

Definición del proyecto

CU6 - Cribado virtual de inhibidores de CCR9 para cáncer

Resumen ejecutivo

Según estudios hechos, en diferentes tipos de cáncer, la presencia del gen que codifica la proteína CCR9 produce que empeore en gran medida el pronóstico del paciente, así como su inhibición produce una mejora del pronóstico. Además se encontraron diferentes receptores que lo inhiben, pero requieren altas dosis por lo que producen más daño del que evitan. Por lo que el objetivo principal sería encontrar un listado de los mejores candidatos de receptores. Es decir buscaremos a través de una base de datos como DrugSpaceX, o similar, los mejores inhibidores, mediante varios modelos de DTA (Drug target affinity). Posteriormente haremos varios rankings entre los modelos para poder obtener los resultados de manera más fiable, evitando así gran tiempo de trabajo, como coste en investigación. Por último usaremos la interfaz de ADMET para verificar la toxicidad de los compuestos del ranking, así poder proporcionar además de los mejores inhibidores, también serán lo menos dañinos/tóxicos que se pueda.

Alcance del proyecto

El proyecto se centra en la identificación y priorización de compuestos potencialmente efectivos en la inhibición del receptor CCR9, mediante enfoques computacionales de análisis y predicción.

El entregable final consistirá en un listado jerarquizado de compuestos candidatos a inhibidores del CCR9, acompañado de un análisis crítico que fundamente su potencial y oriente futuras validaciones experimentales.

Vamos a usar la estructura de la proteína directamente como aparece en la base de datos, por lo tanto, quedaría fuera del alcance del proyecto la limpieza de la estructura. También se excluye la validación funcional en laboratorio *in vitro*. Aunque en un principio, el tutor del proyecto nos dijo que no eran necesarios los ensayos experimentales de ADMET virtual, creemos que sería un buen indicativo en el ranking final para apoyar las decisiones de los técnicos de laboratorio.

Producto Mínimo Viable (MVP)

Programa que permita obtener un listado/ ranking de los compuestos que podrían permitir la inhibición, acompañado de un análisis que fundamente su potencial. También obtendremos las métricas que respalden esos datos, y en su defecto, las métricas deben ser capaces de respaldar que no existe ningún compuesto suficientemente bueno. Existirá una única entrega final que debe cumplir todas estas características.

Riesgos identificados

Según lo hablado con la empresa (tutor del CIMUS), uno de los riesgos es que no funcione el proyecto y no se encuentre ningún inhibidor. Otro riesgo sería no llegar a poder replicar el software necesario para poder hacer el preprocesamiento de los datos, por ende no llegar siquiera a poder entregar el MVP. También las métricas/indicadores pueden salir erróneos, por lo que será necesario hacer tests para evitar ese posible sesgo. Además al usar varios modelos de DTA, puede haber alguno que sea incorrecto/erróneo, justamente por eso usaremos varios así evitando quedarnos solo con resultados de uno que pueda estar mal.

Indicadores clave (KPI)

- Pruebas de laboratorio: Un indicador clave del éxito sería que los compuestos sean probados en laboratorio y den resultados similares o iguales a los obtenidos en los modelos.
- Indicadores de los modelos: Obtener diferentes métricas de los modelos y que sean todas muy similares entre los diferentes modelos.
- Métrica de afinidad: comparar los resultados de toxicidad obtenidos con la ADMET con las pruebas experimentales
- Tiempo de respuesta: cuanto tarda el modelo, es decir X compuestos tarda X tiempo y comparar con lo que tardarían en el laboratorio en probar esas X moléculas. Así si tarda menos de esta forma que experimentando en laboratorio sería otro éxito.