UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA

CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA

Propuesta de una Quimioteca de compuestos relacionados estructuralmente y diseñados para el tratamiento de la enfermedad de Huntington

Informe Final del Trabajo de Titulación, opción Proyecto de Investigación, previo a la obtención del Título de Ingeniero Biotecnólogo, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología

Autor: Kevin Joel Sánchez Guayta

Tutor: Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza

Ambato – Ecuador

Agosto – 2024 -

APROBACIÓN DEL TUTOR

Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza

CERTIFICA:

Que el presente Informe Final del Trabajo de Titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Informe Final del Trabajo de Titulación, opción Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 1 julio de 2024

Firmado electrónicamente por:
CRISTIAN FERNANDO GALARZA GALARZA

Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza

1803160272

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Kevin Joel Sánchez Guayta, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Informe Final del Trabajo de Titulación, Opción Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniero Biotecnólogo son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.



Kevin Joel Sánchez Guayta

1803895083

AUTOR

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Informe Final del Trabajo de Titulación o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y proceso de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Informe Final del Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones a la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



Kevin Joel Sánchez Guayta

1803895083

AUTOR

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos profesores calificadores, aprueban el presente Informe Final del Trabajo de Titulación, opción Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para Constancia firman:

Firmado electrónicamente por:
LILIANA PAULINA LALALEO CORDOVA

Presidente del Tribunal

Firmado electrónicamente por:
HELENA MARITZA DE LA TORRE OLVERA

.....

Dra. Helena Maritza De La Torre Olvera

C.I 1309651998

Firmado electrónicamente por:
LORENA DE LOS ANGELES NUNEZ VILLACIS

.....

Dra. Lorena De los Ángeles Núñez Villacís

C.I 1804256905

Ambato, 5 agosto de 2024

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a Dios, quien ha sido mi guía espiritual en los momentos difíciles; a mis padres, quienes han forjado buenos hijos y son lo mejor que me ha sucedido en la vida; a mi hermana, mi compañera de aventuras en los momentos felices y mi apoyo incondicional en los momentos de tristeza; a mis abuelos, pilares fundamentales de todo lo que conozco como familia; a mis tíos, quienes cuidaron de mí y procuraron mi bienestar; a mis seres de luz, que siempre me apoyaron y brindaron su amor incondicional, a mis amigos, que nunca me dejaron solo en toda esta aventura. Y, en especial, me dedico a mí mismo, porque sé cuánto me costó, cuánto me sacrifiqué y cuán orgulloso estoy de todo lo que he logrado. Solo me queda decir:

"Si nos perdemos en la inmensidad del universo, entonces démosle algo para que nos recuerden."

Kevin Joel Sánchez Guayta

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a Dios por ser mi guía espiritual a lo largo de todos estos años de historia académica. Su presencia y bendiciones han sido fundamentales en cada paso de mi camino.

A mis padres, Wilmer y Elsa, les debo todo. Gracias por darme la vida y por ser mis guías constantes. Sus consejos, apoyo incondicional y la libertad con responsabilidad que me han brindado, han sido la base para una relación paternal increíble. Estoy seguro de que, sin su motivación, nada de lo que me he propuesto habría sido posible. Solo espero que se sientan orgullosos de mí.

A mi querida hermanita Alisson, gracias por ser mi compañera inseparable. Hemos compartido tantas experiencias, y no podría imaginar mi vida sin ti. Gracias por estar a mi lado en los momentos difíciles y por celebrar conmigo los momentos felices. Espero poder ser siempre un ejemplo para ti y estar contigo cuando alcances todas tus metas. Aquí estaremos, un par de chuletos.

A mis abuelitos, Ángel y Rosario, mis primeros padres. Gracias por su ayuda y comprensión constantes, y por mostrarme lo que realmente significa ser una familia.

A mis tíos, Carlos, Cecilia y Rosa, gracias por ser esas personas que siempre creyeron en mí y me cuidaron como si fuera su propio hijo. Su apoyo ha sido esencial para formar al hombre y profesional que soy y llegaré a ser.

A mis seres de luz, Viviana y Joaquín, gracias por brindarme todo el amor que necesitaba, nunca dejarme solo y recordarme que siempre se puede volver a brillar. Estaremos siempre unidos en la inmensidad del universo.

A mi grupo de amigos, Robert, Josué, Juanito, Sebas, Alexis, Abelito, Emy, Mishu, Cami, Washito, Josa, Fer, Joshua, Tefy, Erick, Ale, Mery, Naye y Jhonny, gracias por estar ahí cuando más los necesitaba y por celebrar cada pequeño y gran logro conmigo. Su amistad ha sido un faro de luz en los momentos oscuros y una fuente constante de alegría y energía. No puedo imaginar esta aventura sin ustedes, y siempre llevaré con cariño los recuerdos que hemos creado juntos. Ustedes han hecho mis días más felices y le han dado ese toque de locura y gracia a mi vida.

A mi rojito, que me acompañó desde el primer día en la universidad hasta el último. Sin él, muchas de mis historias y anécdotas no existirían.

A mi tutor Cristian, por ser el mentor en esta gran travesía y brindarme su apoyo incondicional.

A todos, gracias por todo. Este logro es también suyo. Su amor y apoyo han sido el motor que me ha impulsado a seguir adelante.

Con todo mi cariño y gratitud, cierro esta etapa con el corazón lleno de agradecimiento y emoción.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN iii
DERECHOS DE AUTOR iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO v
DEDICATORIA vi
AGRADECIMIENTO vii
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS viii
ÍNDICE DE TABLAS x
ÍNDICE DE FIGURAS xi
ÍNDICE DE ANEXOS xii
ABSTRACT xiv
CAPÍTULO I 1
MARCO TEORICO 1
1.1 Antecedentes Investigativos 1
1.1.1 Justificación 1
1.1.2 Enfermedades Neurodegenerativas 2
1.1.2.1 Investigaciones de enfermedades Neurodegenerativas 2
1.1.2.2 Enfermedad de Huntington. 3
1.1.2.3 Estructura del gen HTT 4
1.1.2.4 Expresión de la proteína Huntingtina 4
1.1.2.5 Toxicidad de la huntingtina mutada 5
1.1.2.6 Mecanismo de neurodegeneración 5
1.1.3 Diagnóstico de Huntington 6
1.1.3.1 Déficit de tratamientos contra el Huntington 7
1.1.3.2 Nuevas alternativas para tratar el Huntington. 7
1.1.4 Bioinformática en el descubrimiento de fármacos 8
1.1.4.1 Dinámica Molecular 9
1.1.4.2 Docking Molecular 10
1.1.4.3 Tipos de Docking: Rígido 12
1.1.4.4 Energía libre de Gibbs y Sitio de unión. 13
1.1.4.6 Diseño de Fármacos Asistido por Computador (DIFAC) 14

1. Objetivo General 16
2. Objetivos específicos 16
CAPITULO II 17
2.1 Materiales 17
2.2.1 Metodología 18
2.1 Buscar dianas terapéuticas para la enfermedad de Huntington e identificar fármacos asociados a ellas. 18
2.1.1 Búsqueda de datos bibliográficos de la enfermedad de Huntington (EH) 18
2.1.2 Validación de Dianas Terapéuticas en la Enfermedad de Huntington 20
2.1.3 Obtención de estructuras moleculares de dianas terapéuticas y ligandos. 20
2.2 Evaluar la interacción de los ligandos identificados sobre la diana terapéutica 21
2.2.1 Ejecución del Docking molecular (Acoplamiento Molecular) 21
2.2.2 Análisis de las estructuras moleculares obtenidas mediante Dinámica Molecular. 22
2.3 Proponer una selección de compuestos que conformen una quimioteca destinada a la posible síntesis de fármacos para tratar la enfermedad. 22
2.3.1 Diseño de Isosteros Estructurales 22
2.3.2 Selección de compuestos y posterior conformación de la Quimioteca 23
Capitulo III 24
Resultados y Discusión 24
3.1 Análisis y Discusión de los resultados 24
CAPÍTULO IV 64
4.1 Conclusiones 64
4.2 Recomendaciones 65
BIBLIOGRAFÍA 66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recursos Bioinformáticos..... 17
Tabla 2. Equipo 18
Tabla 3. Comparación de Genes representativos en la enfermedad de Huntintong a partir de bases de datos biológicas de bases humanas. 25
Tabla 4. Genes Elite destacados para la investigación..... 29
Tabla 5. Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos MalaCards. 33
Tabla 6. Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos OMIM. 35
Tabla 7. Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos Harmonizome. 37
Tabla 8. Validación de Dianas Terapéuticas para EH a partir de DrugBank. 38
Tabla 9. Selección de receptores y ligandos para ejecución de DM. 40
Tabla 10. Valores para ΔG y RSMD del complejo HDCA - belinostat a partir del DM. 42
Tabla 11. Valores para ΔG y RSMD del complejo CNR1 - dronabinol a partir del DM. 44
Tabla 12. Valores para ΔG y RSMD del complejo ADORA2A - istradefilina a partir del DM. 45
Tabla 13. Valores para ΔG y RSMD del complejo PDE10A- papaverina a partir del DM. 47
Tabla 14. Valores para ΔG y RSMD del complejo DRD2-risperidona a partir del DM. 48
Tabla 15. Resultado de las estructuras tridimensionales obtenidas del DM. 49
Tabla 16. Características ADMET de las estructuras seleccionadas por DM para la conformación de la Quimioteca. 52
Tabla 17. Isosteros para la conformación de la Quimioteca 53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales zonas de desarrollo de enfermedades neurológicas 2
Figura 2. Representación esquemática del cerebro destacando el cuerpo estriado y la patología de la EH en una célula neuronal. 3
Figura 3. Fases Clínicas de la Enfermedad de Huntington 6
Figura 4. Visualización entre un cerebro normal y un cerebro que tiene la enfermedad de Huntington. 7
Figura 5. Ejemplo de varias combinaciones estructurales de proteína-ligando. 9
Figura 6. Estructura tridimensional de una proteína. 10
Figura 7. Estructura tridimensional de un ligando 10
Figura 8. Vista de un GridBox (Sitio en donde se realiza el docking molecular) 11
Figura 9. Diferentes sitios de unión de ligandos a una macromolécula 12
Figura 10. Modelo Cerradura-Llave de acoplamiento molecular rígido 12
Figura 11. Acoplamiento de diferentes ligandos en un solo sitio de unión de la proteína. 14
Figura 12. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos MalaCards. 32
Figura 13. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos OMIM. 35
Figura 14. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos Harmonizome. 36
Figura 15. Resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir de DM. 42
Figura 16. Resultado del acoplamiento CNR1 - dronabinol a partir de DM. 43
Figura 17. Resultado del acoplamiento ADORA2A - istradefilina a partir de DM. 45
Figura 18. Resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir de DM. 46
Figura 19. Resultado del acoplamiento DRD2 - risperidona a partir de DM. 48
Figura 20. Quimioteca del resultado del acoplamiento DRD2 – risperidona obtenida a partir del software SwissADME. 58
Figura 21. Quimioteca del resultado del acoplamiento DRD2 – risperidona obtenida a partir del software pkCSM. 59
Figura 23. Quimioteca del resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir del software SwissADME. 60
Figura 24. Quimioteca del resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir del software pkCSM. 61
Figura 26. Quimioteca del resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir del software SwissADME. 62
Figura 27. Quimioteca del resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir del software pkCSM. 63

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Genes analizados como posibles dianas terapéuticas en bases de datos moleculares. 79
Anexo 2. Genes candidatos..... 91
Anexo 3. Moledo de Quimioteca a partir de Docking Molecular..... 93
Anexo 4. Estructura obtenida a partir de MarvinSchetk. 94
Anexo 5. Modelo de Quimioteca a partir de los resultados de Docking Molecular..... 94
Anexo 6. Entorno AutoDock Tools..... 95
Anexo 7. Entorno Cytoscape. 96
Anexo 8. Procedimiento Obtención de genes representativos a partir de búsqueda en bases de datos moleculares..... 97
Anexo 9. Procedimiento de limpieza de proteínas y estabilización de ligandos..... 98
Anexo 10. Procedimiento de D.M. 99
Anexo 11. Obtención de valores ΔG en la terminal de Ubuntu..... 99
Anexo 12. Análisis ADMET a partir de los resultados de D.M..... 100

RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario que afecta al movimiento, la cognición y el comportamiento. Se caracteriza por movimientos de corea incontrolables, dificultad para hablar y tragar, problemas de memoria y pensamiento y cambios de humor. La EH progresa con el tiempo y suele causar la muerte entre 15 y 20 años después del diagnóstico; el tratamiento se centra en controlar los síntomas. Los medicamentos pueden ayudar a aliviar los movimientos del corea, la rigidez muscular y los problemas psiquiátricos. La fisioterapia y la logopedia también pueden ser útiles. La investigación sobre la EH es continua, con el objetivo de encontrar nuevas terapias y, en última instancia, una cura. Los científicos están utilizando diversos métodos, como la bioinformática y la informática, para identificar genes y proteínas que puedan estar implicados en la enfermedad. En este estudio, se utilizaron estos métodos para identificar 20 genes de élite potencialmente implicados en la EH. Los investigadores también identificaron varias dianas terapéuticas prometedoras, incluyendo DRD2, PDE10A y CNR1. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de la EH y pueden conducir al desarrollo de nuevos tratamientos.

La investigación sobre la EH es esperanzadora y hay un progreso constante hacia la comprensión y el tratamiento de esta devastadora enfermedad. Los científicos están trabajando duro para encontrar una cura y, con un apoyo continuado, se espera que algún día se alcance este objetivo.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, neurodegenerativa, hereditaria, movimiento, cognición, comportamiento, corea, tratamiento, investigación, genes de élite, dianas terapéuticas.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder that affects movement, cognition and behaviour. It is characterised by uncontrollable chorea movements, difficulty speaking and swallowing, memory and thinking problems, and mood swings. HD progresses over time and usually results in death 15-20 years after diagnosis; treatment focuses on controlling symptoms. Medications can help relieve chorea movements, muscle stiffness and psychiatric problems. Physiotherapy and speech therapy may also be helpful. Research into HD is ongoing, with the goal of finding new therapies and, ultimately, a cure. Scientists are using various methods, such as bioinformatics and computer science, to identify genes and proteins that may be involved in the disease. In this study, these methods were used to identify 20 elite genes potentially implicated in HD. The researchers also identified several promising therapeutic targets, including DRD2, PDE10A and CNR1. These findings provide new insights into the molecular basis of HD and may lead to the development of new treatments.

HD research is encouraging and there is steady progress towards understanding and treating this devastating disease. Scientists are working hard to find a cure and, with continued support, it is hoped that one day this goal will be achieved.

Keywords: Huntington's disease, neurodegenerative, inherited, movement, cognition, behavior, chorea, treatment, research, elite genes, therapeutic targets.

