉCHAL, J. D. *ChemMedChem.*, núm. 7 (2012), p. 1044-1056.
- [8] LIPINSKI, C. A. *Drug Discovery Today: Technol.*, núm. 1 (2004), p. 337-341.



J. Font



R. Alibés



F. Busqué



J. D. Maréchal

Josep Font (Barcelona, 1938) és doctor en ciències per la Universitat de Barcelona (1965). Després d'una estada postdoctoral a la Universitat d'Alberta, Edmonton (Canadà), va ser investigador del CSIC (1969-1974) i catedràtic de química orgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona (1974-2008). Ha publicat dos-cents trenta-vuit articles i ha dirigit trenta-tres tesis doctorals. Els seus àmbits de recerca són la síntesi estereoselectiva i fotoquímica sintètica; la síntesi en fase sòlida; l'estudi exhaustiu de la química de les α,β -butenolides amb aplicació d'aquestes molècules com a *scaffolds* en la síntesi de productes naturals, com feromones i alcaloides, i les síntesis de ciclohexans polifuncionalitzats, carbohidrats i molècules amb simetria C₂. Li ha estat atorgada la Medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya al mèrit científic (1998) i la Medalla del Instituto de Bioorgánica Antonio González (Cabildo Insular de Canarias) (2003). Des de l'any 1996, és acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona. Actualment és el síndic de greuges a la UAB.

Ramon Alibés (Ripoll, 1964) es va llicenciar en ciències químiques per la UAB l'any 1988 i hi va realitzar la tesi doctoral sota la direcció dels professors Josep Font i José Luis Bourdelande (1993). Després d'una estada postdoctoral a la Universitat d'Alberta amb el professor David R. Bundle, es va incorporar al Departament de Química de la UAB com a professor titular (1998). La seva àrea prioritària de recerca està focalitzada en la síntesi asimètrica i el desenvolupament de noves metodologies sintètiques per a l'obtenció de molècules d'interès farmacològic.

Félix Busqué (Terrassa, 1968) va realitzar la tesi doctoral sota la direcció dels professors Pere de March i Marta Figueredo (1997). Després de treballar amb una beca postdoctoral al grup del professor Joseph Konopelski a la Universitat de Califòrnia a Santa Cruz, es va reincorporar a la UAB gràcies a un contracte Ramón y Cajal. Des de l'any 2010, és professor agregat a la UAB. La seva recerca se centra en el disseny i la síntesi de nous materials i molècules funcionals en el camp de la química mèdica i la nanotecnologia.

Jean Didier Maréchal (Colombes, França, 1974) es va llicenciar a l'École Normale Supérieure de París l'any 1996. Va realitzar la tesi doctoral conjuntament a la UAB i a la Universitat París Sud sota la direcció dels professors Agustí Lledós, Feliu Maseras i David Perahia (2002). Va ser investigador postdoctoral a Leicester i a Manchester (Regne Unit) sota la direcció del professor Michael Sutcliffe, i va ser contractat per un consorci de multinacionals farmacèutiques (2002-2005). Seguidament, va obtenir una beca postdoctoral de la fundació francesa de lluita contra la sida (SIDACTION 2005-2006), per reincorporar-se a la UAB gràcies a un contracte de professor lector el 2006. La seva recerca se centra en sistemes bioorgànics i bioinorgànics, amb una clara dedicació al disseny assistit per ordinador de noves molècules bioactives. Les seves línies de recerca actuals inclouen el disseny d'enzims artificials, la generació de nous (metalo)fàrmacs i la predicció dels seus perfils de metabolisme.