CAPÍTULO I

MARCO TEORICO

1.1 Antecedentes Investigativos

1.1.1 Justificación

Las enfermedades neurodegenerativas son un campo de investigación muy amplio y de gran relevancia en la biotecnología, mediante esta se permite explorar alternativas para mitigar el impacto que ocasiona la enfermedad en los pacientes **(Núñez Villegas, 2022).** La Enfermedad de Huntington (EH) se destaca a nivel global como una problemática neurodegenerativa urgente, dada su naturaleza hereditaria y las manifestaciones genéticas asociadas, particularmente en el gen IT15 situado en el cromosoma 4 **(Tabrizi et al., 2020).**

Los signos de la EH se presentan en pacientes que tienen entre 35 y 45 años, aunque en años recientes se han identificados casos en edades más tempranas, incluso existen casos que se han presentado a partir de los 10 años o antes. A nivel mundial se presenta aproximadamente entre de 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes, en el 80% de los casos la repetición de tripletes es por herencia paterna **(Perez-González et al., 2019).** Se estima que en la población del Ecuador existen aproximadamente más de 1,500 casos de la EH **(Pavón-Realpe et al., 2014).**

Es relevante destacar que esta enfermedad suele confundirse con otras afecciones, tales como Parkinson y Alzheimer, debido a las similitudes que presentan en su sintomatología **(Patil et al., 2021).** En la actualidad, no se ha logrado evidenciar el desarrollo de terapias efectivas que permitan tratarla de forma eficiente; se investigan soluciones que se implementan con mayor rapidez basándose en diferentes enfoques, como por ejemplo el diseño de fármacos asistidos por computadora (DIFAC) **(Martínez-Campos et al., 2019).** En este enfoque se identifican compuestos a partir de bases de datos de interacciones, tales como proteína-ligando, con el propósito de buscar una estructura energéticamente eficaz para el desarrollo de nuevos medicamentos **(Abata Cuaycal, 2021).**

La presente investigación se enfoca en la conformación de una Quimioteca donde se identifiquen estructuras con posible potencial farmacológico y que se puedan utilizar para el tratamiento de la EH. Esto permite mejorar el análisis de biomoléculas y evaluar su potencial farmacológico el fin de desarrollar nuevos fármacos enfocados en la EH, puesto que hasta el momento no se dispone de un fármaco eficaz que pueda reducir completamente los síntomas de la enfermedad en los pacientes.

1.1.2 Enfermedades Neurodegenerativas

1.1.2.1 Investigaciones de enfermedades Neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son afecciones que tienen un impacto directo en la esperanza de vida de los pacientes. Se estima que se han producido avances significativos, pero aún existen lagunas en el conocimiento de los mecanismos biológicos y ambientales específicos que pueden causar estas enfermedades, lo que convierte a este problema en una de las causas de muerte más relevantes a nivel mundial **(Ortega-Martínez, 2024a).**

La neurodegeneración se refiere al proceso gradual de pérdida estructural y funcional del sistema nervioso causada por la muerte celular, el deterioro de la regeneración axonal y la desmielinización, lo que conduce a generar déficit neuronal que puede ocurrir junto o por separado y causar el mismo daño en una persona que padece estas enfermedades **(Clerigué Louzado & Martín-Cámara, 2023).**
Conforme avanza la enfermedad, se provoca disfunciones cerebrales como la pérdida reducida o completa de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas, con la consiguiente pérdida temporal o permanente de varias funciones corporales, como la sinapsis, el movimiento, la memoria, el habla, la respiración y la función cardiaca, como se observa en la **Figura 1**, donde se pueden visualizar las zonas o regiones del cerebro en donde se desarrollan las enfermedades neurodegenerativas. **(Hussain et al., 2018).**

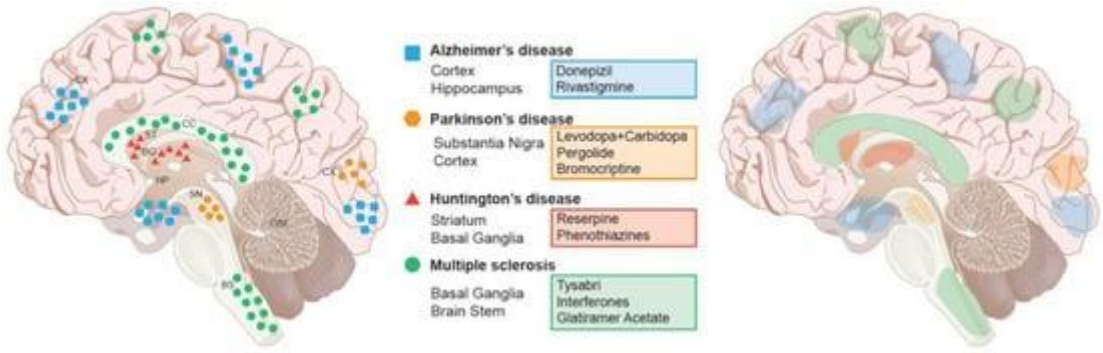


Figura 1. Principales zonas de desarrollo de enfermedades neurológicas

Nota: Principales enfermedades neurodegenerativas, sus regiones asociadas e intervenciones terapéuticas actuales. Cerebro izquierdo: los trastornos cerebrales se muestran en colores y en áreas representativas del cerebro. Cerebro derecho: tratamientos farmacológicos actuales y sus áreas de actividad dentro del cerebro. Adaptado de **Hussain et al. (2018).**

1.1.2.2 Enfermedad de Huntington.

La EH es un trastorno neurodegenerativo progresivo autosómico dominante con síntomas como corea (movimientos involuntarios repetitivos, cortos e irregulares), distonía, trastornos de la coordinación, deterioro cognitivo y dificultades de comportamiento que suelen aparecer en la mediana edad. **(Sánchez-Rojas et al., 2021).**

Esta provoca el deterioro y degeneración de las neuronas en ciertas áreas del cerebro, este trastorno se debe a la replicación excesiva de una parte del ADN, es decir un aumento en el número de repeticiones del triplete CAG en el exón 1 del gen IT-15 o HTT (OMIM: 613004) **(Pavón-Realpe et al., 2014).**

La región poli-glutamato codificada por las triples repeticiones CAG de la huntingtina **Figura 2**, cuando se expande, conduce a la formación de agregados proteicos en el citoplasma que interfieren con la unión normal de la proteína a los neurotransmisores y activan la vía de señalización de las caspasas a nivel mitocondrial **(Abata Cuaycal, 2021).**

Así, los alelos con más de 40 repeticiones y penetrancia completa, pueden desarrollar la enfermedad entre la tercera y cuarta década de vida, con una esperanza de vida de 10 a 15 años tras el diagnóstico, estos cambios en el gen provocan la contracción y muerte neuronal por diversos mecanismos, estos cambios neuropatológicos son selectivos, con una marcada pérdida celular y atrofia en el cuerpo estriado y el putamen **(Cubiles Troya, 2021).** Inicialmente la enfermedad afecta a las neuronas de los ganglios basales, luego se extiende a la materia blanca, la corteza cerebral y el hipotálamo, los síntomas de la enfermedad empeoran a medida que esta progresa **(Rodríguez-Agudelo et al., 2022).**

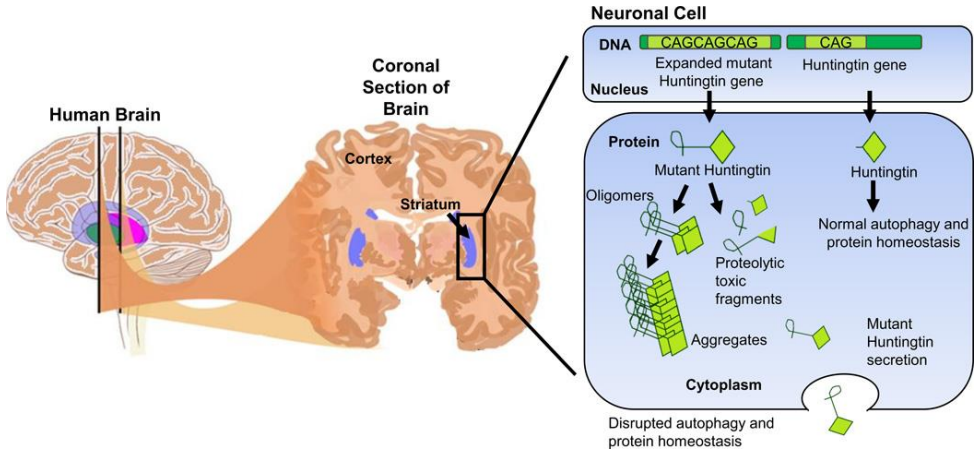


Figura 2. Representación esquemática del cerebro destacando el cuerpo estriado y la patología de la EH en una célula neuronal.

Nota: En las células neuronales afectadas, el gen HTT mutante con un tracto de trinucleótido CAG expandido se transcribe y traduce a la proteína HTT mutante (mHTT). La proteína mHTT no se pliega

correctamente y forma agregados y fragmentos que no pueden eliminarse adecuadamente de la célula y, como resultado, se cree que causa ciertos fenotipos de enfermedades. Adaptado de **Zhang et al.(2016).**

1.1.2.3 Estructura del gen HTT

El gen IT-15, ubicado en el cromosoma 4 (4p16.3), codifica la proteína neuronal huntingtina, que transporta electrones a nivel mitocondrial y participa en funciones de protección y neurotransmisión **(Cubas Montecino, 2021).** El gen HTT del cromosoma 4 codifica la proteína huntingtina, esencial para el funcionamiento normal de las células nerviosas **(Páramo-Rodríguez et al., 2023).** Su estructura consta de un promotor que regula la actividad/expresión, es decir, controla cuándo y cuánta proteína se produce; secuencias de ADN que se unen a proteínas llamadas factores de transcripción, que ayudan a iniciar la transcripción del gen y la síntesis de ARN mensajero (ARNm); la región codificante donde se encuentra la secuencia de nucleótidos que codifica la huntingtina; las repeticiones CAG (secuencia de nucleótidos citosina, adenina, guanina) y las secuencias intrónicas, que son tramos de ADN no codificante eliminados durante el procesamiento del ARNpre-m, las repeticiones CAG tienden a expandirse más allá de cierto límite, dando lugar a una forma anormal de huntingtina que causa la enfermedad de Huntington **(Aguareles Gorines, 2021).**

1.1.2.4 Expresión de la proteína Huntingtina

La expresión de Huntingtina está regulada por la transcripción nuclear y la traducción del gen HTT, que inicia la transcripción del ADN en ARN mensajero (ARNm) bajo la influencia de la ARN polimerasa II y otros factores de transcripción, el ARNm recién sintetizado contiene la información genética necesaria para producir la proteína Huntingtina, después de la producción, el ARNm se transporta desde el núcleo a los ribosomas en el citoplasma, allí, el ARNm se une a los ribosomas, los orgánulos responsables de traducir el ARNm en proteínas **(Febles Casquero, 2022).** Durante la traducción, la secuencia de nucleótidos del ARNm se lee en grupos de tres nucleótidos, llamados codones, que corresponden a aminoácidos en la secuencia de las proteínas **(Rosales-Reynoso et al., 2016).**

La secuencia de aminoácidos determinada por el codón del ARNm determina la estructura tridimensional de la huntingtina, sin embargo, en la enfermedad de Huntington, las mutaciones en el

gen HTT provocan expansiones anormales de las repeticiones CAG en el ARNm, esto da como resultado la traducción de formas mutantes de la huntingtina, alterando su estructura y función **(Muñoz-Cobo Belart, 2017).** La expansión de la repetición CAG conduce a la expresión de la huntingtina mutante, que genera la acumulación de agregados tóxicos en las células nerviosas y contribuye con las características neurodegenerativas de la enfermedad de Huntington. Por tanto, la expresión anormal de la huntingtina es un factor clave en la aparición y progresión de la enfermedad **(Tortajada Pérez, 2020).**

1.1.2.5 Toxicidad de la huntingtina mutada

La toxicidad de la huntingtina mutada es un aspecto central en la patogénesis de la EH. Cuando la proteína huntingtina está mutada debido a la expansión anormal de las repeticiones CAG en el gen HTT, adquiere una estructura alterada que la hace propensa a formar agregados tóxicos dentro de las células nerviosas, estos agregados, conocidos como inclusiones citoplasmáticas, interfieren con múltiples procesos celulares esenciales, lo que conduce a la disfunción neuronal y, eventualmente, a la muerte celular **(Martín Solana, 2020).**

Los agregados de huntingtina mutada afectan negativamente a numerosos aspectos de la función celular, incluido el transporte intracelular, la señalización celular, la función mitocondrial y la homeostasis del calcio, esta disfunción celular resulta en estrés oxidativo, activación de vías de señalización celular pro-apoptóticas y alteraciones en la plasticidad sináptica, contribuyendo así a la neurodegeneración característica de la EH **(Álvarez Pérez, 2023).**

1.1.2.6 Mecanismo de neurodegeneración

La neurodegeneración en la enfermedad de Huntington implica una compleja serie de procesos celulares y moleculares que contribuyen a la pérdida progresiva de células nerviosas en el cerebro **(Simón Vicente, 2023).** Uno de los principales mecanismos implicados es la toxicidad de la huntingtina mutada, que provoca la formación de agregados tóxicos dentro de las células nerviosas, estos agregados interfieren con múltiples funciones celulares, como el transporte intracelular, la señalización celular y la función mitocondrial, lo que eventualmente conduce a la disfunción y muerte celular **(Sánchez et al., 2019).**

Otro mecanismo clave es la excitotoxicidad, que se produce cuando hay una sobreexcitación de los receptores de glutamato en las células nerviosas, la excitotoxicidad conduce a un aumento en el calcio intracelular, desencadenando una cascada de eventos que resultan en daño celular y muerte neuronal, en la enfermedad de Huntington, la excitotoxicidad puede ser exacerbada por la disminución de la regulación del glutamato y la pérdida de neuronas inhibidoras que normalmente controlan la actividad neuronal **(Ángeles López, 2023).**

1.1.3 Diagnóstico de Huntington

En las etapas sintomáticas tempranas de la EH, el cerebro puede estar libre de neurodegeneración, sin embargo, con la evidente disfunción neuronal se identifica al paciente que padece de esta enfermedad incluso en individuos asintomáticos, la naturaleza de esta enfermedad permite que el diagnostico sea rápido incluso en etapas anteriores a aquellas en las que el paciente presente síntomas **Figura 3**, esto representa una ventaja crucial, debido a que la terapia puede comenzar antes de que ocurra una perdida neuronal importante, momento en el cual es mucho más difícil frenar o pausar esta progresión, haciendo que sea imposible corregir estos déficits **(Ortega-Martínez, 2024b).**

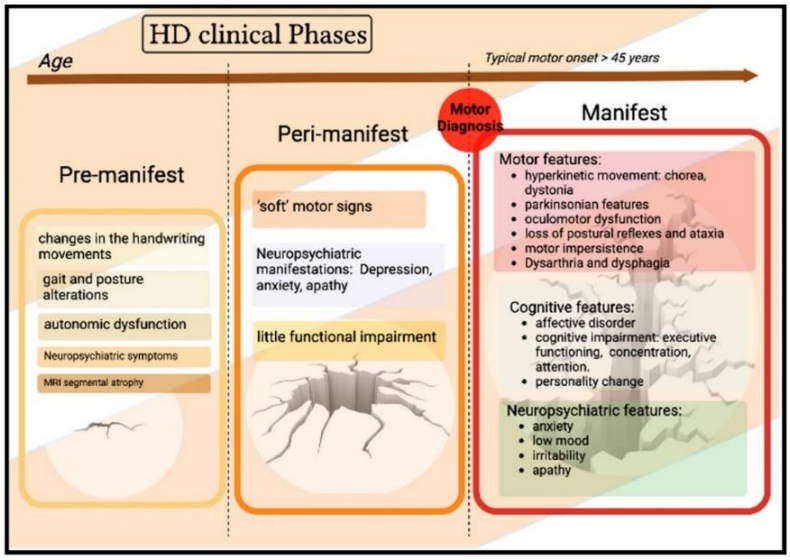


Figura 3. Fases Clínicas de la Enfermedad de Huntington

Nota: Principales signos que presenta un paciente con EH. Adaptado de **Morena et al. (2023)**

El diagnóstico de la EH se puede basar en el análisis de datos clínicos específicos y en la observación de una herencia autosómica dominante vertical **(Stoker et al., 2021).** Para confirmar el diagnóstico, se utilizan pruebas de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), las cuales ayudan a identificar ciertas zonas de alteración, como se puede observar en la **Figura 4**,aquí se evidencia ventrículos agrandados y atrofia del tejido nervioso cerebral y ganglios basales **(Dong & Cong, 2021).** Posteriormente, se realiza una confirmación molecular que demuestran la expansión patológica del triplete CAG (Citosina, Adenina, Guanina) en el gen IT15. Aunque estos diagnósticos suelen ser efectivos, existe un pequeño porcentaje de pacientes (1% - 7%) conocidos como "Huntington disease-like", debido que al ser diagnosticados clínicamente con EH no presentan mutaciones del gen (Morales Montero & Vásquez Cerdas, 2020)**.**

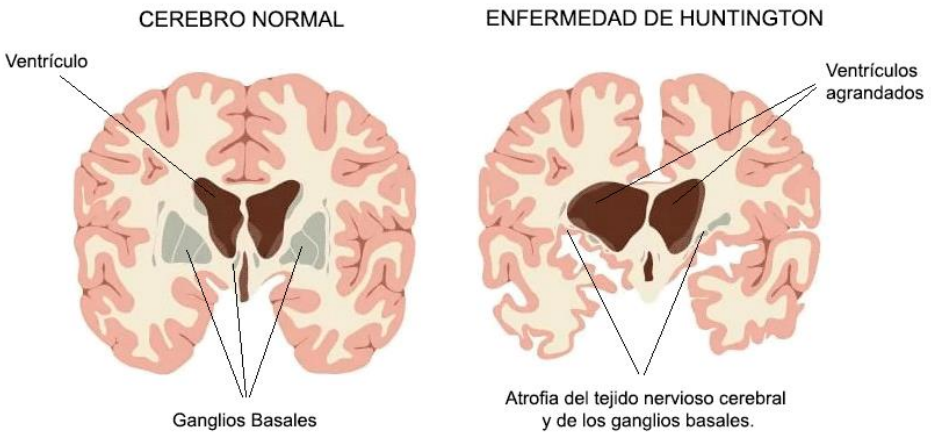


Figura 4. Visualización entre un cerebro normal y un cerebro que tiene la enfermedad de Huntington.

Nota: Adaptado de **Rojas (2020)**

1.1.3.1 Déficit de tratamientos contra el Huntington

Las terapias más utilizadas incluyen depletores de monoaminas, antipsicóticos, antidepresivos y tranquilizantes, sin embargo, estos medicamentos no logran prevenir las disfunciones psicóticas, cognitivas y conductuales asociadas con la EH, además, su uso prolongado está limitado por efectos adversos a largo plazo, los medicamentos a base de hierbas representan una alternativa factible y han demostrado una eficacia terapéutica considerable, asimismo, su perfil de seguridad es superior en términos de reacciones adversas, sin embargo, debido a la limitada solubilidad y permeabilidad del fármaco para llegar al sitio deseado, los medicamentos a base de hierbas aún no han alcanzado la etapa de investigación clínica **(Vishwas et al., 2021).**

1.1.3.2 Nuevas alternativas para tratar el Huntington.

En la búsqueda de alternativas a los fármacos convencionales, se investiga la posibilidad de desarrollar nuevos medicamentos con propiedades mejoradas y menos efectos secundarios para los pacientes y sus familias **(Morrison et al., 2021).** Para lograrlo, se analizan diversas proteínas con estructuras únicas y eficientes que podrían desempeñar un papel clave en el diseño de prototipos de fármacos nuevos y más efectivos para el tratamiento de enfermedades como la EH **(Maiuri et al., 2021).**

En investigaciones previas, se han analizado proteínas como VMAT2 y MAOA, donde se han evaluado aspectos como supervivencia, toxicidad y estructura. Con base en estos resultados, se ha buscado

ligandos que generen acoplamientos favorables con estas proteínas, con el fin de desarrollar nuevos fármacos contra la enfermedad **(Leal Cruz, 2021).**

1.1.4 Bioinformática en el descubrimiento de fármacos

La bioinformática es una ciencia emergente cuyo enfoque es brindar nuevas metodologías y herramientas para el tratamiento de enfermedades, mejorando la eficiencia y los resultados en tareas como el desarrollo de nuevos fármacos **(Castello, 2022).**

La creación de una Quimioteca **Figura 5**, que se las conoce como colecciones de compuestos que se obtienen mediante múltiples síntesis simultáneas y tienen como principal característica la capacidad de contener todas las combinaciones posibles de compuestos de una misma clase, posibilitando la identificación de agonistas y antagonistas de receptores opioides, además, permite el estudio de la interacción ligando-proteína, así como el de las interacciones antígeno-anticuerpo, y más recientemente la identificación de agentes antibacterianos **(Trujillo-Del Río et al., 2022).**

La predicción del acoplamiento molecular es un enfoque mediante el cual se busca modelar la unión entre dos moléculas, la técnica ha sido muy útil en la química farmacéutica y en el descubrimiento de nuevos fármacos, debido a que permite comprender las fuerzas de interacción involucradas en el reconocimiento molecular. En los últimos 20 años, se ha mejorado mucho esta técnica, lo que ha llevado a resultados precisos en la predicción de complejos proteína-ligando favorables **(Prieto-Martínez et al., 2019).**

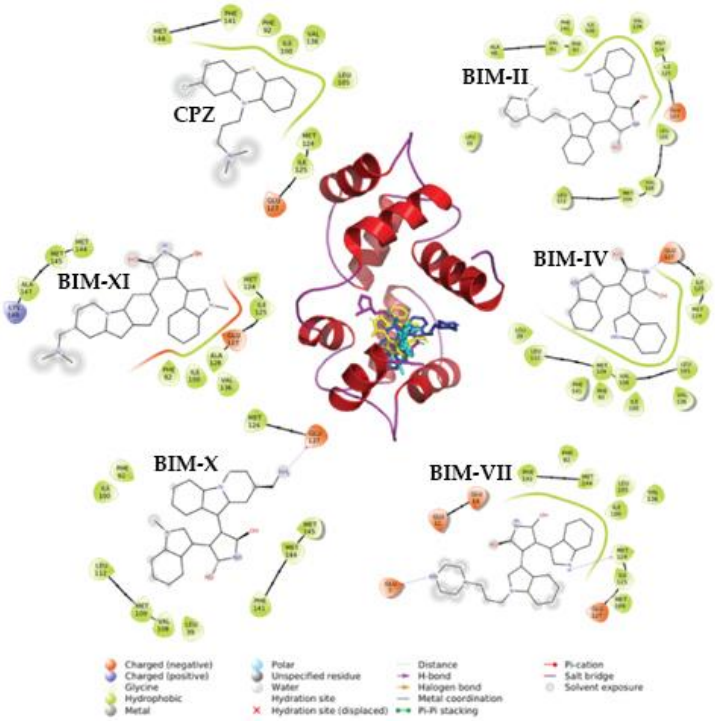


Figura 5. Ejemplo de varios acoplamientos estructurales de proteína-ligando.

Nota: Acoplamientos de proteína-ligando. Adaptado de **Sosa-Peinado et al. (2022)**

1.1.4.1 Dinámica Molecular

La dinámica molecular es una técnica computacional empleada en química y biología para analizar el comportamiento y las propiedades de sistemas moleculares a nivel atómico o molecular. Esta técnica se basa en la simulación de la evolución temporal de un sistema, donde se rastrean las trayectorias de las partículas y se calculan las interacciones entre ellas **(Meléndez Bottia, 2021).**

La simulación de la dinámica molecular proporciona información detallada sobre la estructura, las propiedades termodinámicas y el comportamiento dinámico de los sistemas moleculares **(Infante, 2023).** Con ello se puede estudiar procesos de reacción, cambios conformacionales, propiedades de transporte, estabilidad de proteínas, interacciones de fármacos y otros fenómenos relevantes en química y biología, Además, ofrece una visión a nivel atómico de los procesos moleculares, lo cual resulta útil en el diseño y desarrollo de nuevos materiales, medicamentos y tecnologías **(Nascimento, 2021).**

En la dinámica molecular, se utilizan algoritmos y modelos matemáticos para evaluar diferentes posiciones y orientaciones del ligando en el sitio de unión de la macromolécula, se tienen en cuenta las interacciones químicas, como enlaces de hidrógeno, fuerzas electrostáticas y otras interacciones no

covalentes, para predecir la afinidad y estabilidad de la unión entre el ligando y la macromolécula **(Torres et al., 2019).**

Esta técnica se aplica en el diseño de fármacos y en la investigación de interacciones moleculares específicas permitiendo identificar y optimizar compuestos químicos que presenten una alta afinidad y selectividad hacia una macromolécula objetivo **(Stanzione et al., 2021).**

1.1.4.2 Docking Molecular

El Docking molecular se presenta como una técnica avanzada en química computacional que permite predecir cómo un ligando (**Figura 7**) se une a un sitio específico de otra molécula de mayor tamaño, denominada receptor (**Figura 6**), este proceso facilita la comprensión de las interacciones moleculares que ocurren en organismos vivos y es especialmente relevante para el Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DIFAC).

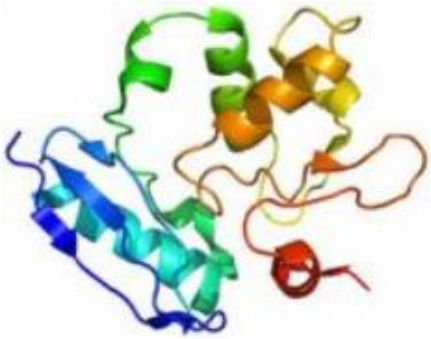


Figura 6. Estructura tridimensional de una proteína.

Fuente: **(Pal et al., 2009)**

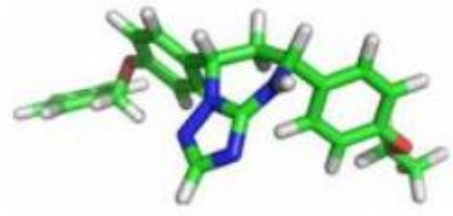


Figura 7. Estructura tridimensional de un ligando

Nota: Adaptado de **Behjati Rad et al. (2019)**

Los modelos tridimensionales empleados en este proceso se encuentran en bases de datos científicas como PubMed, PubChem y DrugBank. Los receptores y ligandos que se encuentran almacenados en

estas bases de datos han sido generados mediante técnicas avanzadas, como cristalografía de rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN) y modelización computacional **(Štekláč et al., 2021).**

En el proceso de búsqueda, se han empleado algoritmos y métodos de puntuación para evaluar la complementariedad entre las superficies de los ligandos y los receptores, así como la energía de unión estimada entre ellos. Estas puntuaciones permiten identificar las configuraciones de unión más favorables y predecir la fuerza y la naturaleza de la interacción entre el ligando y el receptor **Figura 8**, **(Vaithilingam et al., 2021).**

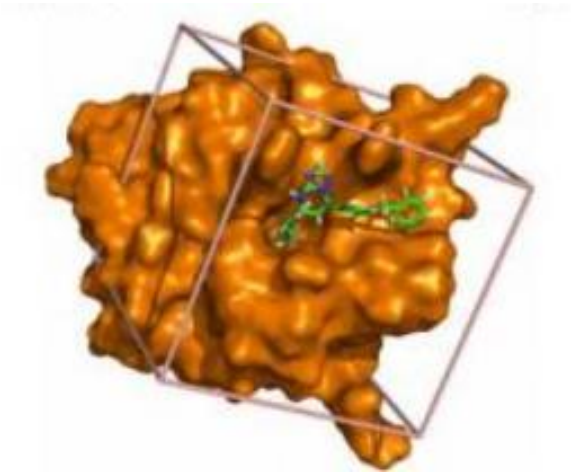


Figura 8. Vista de un GridBox (Sitio en donde se realiza el Docking molecular)

Nota: El cuadrado que rodea la imagen conocida como GridBox es la zona en donde se realizara el Docking molecular, para esto es necesario conocer los aminoácidos que conformaran este sitio de unión. Adaptado de **Li (2021)**

El Docking molecular tiene aplicación significativa en la investigación farmacéutica, se la utiliza para identificar compuestos candidatos con potencial terapéutico (drugabilidad), optimizar la actividad de fármacos existentes y comprender los mecanismos de acción de las moléculas bioactivas, **Figura 9**. Además, el DM constituye una herramienta invaluable en el diseño de fármacos de precisión, permitiendo a los investigadores diseñar moléculas con propiedades específicas para dirigirse a objetivos moleculares determinados, como en el tratamiento de enfermedades complejas, como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas **(El-hoshoudy, 2020).**

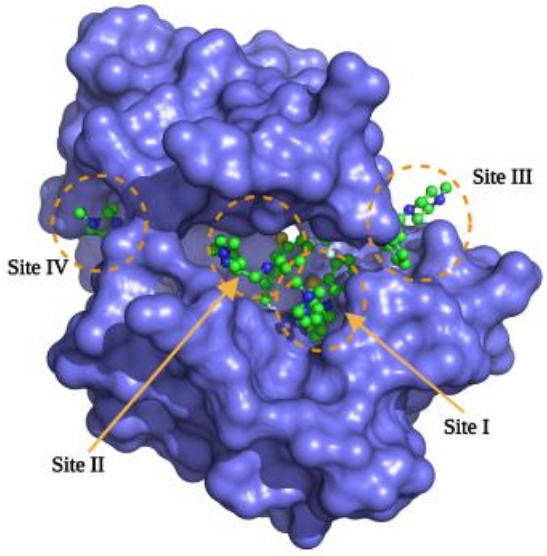


Figura 9. Diferentes sitios de unión de ligandos a una macromolécula

Nota: Adaptado de **Truman et al. (2009)**

1.1.4.3 Tipos de Docking: Rígido

Es un método computacional utilizado en el diseño de fármacos que permite modelar la forma cómo las moléculas interactúan sin permitir cambios conformacionales durante su unión. Esta técnica reduce la complejidad del proceso y facilita el cribado con grandes bibliotecas de compuestos químicos **Figura 10 (Ibarra Vega, 2023).**



Figura 10. Modelo Cerradura-Llave de acoplamiento molecular rígido

Nota: La figura muestra modelo llave (receptor) y candado (receptor), en donde se refiere a un acoplamiento rígido de receptores y ligandos para localizar la orientación correcta de la llave para así poder abrir la cerradura. Adaptado de **Boggula et al. (2023)**

Esta es una herramienta valiosa cuyo principal objetivo es encontrar candidatos a fármacos (Diana Terapéutica). Su funcionalidad radica en su utilidad en las etapas iniciales del descubrimiento de fármacos, donde se requiere un cribado rápido y eficiente de compuestos **(Abril Alfaro, 2021).**

1.1.4.4 Energía libre de Gibbs y Sitio de unión.

La energía libre de Gibbs, representada por "ΔG", es una medida termodinámica que indica si una reacción química es espontánea o no a temperatura y presión constantes. En el contexto del sitio de unión entre una proteína y un ligando, la energía libre de Gibbs es fundamental para comprender la estabilidad y la afinidad de la interacción entre ambos **(Bravo Villegas, 2020).**

Cuando un ligando se une al sitio de unión de una proteína, pueden producirse cambios en la energía libre de Gibbs. Si la energía libre de Gibbs es negativa ($\Delta G < 0$), esto indica que la unión del ligando al sitio de la proteína es termodinámicamente favorable y que la interacción es espontánea, esto sugiere una alta afinidad entre la proteína y el ligando, ya que la unión libera energía en el sistema **(Cáceres López, 2020).**

Por el contrario, si la energía libre de Gibbs es positiva ($\Delta G > 0$), esto indica que la unión del ligando al sitio de la proteína es termodinámicamente desfavorable y que la interacción no es espontánea. Esto implica que se requiere un aporte de energía externa para que la unión ocurra, lo que puede indicar una baja afinidad entre la proteína y el ligando **(Calderón et al., 2020).**

El sitio o motivo de unión entre una proteína y un ligando se refiere a la región específica de la proteína donde el ligando se une o se acopla, **Figura 11**. El sitio de unión, bolsillo o pocket, suele ser una cavidad o superficie en la estructura tridimensional de la proteína con propiedades químicas y físicas complementarias al ligando, es crucial para determinar la especificidad y la afinidad de la interacción entre la proteína y su ligando **(Duván Esteban, 2022).**

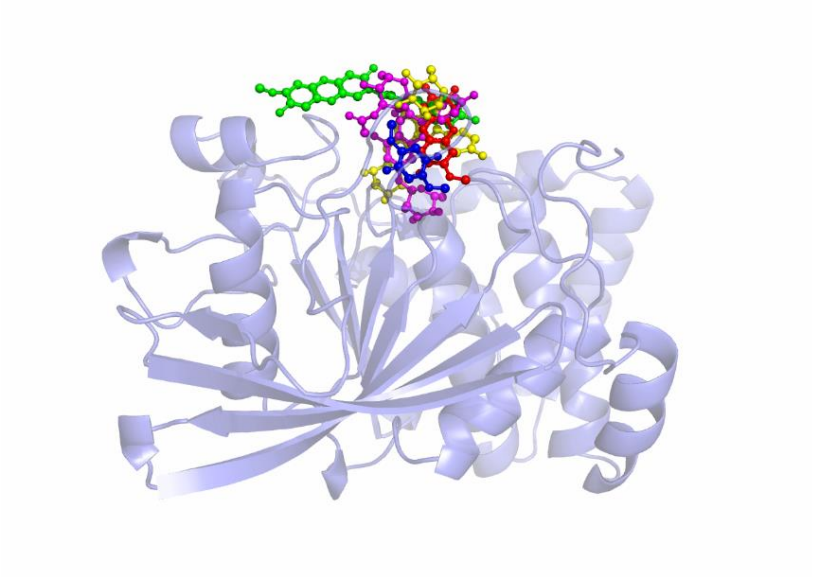


Figura 11. Acoplamiento de diferentes ligandos en un solo sitio de unión de la proteína.

Nota: Adaptado de **Rabal Gracia (2006)**

La unión entre la proteína y el ligando en el sitio de unión es un proceso altamente específico y selectivo, que implican interacciones moleculares tales como enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, enlaces de Van der Waals y fuerzas de dispersión. La complementariedad entre las características estructurales y químicas del sitio de unión y las del ligando es determinante para la formación del complejo proteína-ligando **(Forti, 2011).**

La estructura tridimensional del sitio de unión y las interacciones moleculares que ocurren en él son de gran importancia en el diseño de fármacos y en la comprensión de la actividad biológica de los compuestos químicos. Identificar y caracterizar el sitio de unión permite a los investigadores diseñar moléculas que se unan selectivamente a la proteína objetivo, lo que puede conducir al desarrollo de fármacos más eficaces y específicos para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos **(Romero Salamanca & Castañeda Castellanos, 2019).**

1.1.4.6 Diseño de Fármacos Asistido por Computador (DIFAC)

El DIFAC es una disciplina que combina herramientas computacionales y técnicas de modelado para facilitar el descubrimiento y diseño de nuevos medicamentos **(Menéndez, 2018).** Su objetivo es utilizar algoritmos y herramientas computacionales para predecir y optimizar la interacción entre fármacos y receptores objetivo, dentro del desarrollo de compuestos terapéuticos personalizados **(Prieto-Martínez et al., 2019).**

El DIFAC involucra etapas, como el análisis de la estructura tridimensional de la molécula objetivo, el modelado molecular y la simulación computacional de esa interacción **(Prieto-Martínez & Medina-Franco, 2019).** Estos enfoques permiten identificar y mejorar la unión entre los elementos de estudio, considerando factores como la afinidad, la selectividad y la estabilidad de la unión **(Lara Muñoz et al., 2022).**

La aplicación del DIFAC puede agilitar el proceso de descubrimiento de fármacos al reducir la necesidad de síntesis y pruebas experimentales, lo que a su vez disminuye los costos y los tiempos de desarrollo. Además, el DIFAC puede contribuir a mejorar la comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos y predecir su eficacia y seguridad antes de su producción y ensayos clínicos **(Ramirez Reyes, 2019).**

1. Objetivo General

Proponer una Quimioteca de compuestos relacionados estructuralmente diseñados para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

2. Objetivos específicos

Buscar dianas terapéuticas para la enfermedad de Huntington que posean fármacos identificados para su tratamiento.

Evaluar la interacción en la diana de los ligandos identificados que actúen como un prototipo inicial contra el Huntington.

Proponer una selección de compuestos que conformen una quimioteca destinada a la posible síntesis de fármacos para tratar la enfermedad.

CAPITULO II

2.1 Materiales

El presente trabajo de titulación se realizado con un enfoque experimental "*in silico"*, se llevó a cabo en las instalaciones de la Facultad de Ciencias e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato. En la Tabla 1 se detallan los recursos bioinformáticos empleados, así mismo, en la Tabla 2 se especifican los equipos que se utilizaron para el desarrollo y ejecución del proyecto de investigación.

Tabla 1.

Recursos Bioinformáticos

Recursos	Enlaces
PUBMED	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Mala Cards	http://www.malacards.org
Harmonizome	https://maayanlab.cloud/Harmonizome/)
OMIM	https://www.omim.org/
Drugbank	https://go.drugbank.com/
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
Cytoscape	https://cytoscape.org/
Protein Data Bank	https://www.rcsb.org/
UCSF Chimera	https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html
AutoDock Tools	https://autodock.scripps.edu/
AutoDock Vina	https://vina.scripps.edu/
MarvinSketch	https://chemaxon.com/marvin
ChemAxon	https://chemaxon.com/
pkCSM	https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/
SwissADME	http://www.swissadme.ch/

Tabla 2.
Equipo

Recursos	Cantidad
Computadora Portátil	1
Router para Internet	1

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Metodología

2.1 Buscar dianas terapéuticas para la enfermedad de Huntington e identificar fármacos asociados a ellas.

En la presente investigación, se empleó una búsqueda sobre las bases moleculares y alteraciones bioquímicas vinculadas con la enfermedad de Huntington. Este análisis se efectuó utilizando bases de datos como MalaCards, Harmonizome, OMIM, Pubmed y Pubchem, con la finalidad de recopilar información sobre los genes y fármacos relevantes en el tratamiento de dicha enfermedad.

2.1.1 Búsqueda de datos bibliográficos de la enfermedad de Huntington (EH)

2.1.1.1 Base de datos Pubmed y MalaCards

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para conocer los mecanismos moleculares, la forma en cómo actúa en el ser humano y posibles fármacos usados para tratar la EH, para lo cual se utilizó PUBMED (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) utilizando como criterios de selección "*Enfermedad de Huntintong*", "*Mecanismos moleculares de la Enfermedad*", "*Genes relacionados a la enfermedad*", *"Síntomas" y "Tratamientos"* **(Ramos Ninataype, 2023).**

Posteriormente, se identificaron dianas terapéuticas y fármacos relacionados con la enfermedad mediante el uso de bases de datos secundarias, se realizó una búsqueda en la base de datos MalaCards (http://www.malacards.org), de donde se obtuvieron datos sobre los genes asociados a la enfermedad de Huntington; se aplicaron los siguientes criterios de selección *"Genes", "Enfermedad Huntington"*, y se seleccionaron los genes que presenten una mayor puntuación tomado como referencia el *score* que es una métrica que presenta la base de datos **(Proaño et al., 2023).**

2.1.1.2 Base de datos Harmonizome

Se utilizó la base de datos Harmonizome (https://maayanlab.cloud/Harmonizome/), esta proporcionó una amplia gama de conjuntos de datos biológicos y genómicos. A través de esta plataforma se buscaron términos de interés biológico, se utilizaron los mismos criterios de selección y se escogió la opción "*Gene Set"*, con este proceso se obtuvo información detallada sobre expresión génica y genes relacionados con la enfermedad **(Wang et al., 2020).**

Harmonizome presentó herramientas para la generación de gráficos, lo que facilitó la comprensión de las relaciones entre diferentes términos biológicos, además, estos datos proporcionaron información sobre la expresión génica, las asociaciones y la función biológica de HTT **(Kropiwnicki et al., 2022).**

2.1.1.3 Base de datos OMIM

Se utilizó OMIM (https://www.omim.org/), una base de datos que almacena información sobre enfermedades hereditarias, síntomas clínicos y las pruebas genéticas que se realizan en pacientes y se publican para posteriores investigaciones, se analizaron todos los datos que correspondan y coincidan con la enfermedad de Huntington y que sean asociadas los genes involucrados en la misma, se aplicaron criterios de selección como "*Fenotipo*", "*Genética Molecular*" y "*Variantes*" para mostrar la información más relevante relacionada con la enfermedad **(Fields et al., 2021).**

2.1.1.4 Integración de las dianas terapéuticas con Cytoscape

Para la integración de datos, se utilizó Cytoscape (https://cytoscape.org/) para el diseño de redes biológicas, en donde con la ayuda del plugin GeneMania permitió ordenar los genes más representativos para la HE con la opción *"Homosapiens"*. Una vez que se analizó la información obtenida de las bases de datos mencionadas, se ordenaron y correlacionaron los genes más importantes (*score* y número de interacciones en los nodos mayor) que tienen influencia en la enfermedad las cuales va a ser las dianas terapéuticas, esta información se comparó con los datos bibliográficos lo que permite verificar la existencia de estas dianas terapéuticas de la enfermedad **(Modenutti & Gamarra, 2024).**

Con la diana terapéutica seleccionada se hizo una breve revisión de los tratamientos actuales, fármacos disponibles y estructuras químicas en desarrollo para implementarlas en un tratamiento. Con esta información se procedió a identificar y descargar estos ligandos que están contenidos en la base de datos PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) **(Silva et al., 2022).**

2.1.2 Validación de Dianas Terapéuticas en la Enfermedad de Huntington

La base de datos "Drugbank" (https://go.drugbank.com/) que es una base de datos en línea especializada en bioinformática y quimioinformática, nos permitió identificar la validez de las dianas terapéuticas y los fármacos utilizados en el tratamiento de la HE **(Ballester Badenes, 2021).**

Se utilizaron los criterios de selección "*Huntington disease*", "*Huntingtin*" y "*drugs*", para buscar los genes que tienen relación y presentan una mayor relevancia para la enfermedad, obteniendo así diversos fármacos y ligandos en fase de desarrollo y fase experimental, los mismos que se verificaron con los datos obtenidos en la bibliografía para seleccionar aquellas proteínas y ligandos utilizadas **(Menestrina & Recanatini, 2022).**

2.1.3 Obtención de estructuras moleculares de dianas terapéuticas y ligandos.

Una vez validadas las dianas y sus fármacos asociados, se procedió descargar los componentes estructurales que se destacaban como tratamiento del Huntington desde la base de datos PubChem y PUBMED donde se almacenan todas las estructuras de proteínas cristalizadas y obtenidas por diferentes métodos, en archivos descargables que contienen información detallada sobre la disposición de los átomos en la proteína, estas descargas fueron en 2D (Ligandos) y 3D (Proteinas) en un formato JSV, **(Lucas et al., 2021).**

Un paso importante que se dio en el análisis y antes de la descarga fue la validación de la calidad del cristal que usamos, para lo que se analizaron criterios de validación de las estructuras, tales como: "*Clashsocre*", gráfico Ramachandran y sus valores atípicos, análisis de Cadena Lateral, entre otros. Estos parámetros ayudaron a determinar la calidad de la estructura y seleccionar la más apropiada para un estudio más preciso **(Mora Poveda, 2023).**

Se llevó a cabo la preparación de las estructuras tridimensionales primero de las proteínas candidatas que se seleccionaron en el paso anterior, utilizando el software especializado en modelado molecular "UCSF Chimera" (https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html), con el propósito de realizar una limpieza eliminando todas las estructuras como aguas, hidrógenos y cadenas con menor índice de importancia que no formen parte de la proteína base, corregir posibles errores y optimizar su geometría **(Queiroz, 2023).**

Con las estructuras que se obtuvieron de los ligandos se usó el software Avogadro (https://avogadro.cc/) en donde se realizó una minimización de energía total del sistema, proporcionando una geometría optimizada del ligando en un campo de fuerza MMFF94. **(Vélez Huerta, 2018).** Asimismo, se verifica la compatibilidad de los ligandos identificados, para garantizar la simulación de su conformación mediante el uso de "AutoDockTools" (https://autodock.scripps.edu/) **(Sánchez Mustelier, 2023).**

2.2 Evaluar la interacción de los ligandos identificados sobre la diana terapéutica

2.2.1 Ejecución del Docking molecular (Acoplamiento Molecular)

El Docking molecular se presentaba como la técnica computacional por excelencia para anticipar la disposición de los ligandos dentro de las proteínas asociadas al HTT, con el fin de evaluar la afinidad de unión entre ellas **(Quispe Lipa, 2018).**

El acoplamiento molecular fue llevado a cabo mediante el uso del software AutodockTools (https://autodock.scripps.edu/). En primer lugar, se procedió a cargar la proteína, seguido por la adición de los hidrógenos polares y la eliminación de los hidrógenos no polares. Las cargas de Kollman fueron incorporadas y posteriormente el archivo fue guardado en formato pdbqt. De manera análoga, el ligando fue introducido en el software y se realizaron las mismas operaciones para eliminar los hidrógenos no polares y agregar la carga de Gasteiger. Finalmente, el ligando fue guardado en el mismo formato que la proteína.

Se utilizó "ActodocktTools" (https://autodock.scripps.edu/) con el propósito de calcular las dimensiones del Grid-Box, el cual facilitó la identificación de la región donde la relación proteína-ligando fue óptima **(Xue et al., 2022).** Mediante este procedimiento, se localizó el sitio de unión que está conformado por tres aminoácidos mismos que son de importancia primordial para llevar a cabo el Docking Molecular.

Posteriormente, se empleará un software avanzado de Docking Molecular, como "AutoDock Vina" (https://vina.scripps.edu/), para anclar los ligandos en los posibles sitios activos de las proteínas vinculadas con el Huntington **(Bezerra, 2023).** Se generaron múltiples conformaciones del complejo ligando-proteína, evaluando la energía de unión de cada una para determinar su estabilidad y afinidad de unión, seguidamente, se seleccionaron las estructuras con las mejores interacciones ligando-proteína, basándose en criterios como la energía de unión, la estabilidad y la afinidad de unión, y se interpretaron los resultados para identificar posibles sitios de unión y residuos clave involucrados en las interacciones **(Sánchez Mustelier, 2023).**

2.2.2 Análisis de las estructuras moleculares obtenidas mediante Dinámica Molecular.

El proceso de evaluación de las mejores estructuras para la conformación del fármaco se realizará mediante un análisis detallado de las diversas características moleculares relevantes.

Se llevó a cabo un análisis en el software "ChemAxon" (https://chemaxon.com/) y el plugin MarvinSketch (https://chemaxon.com/marvin)que es una base de datos que nos permitió analizar estas estructuras, porque cuentan con una interfaz fácil de usar y proporcionaron resultados precisos para comprender de mejor manera las características de estas moléculas, asimismo, se evaluó la estabilidad y la reactividad de las estructuras mediante cálculos de energía y simulaciones de dinámica molecular, proporcionando información crucial sobre su comportamiento en entornos biológicos **(Puentes Díaz, 2023).**

Se identificaron y priorizaron las estructuras más prometedoras en función de sus propiedades moleculares y su capacidad de interacción con las proteínas asociadas al Huntington, esta selección se realizó considerando la viabilidad química de los candidatos y su potencial terapéutico, lo que permitió enfocar la atención hacia compuestos con mayor probabilidad de éxito clínico **(Rojas Arévalo & Mena Ojitos, 2022).** En conjunto, este proceso sistemático de evaluación molecular proporcionó una base sólida para diseñar y optimizar nuevos fármacos para tratar la enfermedad de Huntington **(Rodríguez, 2023).**

2.3 Proponer una selección de compuestos que conformen una quimioteca destinada a la posible síntesis de fármacos para tratar la enfermedad.

2.3.1 Diseño de Isosteros Estructurales

La fase inicial en el desarrollo de isósteros de estructuras químicas implicaron la utilización de datos derivados del análisis de Docking y dinámica molecular lo que permitirá utilizar como base los principales ligandos y fármacos relacionados y probados sobre la enfermedad de Huntington **(Bravo Acuña, 2021).**

Con estos controles terapéuticos, se procedió a la predicción de isósteros en SwissADEM http://www.swissadme.ch/ , estas estructuras químicas se las relacionó con los compuestos conocidos que interactúan con dichos blancos, estos fueron compuestos que mantuvieron la misma disposición de átomos, pero difieran en la configuración de sus enlaces químicos, lo que pudo redundar en una mejora de la eficacia, selectividad o propiedades farmacocinéticas del compuesto original **(Arias Bordajandi, 2021).**

Posteriormente se utilizará "SwissADEM" http://www.swissadme.ch/ y "pkCSM" https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/ **(Cortés Sotres, 2021).** Estas herramientas permitirán simular la interacción entre los compuestos diseñados y los blancos terapéuticos identificados, así como predecir sus propiedades farmacocinéticas mediante la aplicación de un modelo ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad), con esto se podrá encontrar elementos necesarios para conformar una Quimioteca **(Sánchez Rojas, 2024b).**

2.3.2 Selección de compuestos y posterior conformación de la Quimioteca

Inicialmente se probarán las interacciones que generan los compuestos diseñados obre nuestros controles terapéuticos, basándose en su capacidad para modular los blancos terapéuticos identificados y su potencial para el desarrollo de fármacos, se filtrarán estos mediante criterios de selección , tales como la afinidad de unión (energía libre de Gibbs), la selectividad, la actividad biológica y la capacidad de penetración en la barrera hematoencefálica, para determinar la idoneidad de los compuestos **(Arias Quiroz, 2023).**

Una vez que se hayan seleccionado los compuestos candidatos, se llevarán a cabo pruebas *in silico* para evaluar su actividad y selectividad contra las proteínas relacionadas con la enfermedad de Huntington **(González Redondo, 2023).** Estas pruebas *in silico* implicarán el uso de herramientas de modelado y Docking molecular para simular la interacción entre los compuestos y las proteínas diana **(Galicia Cortés, 2022).**

Una vez concluidas las pruebas de afinidad y evaluación, se procederá a la conformación de la quimioteca final, seleccionando los compuestos más prometedores, esta propuesta será presentada en un documento compuesto por secciones, detallando exhaustivamente todas las características descritas previamente, con el objetivo de facilitar la visualización de los ligandos y fármacos con las mejores características, los que serán organizados en una tabla que incluirá todas las muestras pertinentes. Además, dicho archivo se presentará en diversos formatos para su utilización en investigaciones futuras, garantizando así su accesibilidad y versatilidad, la propuesta busca asegurar una adecuada diversidad estructural de compuestos para maximizar las posibilidades de identificar fármacos efectivos para tratar la enfermedad.

Capitulo III

Resultados y Discusión

3.1 Análisis y Discusión de los resultados

3.3.1 Análisis de búsqueda de Dianas Terapéuticas en la Enfermedad de Huntington.

Con la información descargada de las bases de datos se elaboró la **Tabla 3**, en donde se muestra genes relevantes asociados a la enfermedad como HAP1, BDNF, y PSEN1 que tienen roles cruciales en la progresión de la EH, HAP1 (Huntingtin-associated protein 1) interactúa directamente con la huntingtina y es esencial para el transporte intracelular y la función neuronal, BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) es vital para la supervivencia y el mantenimiento de las neuronas; la disminución de BDNF en la EH puede exacerbar la muerte neuronal, PSEN1 (Presenilin 1), una proteína implicada en la producción de péptidos beta-amiloides, también interactúa con las vías de señalización de la huntingtina, sugiriendo una posible conexión entre la EH y otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer **(Allen et al., 2013).**

Otros genes como GRIN2B, GSK3B, DRD2, CASP3, RCAN1, SIRT1, PDE10A, y ZDHHC17 también se han relacionado con la EH a través de diversas vías moleculares, GRIN2B, que codifica una subunidad del receptor NMDA, está involucrado en la excitotoxicidad mediada por glutamato, un proceso exacerbado en la EH, GSK3B (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) y SIRT1 (Sirtuin 1) que participan en la regulación de la neuroinflamación y la apoptosis, procesos que están desregulados en la EH, DRD2 (Dopamine Receptor D2) y PDE10A (Phosphodiesterase 10A) implicados en la neurotransmisión dopaminérgica, cuya alteración contribuye a los síntomas motores de la EH, ZDHHC17, una palmitoiltransferasa, afecta la localización y función de la huntingtina; RCAN1 y CASP3 están involucrados en la regulación del estrés oxidativo y la apoptosis, respectivamente, procesos fundamentales en la neurodegeneración observada en la EH **(Zeng et al., 2021).**

Los genes seleccionados representan las interacciones que representan la relación "genes-enfermedad", considerados criterios de selección clave al consultarse en la base de datos. Cada interacción se evaluó y recibió un puntaje llamado "score", que refleja el nivel de relevancia de cada gen en relación con la HE **(Bilbao Girona, 2019).**

Tabla 3.
Comparación de Genes representativos en la enfermedad de Huntintong a partir de bases de datos biológicas de bases humanas.

#	Genes	Descripción	DATABASE		
			MalaCards	OMIM	Harmonizome
1	HTT	Codifica la proteína huntingtina.	64,68	Si	4.55658
2	HAP1	Interactúa con la huntingtina y está involucrada en el transporte intracelular y la señalización.	22,18	Si	2.08637
3	BDNF	Factor neurotrófico que apoya la supervivencia y la diferenciación de neuronas.	38,44	Si	1.33257
4	PSEN1	Componentes de la γ-secretasa, una enzima involucrada en la proteólisis de proteínas	49,79	Si	1.5236

		de membrana, incluido el precursor amiloide.			
5	PSEN2	Componentes de la γ-secretasa, una enzima involucrada en la proteólisis de proteínas de membrana, incluido el precursor amiloide.	34,80	Si	1.5235
6	GRIN2B	Subunidad de los receptores NMDA, involucrados en la transmisión sináptica y la plasticidad	195,88	Si	1.38603
7	HTT-AS	ARN antisense que regula la expresión del gen HTT.	58,94	Si	2.88009
8	GSK3B	Quinasa involucrada en la regulación de	12,46	Si	1.04352

		múltiples procesos celulares.			
9	DRD2	Receptor de dopamina, importante en la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica.	25,53	Si	1.08196
10	CASP3	Enzimas cruciales en la ejecución de la apoptosis.	10,07	Si	1.02971
11	CASP6	Enzimas cruciales en la ejecución de la apoptosis.	16,09	Si	1.02971
12	RCAN1	Regula la actividad de la calcineurina, una fosfatasa implicada en la señalización celular.	25,37	Si	2.88009
13	SIRT1	Enzima involucrada en la regulación de la	28,15	Si	1.3657

		expresión génica y la respuesta al estrés.			
14	PDE10A	Enzima que degrada el cAMP y cGMP, regulando la señalización intracelular.	21,52	Si	1.41227
15	ZDHHC17	Palmitoiltransferasa que modifica proteínas, regulando su localización y función.	12,63	Si	1.4623

Tabla 4.

Genes Elite destacados para la investigación

#	Nombre Gen:	Score	Diana Terapéutica
1	DRD2	0.7466243434782089	Si
2	PDE10A	0.8800732386726442	Si
3	FMR1	0.7428841346123736	No
4	ATN1	0.7312906884786148	No
5	DMPK	0.8434721544858333	No
6	CALB1	0.8434684054599895	No
7	MTR	0.8521937334777834	No
8	CNR1	0.7719402932795777	Si
9	UCHL1	0.8215726628129155	No
10	OGG1	0.8741096239462444	Si

11	VPS13A	0.9050217386477891	Si
12	GRIK4	0.9060211272366994	No
13	HIP1	0.7805949600036359	Si
14	GDNF	0.7562745493469721	Si
15	IFT57	0.9013636443668495	No
16	ATXN7	0.8396609290283679	No
17	HTT	0.9125645724544754	Si
18	DRD2	0.8744615470012448	Si
19	HDCA	0.7546254275515454	Si
20	ADORA2	0.8951454575184547	Si

De entre los genes élite (Anexo 1), se seleccionaron los más representativos identificados en la **Tabla 3,** esta elección se basó en la inclusión de sus correspondientes alteraciones bioquímicas, las proteínas que albergan dichos genes y su participación en las bases de datos MalaCards, Harmonizome y OMIM. No obstante, según **Cancino & Rehbein, (2016)**, existen alteraciones bioquímicas que inciden en la aparición de la enfermedad, algunas de las cuales se encuentran en etapas tempranas de investigación (ensayos preclínicos), mientras que otras solo han sido abordadas en ensayos bibliográficos. Se realizó un análisis más detallado para filtrar e identificar qué genes son relevantes para el tratamiento de la EH **(Giralt Torroella, 2010).**

Una de las alteraciones bioquímicas identificadas es la regulación de la actividad transcripcional. Entre los genes que intervienen en esta alteración, destaca el gen TP53, que posee la capacidad de activar o inhibir la transcripción de muchos implicados en procesos celulares. Estos procesos incluyen la respuesta al estrés celular, la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la apoptosis **(Sánchez Bouza et al., 2022)**

Según los datos mostrados en la **Tabla 4**, se registraron 20 genes élite. Este proceso implicó el descarte de los genes que presentaron un rango inferior a 0.5 "SimiliratyScore" (valor numérico que indica la probabilidad de que un gen esté relacionado con una enfermedad específica) en las bases de datos Harmonizome y MalaCards. La exclusión de estos genes se justificó por la falta de evidencia experimental que los vincule con la EH en ambas bases de datos, debido a que su inclusión podría sesgar la búsqueda de dianas terapéuticas en una dirección incorrecta.

3.2 Análisis de Integración de Datos para la Representación de Interacciones Proteína-Proteína

El análisis de integración de datos permite representar interacciones genéticas entre diversas proteínas relevantes, con el uso del software Cytoscape, una herramienta utilizada en la visualización y análisis de redes biológicas. Este software asignó colores distintivos a los genes analizados: negro para aquellos genes ingresados directamente en el software, gris para los genes relacionados agregados mediante el plugin GeneMANIA y amarillo para los enlaces que representan las interacciones entre los nodos (genes) **(Giallongo et al., 2022).**

3.2.1 Regulación de la Actividad Transcripcional

La **Figura 12** muestra la interacción de genes implicados en la regulación transcripcional, representados como nodos y bordes, que denotan las interacciones entre ellos. Para filtrar los resultados obtenidos y destacar las dianas terapéuticas más prometedoras, se aplicó un score base de +0.6 GeneSimilarityScore, el que permite asegurar la relevancia biológica de las interacciones seleccionadas, debido a que este valor ayuda a filtrar las interacciones menos significativas, Según, **Jove Filgueiras, (2021)**, al centrarse

en interacciones más significativas se mejora la confiabilidad de los resultados obtenidos**.** Este proceso permitió la identificación de 28 nodos que son los más representativos, los mismos se muestran en la **Tablas 5** (16 nodos), **Tabla 6** (9 nodos) y **Tabla 7** (3 nodos). Estas incluyen el nombre del gen, el tipo de nodo y el puntaje de interacción entre los genes.

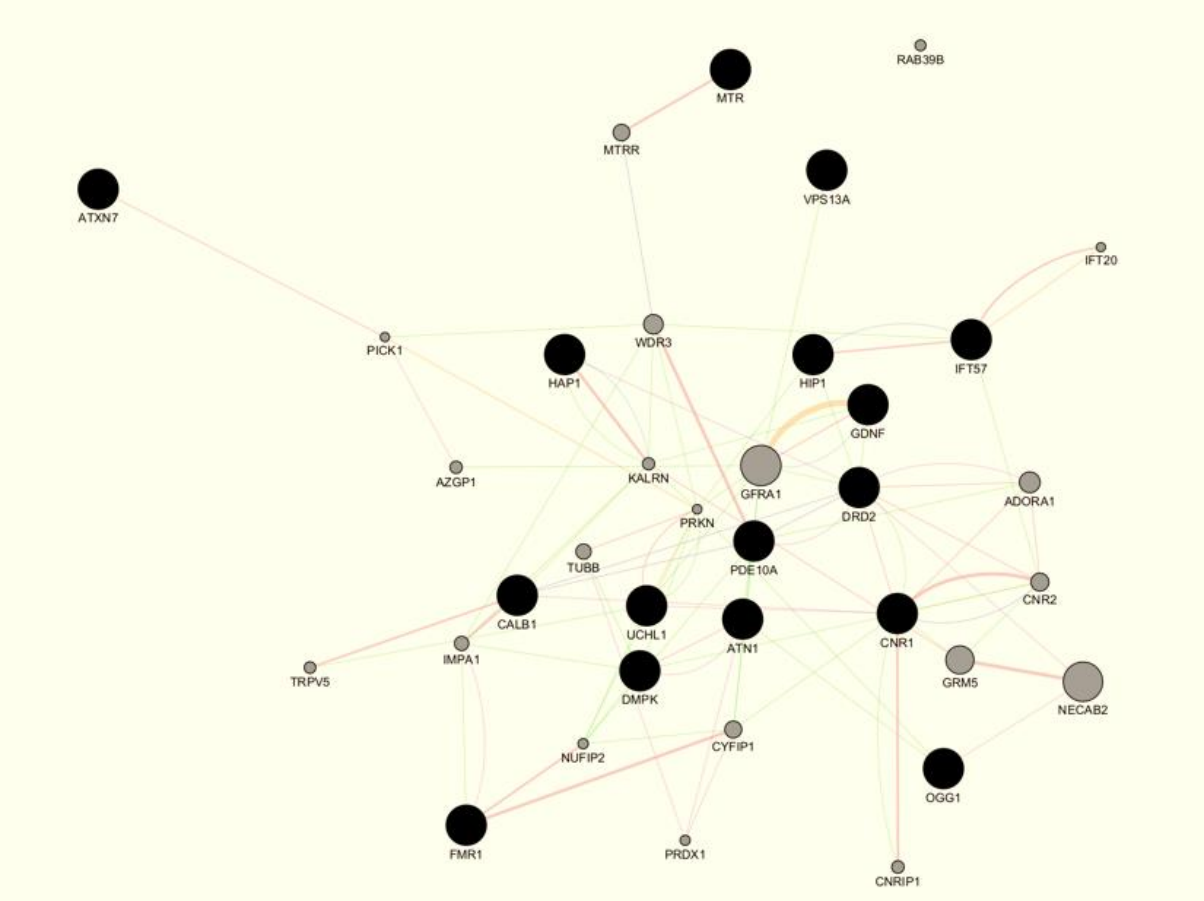


Figura 12. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos MalaCards.

Nota: Elaborado por el autor.

Tabla 5.
Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos MalaCards.

#	Nombre:	Nombre Gen:	Score	Node type
1	H__sapiens__1_-781947	DRD2	0.7466243434782089	Query
2	H__sapiens__1_-776825	PDE10A	0.8800732386726442	Query
3	H__sapiens__1_-775369	FMR1	0.7428841346123736	Query
4	H__sapiens__1_-776673	ATN1	0.7312906884786148	Query
5	H__sapiens__1_-775749	DMPK	0.8434721544858333	Query
6	H__sapiens__1_-775646	CALB1	0.8434684054599895	Query
7	H__sapiens__1_-777398	MTR	0.8521937334777834	Query
8	H__sapiens__1_-777556	CNR1	0.7719402932795777	Query
9	H__sapiens__1_-782505	UCHL1	0.8215726628129155	Query
10	H__sapiens__1_-776997	OGG1	0.8741096239462444	Query
11	H__sapiens__1_-790350	VPS13A	0.9050217386477891	Query
12	H__sapiens__1_-781957	GRIK4	0.9060211272366994	Query
13	H__sapiens__1_-778711	HIP1	0.7805949600036359	Query
14	H__sapiens__1_-785158	GDNF	0.7562745493469721	Query
15	H__sapiens__1_-777037	IFT57	0.9013636443668495	Query
16	H__sapiens__1_-783835	ATXN7	0.8396609290283679	Query

Los genes seleccionados presentan características de notable interés. Entre ellos se encuentra el gen DRD2, un receptor de dopamina vinculado a trastornos mentales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. También destaca el gen PDE10A, una enzima que degrada el AMPc, una molécula crucial en la señalización celular y asociada con la depresión y la enfermedad de Alzheimer. Otro gen relevante es el FMR1, responsable de la producción de la proteína FMRP, esencial para el desarrollo cerebral y relacionada con el síndrome del cromosoma X frágil **(Vukovic & Huggins, 2018).**

Los hallazgos de este estudio tienen importantes implicaciones para el desarrollo de nuevos tratamientos. El gen DRD2 podría ser una diana terapéutica para la esquizofrenia y el trastorno bipolar, mientras que el gen PDE10A podría serlo para la depresión y la enfermedad de Alzheimer. El gen FMR1, por su parte, abre posibilidades para el tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil.

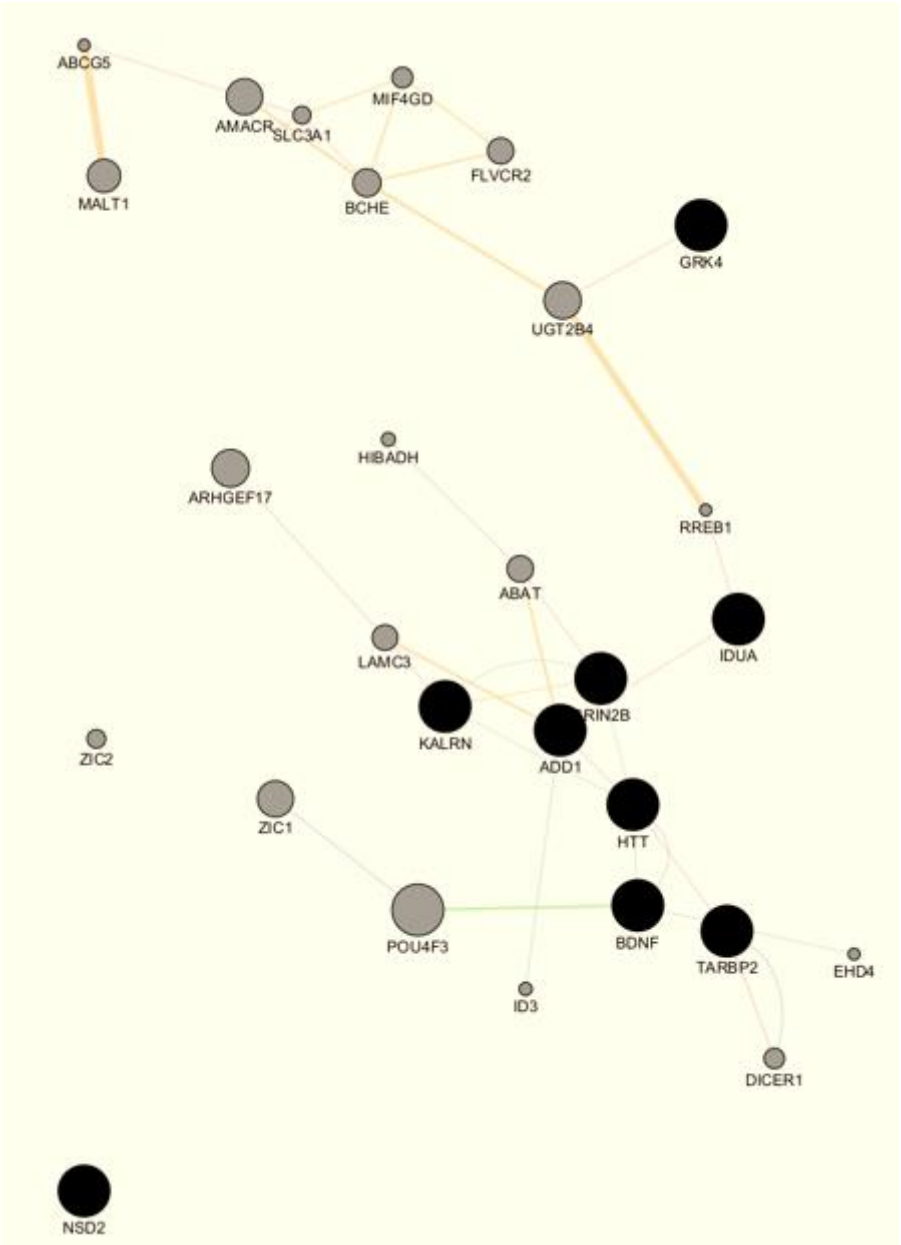


Figura 13. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos OMIM.

Nota: Elaborado por el autor.

Tabla 6.
Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos OMIM.

#	Nombre:	Nombre Gen:	Score	Node type
1	H__sapiens__4_-774479	ADD1	0.7259357206288632	Query
2	H__sapiens__4_-786883	BDNF	0.7135861990579617	Query
3	H__sapiens__4_-827040	GRIN2B	0.7487730867985682	Query
4	H__sapiens__4_-778389	GRK4	0.7878736072937373	Query
5	H__sapiens__4_-778661	IDUA	0.8253898538972306	Query
6	H__sapiens__4_-783180	KALRN	0.8173007184110415	Query
7	H__sapiens__4_-776435	NSD2	0.7710333309004789	Query
8	H__sapiens__4_-780593	TARBP2	0.7565999897585018	Query
9	H__sapiens__4_-790163	HTT	0.6961091741608243	Query

Nota: Elaborado por el autor.

Entre los genes seleccionados se encuentran GRK4, IDUA, y TARBP2, cada uno con características específicas que los hacen relevantes como dianas terapéuticas. GRK4 es una proteína cinasa que regula los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), cruciales para la señalización celular. Su regulación anormal se asocia con hipertensión y otros trastornos cardiovasculares, lo que lo convierte en una diana prometedora para el desarrollo de moduladores o inhibidores específicos. IDUA codifica la enzima alfa-L-iduronidasa, esencial para el catabolismo de glucosaminoglicanos, mutaciones en este gen causan mucopolisacáridos tipo I (MPS I). Mejorar la terapia de reemplazo enzimático (ERT) con IDUA

recombinante puede ofrecer mejores resultados para los pacientes con MPS I **(Galvis Rodríguez, 2013).**

TARBP-2 juega un papel crucial en la biogénesis de microARNs y la regulación postranscripcional de la expresión génica. Alteraciones en su función se han vinculado con varios tipos de cáncer, donde la regulación aberrante de microARNs contribuye a la oncogénesis. Modificar la actividad de TARBP2 para restaurar la biogénesis normal de microARNs puede ser una estrategia efectiva para combatir ciertos cánceres **(W. Zhang, 2021).** La identificación y el estudio de estos genes ofrecen nuevas perspectivas para desarrollar terapias dirigidas, llevando a tratamientos más efectivos y personalizados para diversas enfermedades.

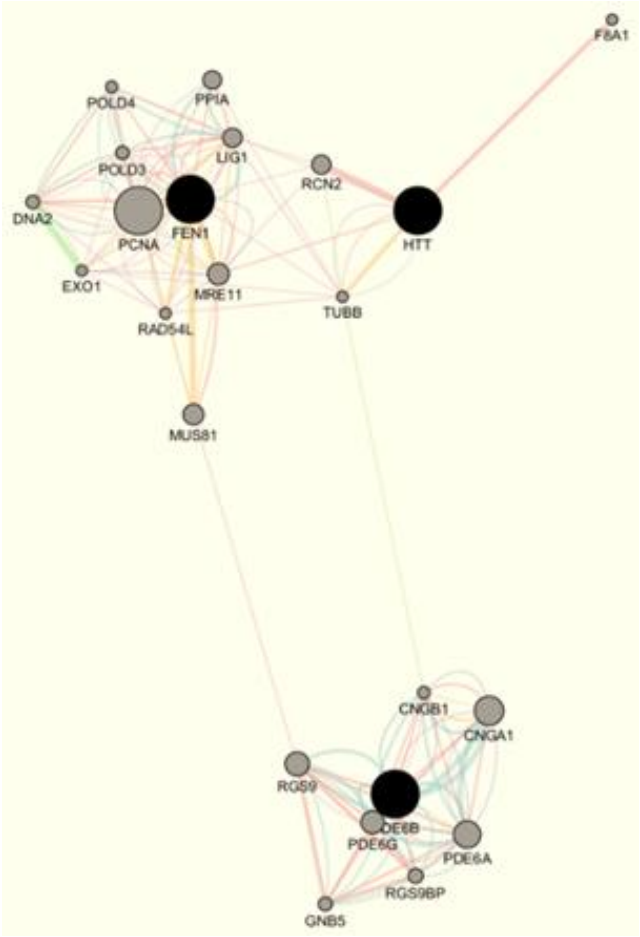


Figura 14. Red biológica de la regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos Harmonizome.

Nota: Elaborado por el autor.

Tabla 7.
Genes representativos de la interacción de la red biológica de regulación de transcripción basada en los genes encontrados en la base de datos Harmonizome.

#	Nombre:	Nombre Gen:	Score	Node type
1	H__sapiens__5_-785131	FEN1	0.8706714818962066	Query
2	H__sapiens__5_-779487	PDE6B	0.9354792865785576	Query
3	H__sapiens__5_-790163	HTT	0.8660284407845618	Query

Nota: Elaborado por el autor

La selección de genes con un puntaje de 0.5 o superior en esta imagen se basa en su alta probabilidad de estar relacionados con la enfermedad. Esta estrategia permite identificar genes con un fuerte potencial como dianas terapéuticas, abriendo la posibilidad de desarrollar nuevos tratamientos con genes seleccionados que incluyen FEN1, PDE6B, y HTT.

FEN1 (Flap Endonuclease 1) es crucial para la reparación y replicación del ADN. Las alteraciones en FEN1 pueden llevar a la acumulación de daños en el ADN, asociándose con el cáncer y el envejecimiento. Debido a su papel en la reparación del ADN, FEN1 se considera una diana terapéutica potencial para el tratamiento del cáncer y la prevención de enfermedades relacionadas con el envejecimiento **(Yang et al., 2022).** Por otro lado, PDE6B (Phosphodiesterase 6B) es esencial en la transducción de señales visuales en la retina, mutaciones en este gen están asociadas con la retinitis pigmentosa. PDE6B es considerada una diana terapéutica para el desarrollo de terapias génicas o fármacos que modulen su actividad para prevenir la degeneración retiniana **(Platón, 2021).**

El gen HTT (Huntingtin) codifica la proteína huntingtina, crucial para diversos procesos celulares. La mutación en HTT que causa la expansión de repeticiones CAG es responsable de la Enfermedad de Huntington (EH). HTT es una diana terapéutica para el desarrollo de terapias que reduzcan la expresión del HTT mutante o corrijan la expansión de CAG. La investigación en estos genes no solo mejora la comprensión de las enfermedades, sino que también ofrece nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos personalizados, con un impacto positivo en la calidad de vida de los afectados **(Martínez Sepúlveda & Solís, 2019).**

3.2.2 Validación de Genes Seleccionados

En este análisis se identificaron varios genes asociados a la HE, algunos relacionados con fármacos utilizados para tratar diferentes enfermedades. Para evaluar su potencial como dianas terapéuticas, se

realizó una búsqueda en la base de datos DrugBank para determinar cuáles pueden relacionarse de mejor manera con los genes encontrados **(Murahari et al., 2019).**

La búsqueda en DrugBank reveló fármacos relacionados con investigaciones para enfermedades neurológicas o neurodegenerativas (ver **Tabla 8)**, algunos de estos fármacos podrían considerarse como posibles ligandos para los genes seleccionados debido a la clasificación e importancia que presentan.

Es también importante destacar que muchos de los fármacos seleccionados aún se encuentran en etapas experimentales y carecen de una validación científica, ya que han sido propuestos como ligandos para estudios de acoplamiento molecular **(Albarracin Copaja & Chalco Nuñez, 2023).**

Tabla 8.
Validación de Dianas Terapéuticas para EH a partir de DrugBank.

Fármacos	Fase	Clasificación
Tetrabenazina	Uso/Aprobada	Inhibidor de la recaptación de monoaminas.
Dronabinol	Uso/Aprobada	Cannabinoide sintético
Clonazepam	Comercial	Benzodiazepina
Belinostat	Uso/Aprobada	Inhibidor
Nitoman	Uso/Aprobada	Inhibidor de la recaptación de monoaminas
Risperidona	Uso/Aprobada	Antipsicótico atípico
Zypreza	Uso/Aprobada	Antipsicótico atípico
Prozac	Uso/Aprobada	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina) (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina))

istradefilina	Investigación	Agonista del receptor de dopamina D1
Paroxetina	Uso/Aprobada	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)
Ácido calproico	Uso/Aprobada	Ácido graso de cadena corta
Amantadina	Uso/Aprobada	Antiviral, antiglutamato, antiparkinsoniano
Clonidine	Uso/Aprobada	Agonista alfa-2 adrenérgico
Papaverina	Comercial	Alcaloide
Baclofenol	Uso/Aprobada	Agonista del receptor de ácido γ-aminobutírico (GABA-B)
Memantina	Uso/Aprobada	Antagonista no competitivo de los receptores de NMDA
Vinpocetina	Comercial	Derivado de la vincamina

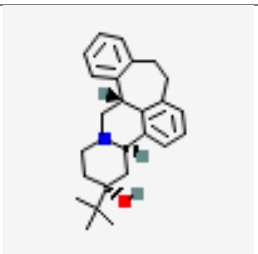
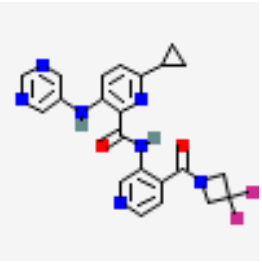
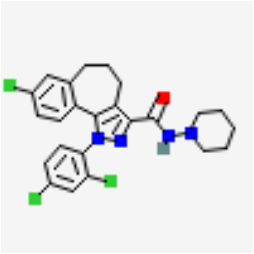
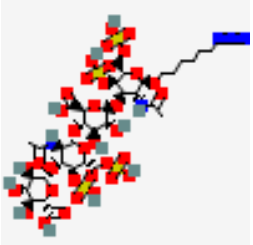
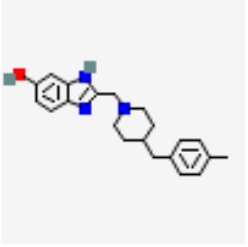
Nota: Elaborado por el autor.

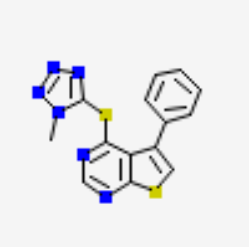
El tratamiento de la EH sigue siendo un desafío, ya que actualmente no existe una cura y los fármacos disponibles solo pueden controlar los síntomas. Sin embargo, los avances en la investigación están conduciendo al desarrollo de nuevos fármacos y terapias que tienen el potencial de modificar el curso de la enfermedad o incluso curarla.

Algunos fármacos en investigación, como la istradefilina, tienen el potencial de cambiar el curso de la enfermedad o incluso curarla, aunque se necesita más investigación para determinar su eficacia y seguridad. Los fármacos aprobados, como el ácido valproico, la amantadina y la clonidina, pueden ayudar a mejorar síntomas como los movimientos coreicos y la rigidez muscular, aunque pueden tener efectos secundarios, por lo que es importante discutir los riesgos y beneficios con un médico antes de usarlos.

Algunos fármacos comerciales, como la papaverina y la Vinpocetina, no están aprobados por la FDA para el tratamiento de la EH, aunque se han utilizado fuera de etiqueta para mejorar ciertos síntomas, aún se necesita más investigación para confirmar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EH.

Tabla 9.
Selección de receptores y ligandos para ejecución de DM.

Nombre Gen:	Medicamento	Score	Diana Terapéutica	Imagen Ligando
DRD2	Risperidona	0.7466243434782089	Si	
PDE10A	Papaverina	0.8800732386726442	Si	
CNR1	Dronabinol	0.7719402932795777	Si	
BDNF	2-desoxiglucosa	0.7135861990579617	Si	
ADORA2A	Istradefilina	0.8951454575184547	Si	

HDCA	Belinostat	0.7546254275515454	Si	

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de Pubmed.

4.1 Resultados de Docking Molecular

En esta etapa se llevó a cabo el Docking Molecular con los genes élite y los ligandos seleccionados, comparándolos con un control terapéutico. El objetivo fue contrastar los valores de acoplamiento control con los obtenidos del proyecto, para esto tomamos como base un acoplamiento que ya se ha probado y verificado como lo es el gen VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter) junto al ligando tetrabenazina (ΔG =-4.1 (kcal/mol), RSMD l.b.=0.00 RSMD l.u.=0.000) **(Koch et al., 2020)**. Esta relación ha sido objeto de atención en la investigación farmacológica debido a su capacidad para modular los niveles de neurotransmisores, y por ende, influir en trastornos asociados con desequilibrios o problemas de coordinación del paciente **(Pidathala et al., 2023).**

La tetrabenazina es un fármaco utilizado principalmente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento. Según **Yohn et al. (2016)**, se ha evaluado su potencial terapéutico con resultados prometedores que la posicionan como una opción viable para su inclusión en esquemas de tratamiento. Su mecanismo de acción se basa en la unión al transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT-2), lo que impide el transporte de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina desde el citoplasma celular hacia las vesículas sinápticas. Este mecanismo, tal como lo indican **Solmi et al. (2018)**, contribuye a mitigar los movimientos involuntarios y la hiperactividad neuronal característicos de la EH.

Como resultados del acoplamiento molecular (DM), se obtuvieron los valores de ΔG para los siguientes acoplamientos: HDCA-Belinostat, CRN1-Dronabinol, ADORA2A-Istradefilina, PDE10A-Papaverina y DRD2-Risperidona. Estos valores se presentan en las **Tablas 10, 11, 12, 13 y 14**, respectivamente. Además, se incluye una sección donde se comparan con el valor de ΔG del acoplamiento control (VMAT-2 – Tetrabenazina), con el objetivo de identificar valores que muestren una relación con el acoplamiento ya aprobado y verificado.

La superioridad estructural de los genes analizados es crucial, el valor de ΔG (energía libre de Gibbs) indica la afinidad entre ligando y receptor y RMSD (Root Mean Square Deviation) permite evaluar la similitud estructural entre dos conjuntos de coordenadas atómicas **(Rodríguez Merchán, 2021).**

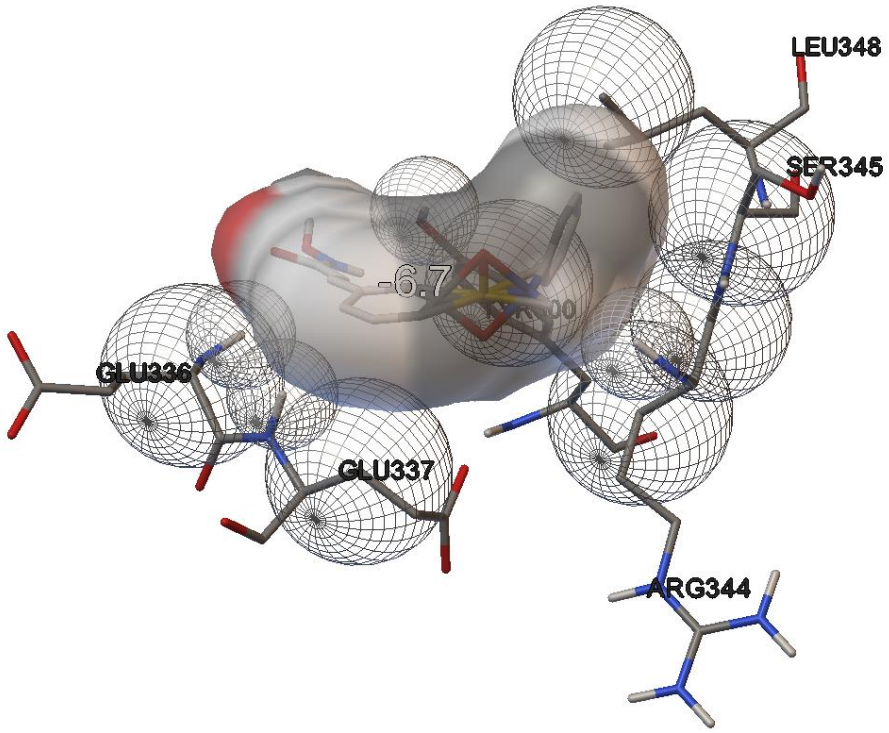


Figura 15. Resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir de DM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tabla 10.

Valores para ΔG y RSMD del complejo HDCA - belinostat a partir del DM.

Modelo	ΔG (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
Control	-4.1	0.000	0.000
1	-6.7	0.000	0.000
2	-6.3	1.380	2.006
3	-6.2	1.467	3.215

4	-5.5	1.953	4.349
5	-4.9	1.785	3.936
6	-4.7	1.245	1.627

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Se selecciona estructuras basándose en los valores de ΔG más negativos **(Beltrán Delgado et al., 2021)**, como se puede observar, la estructura con ΔG más negativa, (ΔG= -6.7 kcal/mol) **Figura 15** sugiere una mayor afinidad entre el ligando y el receptor. Otro parámetro a considerar es la similitud estructural, para lo cual, un menor valor de RMSD l.i. (lower is better) representa una alta precisión en el alineamiento **(Mamani Ichupa, 2023).** La estructura 1 se destaca ya que presenta los valores de ΔG más negativos y RMSD menores, por lo que se considera como la más prometedora para seguir con el análisis.

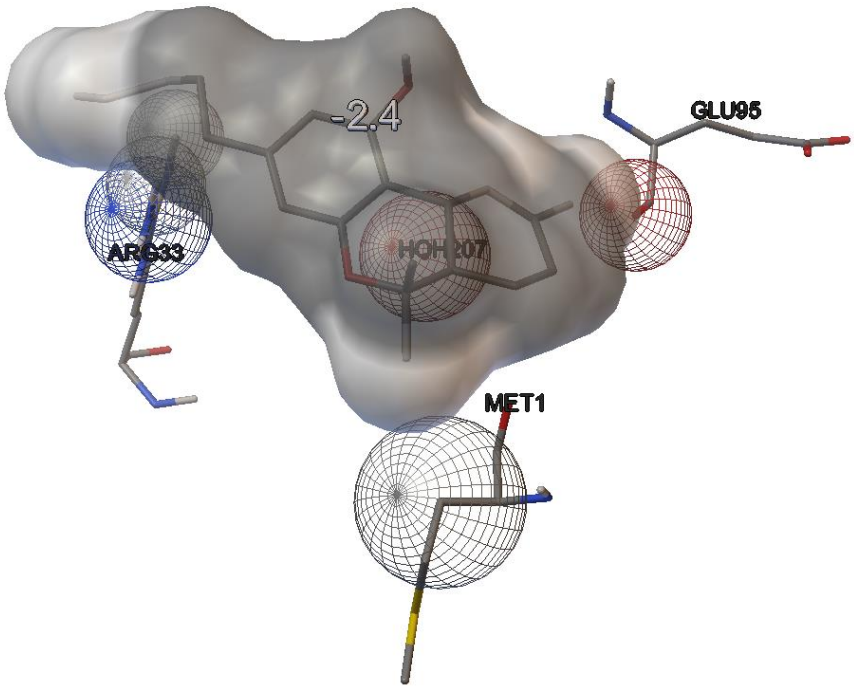


Figura 16. Resultado del acoplamiento CNR1 - dronabinol a partir de DM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tabla 11.

Valores para ΔG y RSMD del complejo CNR1 - dronabinol a partir del DM.

Modelo	ΔG (kcal/mol)	RMSD (Root Mean Square Deviation) l.b.	RMSD u.b.
Control	-4.1	0.000	0.000
1	-2.4	0.000	0.000
2	-2.0	2.316	4.480
3	-0.7	2.773	4.475
4	0.0	2.072	6.271
5	0.3	1.841	2.194

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

En la **Figura 16** se selecciona la estructura que tiene el valor de ΔG más negativo (ΔG = -2.4 kcal/mol), ya que podemos deducir que existe una mayor afinidad entre el ligando y el receptor, también observamos una relación homologa entre los valores de RMSD tanto en el control como en el acoplamiento (CNR1-dronabinol), por lo tanto, aumenta el nivel de importancia de este modelo.

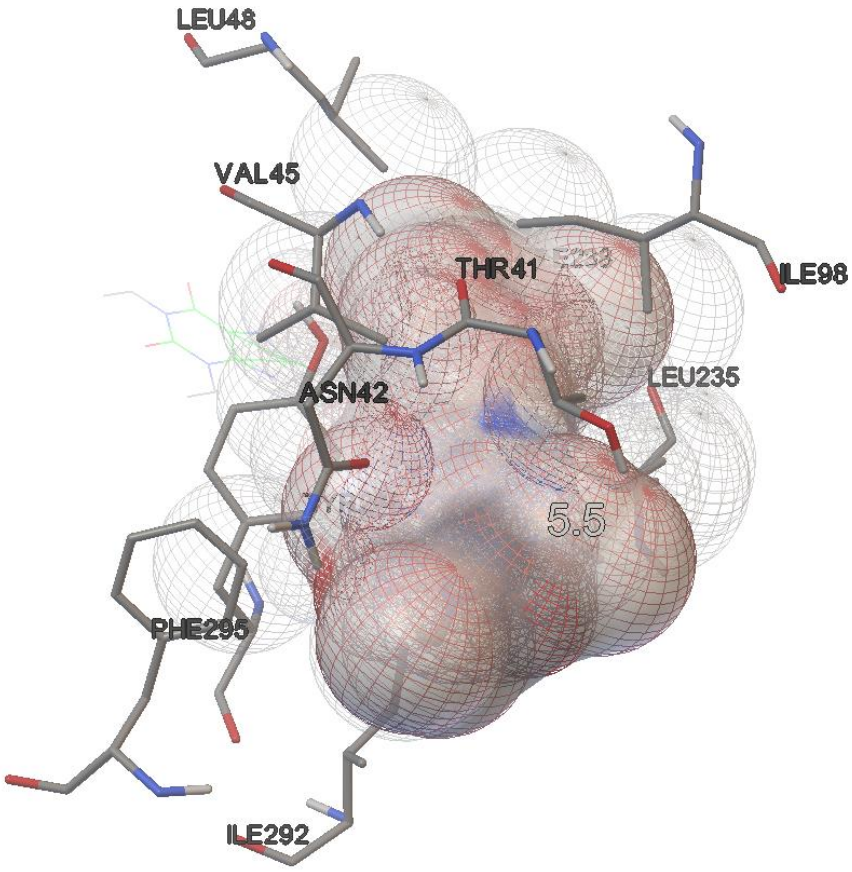


Figura 17. Resultado del acoplamiento ADORA2A - istradefilina a partir de DM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tabla 12.

Valores para ΔG y RSMD del complejo ADORA2A - istradefilina a partir del DM.

Modelo	ΔG (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
Control	-4.1	0.000	0.000
1	5.5	0.000	0.000
2	6.9	3.116	4.392
3	7.5	1.117	2.407
4	8.5	2.88	5.950

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

La estructura con ΔG menor (ΔG = 5.5 kcal/mol) según la **Figura 17** es la que presenta menor energía libre de Gibbs, lo que sugiere una mayor estabilidad y afinidad entre el ligando y el receptor en comparación con las otras estructuras.

Pero como partimos de una comparación con los resultados del control (ΔG =-4.1 (kcal/mol), RSMD l.b.=0.00 RSMD l.u.=0.000), los resultados de este Docking son ineficientes por lo tanto se excluye del estudio este acoplamiento.

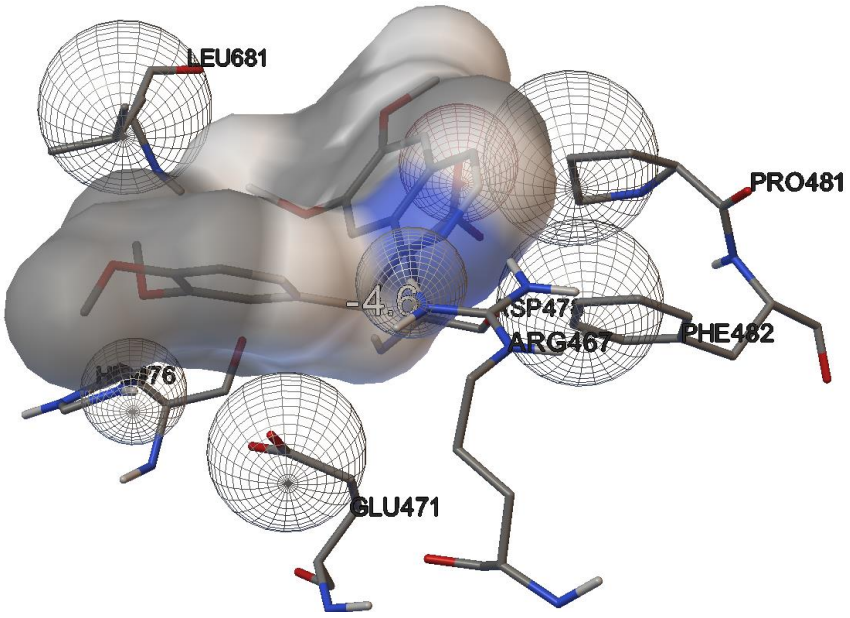


Figura 18. Resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir de DM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tabla 13.

Valores para ΔG y RSMD del complejo PDE10A- papaverina a partir del DM.

Modelo	ΔG (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
Control	-4.1	0.000	0.000
1	-4.5	0.000	0.000
2	-4.2	3.445	4.901
3	-4.1	3.672	8.551
4	-3.8	2.758	4.385
5	-3.7	2.891	7.575

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tomando como referencia los valores de ΔG, la estructura con energía libre más eficiente es la que muestra un ΔG = -4.5 kcal/mol, **Figura 18**, ya que genera una energía libre de Gibbs menor y también concuerda con el menor valor de RMSD.

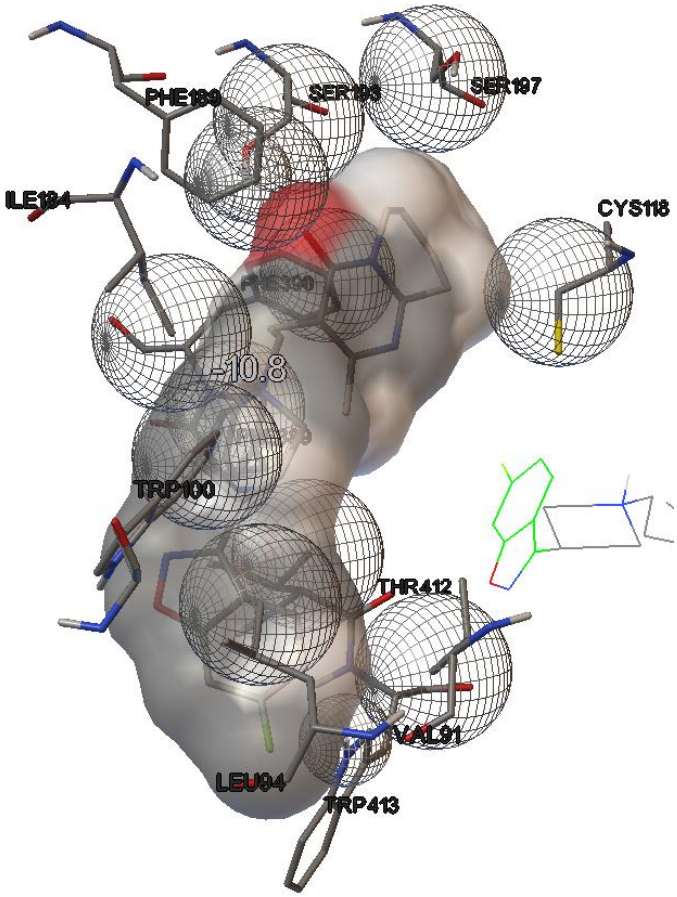


Figura 19. Resultado del acoplamiento DRD2 - risperidona a partir de DM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Tabla 14.

Valores para ΔG y RSMD del complejo DRD2-risperidona a partir del DM.

Acoplamiento	ΔG (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
Control	-4.1	0.000	0.000
1	-10.8	0.000	0.000
2	-10.6	3.801	9.946

3	-10.3	3.480	10.281
4	-9.6	3.899	5.258
5	-9.5	2.304	3.657

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de AutdockTools.

Según la **Figura 19**, la estructura con valores de ΔG más negativos (ΔG= -10.8 kcal/mol) se podría considerar la más eficiente, ya que indican una mayor estabilidad y afinidad en comparación con los valores del control.

4.1.2 Análisis ADMET de las estructuras de los compuestos obtenidos.

Se utilizo ChemAxon con el plugin MarvinSketch, se obtuvieron las estructuras en 2D de los modelos seleccionados para posteriormente realizar pruebas ADMET a partir de las estructuras que se muestra en la **Tabla 15**. los valores de ΔG obtenidos para los acoplamientos se muestran en la columna "ΔG (kcal/mol)" de la tabla. Un valor de ΔG más negativo indica una mayor afinidad entre el fármaco y su proteína diana, lo que podría traducirse en una mayor eficacia terapéutica. El valor de ΔG del acoplamiento control (VMAT-2 – Tetrabenazina) se ha utilizado como referencia para evaluar el potencial terapéutico de los demás fármacos analizados. Este método comparativo es crucial para identificar cuáles de los fármacos en estudio podrían tener un impacto significativo en el tratamiento de la EH.

El análisis de los valores de ΔG revela varias observaciones clave. (DRD2 – Risperidona) presenta el valor de ΔG más negativo (-10.8 kcal/mol), lo que indica la mayor afinidad y potencial terapéutico. (HDAC - Belinostat) tiene el segundo valor de ΔG más negativo (-6.7 kcal/mol), sugiriendo una alta afinidad y un potencial terapéutico significativo, como tercer valor más representativo (PDE10A - Papaverina) con un valor de ΔG de (-4.5 kcal/mol).

Tabla 15.

Resultado de las estructuras tridimensionales obtenidas del DM, mediante Marvin Sketch.

Gen	Fármaco	ΔG (kcal/mol)

DRD2	Risperidona	-10.8
HDCA	Belinostat	-6.7
PDE10A	Papaverina	-4.5
Control VMAT2	Tetrabenazina	-4.1

Nota: Elaborado por el autor.

Las pruebas ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) permiten evaluar ciertas características que permiten efectuar un análisis más detallado y preciso de las estructuras seleccionadas y su viabilidad para ser consideradas como posibles fármacos. Estas descripciones específicas facilitan una mejor interpretación de los resultados que se muestran en **Tabla 16** y **Tabla 17**.

Las pruebas ADMET consideran varios parámetros críticos, tales como el coeficiente de partición octanol/agua (logP), el coeficiente de disociación ácida (pKa), la solubilidad acuosa y el Área de Superficie Polar (PSA).

El logP es un indicador de la lipofilicidad de un compuesto, influyendo en su absorción y distribución, el pKa, por otro lado, proporciona información sobre la ionización del compuesto en diferentes ambientes del cuerpo, afectando su absorción y solubilidad. La solubilidad acuosa es crucial para la biodisponibilidad del fármaco, y el PSA está relacionado con la capacidad del fármaco para atravesar membranas biológicas **(Azcarate Castillo, 2018).**

El logP, que indica la lipofilicidad, varía entre los acoplamientos: DRD2 - risperidona (1,9) lo que sugiere una buena absorción intestinal y permeabilidad a la barrera hematoencefálica (BBB), HDCA - belinostat (3,7) indica alta lipofilia y posible retención en tejidos grasos, y PDE10A - papaverina (2,5) sugiere absorción adecuada y permeabilidad moderada.

El pKa proporciona información sobre la ionización de los compuestos en diferentes ambientes del cuerpo, afectando su absorción y solubilidad: DRD2 - risperidona (pKa = 9,0) y HDCA - belinostat (pKa = 10,5) son bases débiles que favorecen su absorción y permeabilidad a la BBB en pH fisiológico. PDE10A - papaverina, con un pKa de 11.58, es una base débil más fuerte, lo que también favorece su absorción y permeabilidad en condiciones fisiológicas. En términos de solubilidad acuosa, la risperidona y la papaverina son solubles, facilitando su formulación oral e intravenosa, mientras que el belinostat es insoluble, complicando su formulación por lo que requiere estrategias alternativas.

La Superficie Polarizable Agradable (PSA) es crucial para la permeabilidad a través de membranas biológicas. DRD2 - risperidona (PSA = 29,47 Å²) y PDE10A - papaverina (PSA = 25,30 Å²) tienen tamaños y polaridades moderadas, sugiriendo buena permeabilidad y baja tendencia a unirse a proteínas plasmáticas. HDCA - belinostat (PSA = 41,11 Å²) presenta mayor tamaño y polaridad, lo que podría reducir su permeabilidad y aumentar su unión a proteínas plasmáticas. Este análisis de las características ADMET para los compuestos seleccionados proporciona una comprensión detallada de sus comportamientos farmacocinéticos y su potencial terapéutico. La risperidona, el belinostat y la

papaverina presentan perfiles diversos en términos de lipofilia, ionización, solubilidad y PSA, lo que influirá en su absorción, distribución y eficacia como posibles tratamientos.

Tabla 16.

Características ADMET de las estructuras seleccionadas por DM para la conformación de la Quimioteca.

#	Estructura del posible fármaco	logP	pKa	Solubilidad acuosa	PSA (Polar Surface Área)	pH
1	DRD2 - risperidona	1,9	9,0	Soluble en agua	29,47	7,4
2	HDCA - belinostat	3,7	10,5	Insoluble en agua	41,11	7,4
3	PDE10A - Papaverina	2,5	11,58	Soluble en agua	25,30	7,4

Nota: Elaborado por el autor.

4.2 Conformación de la Quimioteca.

El diseño de una Quimioteca inicia con la generación de códigos SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) a partir de estructuras moleculares 2D, utilizando herramientas como MarvinSketch (**Tabla 17)** y el software SwissADME. La conversión de estas estructuras a códigos SMILES facilita el análisis subsecuente y la caracterización de propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, química medicinal, solubilidad en agua y lipofilicidad. SwissADME permite analizar y predecir diversas propiedades de las moléculas, esenciales para evaluar la viabilidad de los compuestos como potenciales candidatos a fármacos.

Tabla 17.

Isosteros para la conformación de la Quimioteca

#	Estructura del posible fármaco	Estructura (SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System))
1	DRD2 - risperidona	[H]C1CC([H])(CCN1CCC1=[c](C)[n]=[c]2CCCC[n]2C1=O)c1n-[o]c2cc(F)ccc12
2	HDC - belinostat	[H]ON([H])C(=O)C(\[H])=C(/[H])C1=C([H])C(=C([H])C([H])=C1[H])S(=O)(=O)N([H])C1=C([H])C([H])=C([H])C([H])=C1[H]
3	PDE10A - papaverina	COc1ccc(Cc2nccc3cc(OC)c(OC)cc23)cc1OC

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de SWISSADME.

4.2.1 Análisis en SWUISSADME

Cada uno de los acoplamientos seleccionados posee características ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) específicas, obtenidas mediante SwissADME.

La **Figura 20** da información química para el compuesto conocido como acoplamiento DRD2-risperidona incluye diversos datos fundamentales que permiten evaluar su potencial terapéutico. La fórmula molecular de este compuesto es C23H28FN4O2 tiene un peso molecular de 411,49 g/mol. Contiene 30 átomos pesados, 9 de los cuales son aromáticos, una fracción Csp3 de 0.57, lo que indica un balance entre rigidez y flexibilidad estructural.

El acoplamiento DRD2-risperidona tiene 4 enlaces rotativos, 6 aceptores de enlaces de hidrógeno y no tiene donantes de enlaces de hidrógeno. Su refractividad molar es de 123.80, y su superficie polar topográfica es 49,58 Å². En términos de lipofilicidad, sus valores de Log P varían entre -0.33 y 3.57 según diferentes métodos de cálculo, con un Log P de consenso de 2.52, indicando una moderada lipofilicidad. La solubilidad en agua es de 1,04e-02 mg/ml, clasificada como moderadamente soluble.

El compuesto posee una alta absorción gastrointestinal y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, características deseables para muchos fármacos, además, cumple con la regla de

Lipinski sin violaciones, sugiriendo un buen perfil de biodisponibilidad, aunque no es un buen candidato a fármaco debido a su alto peso molecular y su elevado Log P **(Bhat et al., 2023).** A pesar de esto, el compuesto no presenta alertas de PAINS ni de Brenk, lo que sugiere que es químicamente estable y no tiene características estructurales que habitualmente causen problemas en el desarrollo de fármacos **(Mahmud et al., 2022).**

Este acoplamiento DRD2-risperidona podría tener aplicaciones potenciales como fármaco antibacteriano, antiviral o antifúngico, así como en el tratamiento del cáncer o de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, su viabilidad como fármaco depende de estudios adicionales que evalúen su actividad biológica, seguridad, y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Aunque presenta algunas limitaciones, como su alto peso molecular y elevada lipofilicidad, las propiedades prometedoras del acoplamiento justifican la realización de investigaciones adicionales para determinar su eficacia y seguridad, así como para identificar posibles vías de optimización química que puedan mejorar su perfil terapéutico.

La **Figura 22** del acoplamiento HDCA- Belinostat presenta una serie de características ADMET que son clave para evaluar su potencial como fármaco. Su solubilidad en agua de 1,04e-02 mg/ml indica una moderada solubilidad, lo cual es favorable para la formulación oral. Además, su alta absorción gastrointestinal sugiere que se podría administrar de manera efectiva por vía oral, alcanzando rápidamente el torrente sanguíneo. La permeabilidad del compuesto a través de la barrera hematoencefálica es otro punto positivo, lo que indica que podría tener acceso al cerebro, crucial para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central **(El Omari et al., 2023)**. Sin embargo, el hecho de que sea sustrato de la glicoproteína P (P-gp), una proteína de transporte que puede reducir su biodisponibilidad expulsándolo de las células, plantea un desafío que podría limitar su eficacia terapéutica.

Su permeabilidad cutánea es baja (-6,28 cm/s), lo que sugiere que no sería adecuado para formulaciones tópicas. El cumplimiento de la regla de Lipinski indica que el compuesto podría tener una buena biodisponibilidad oral, siempre que se superen los desafíos relacionados con su peso molecular y su Log P elevado (2,52). Además, su puntuación moderada de biodisponibilidad (0,55) sugiere una absorción adecuada en general, pero no excepcional. Su accesibilidad sintética relativamente alta (4,91) indica que sería factible sintetizarlo en cantidades necesarias para estudios preclínicos y clínicos.

En la **Figura 24** del análisis ADMET del acoplamiento PDE10A-papaverina, podemos realizar un análisis detallado de sus características y evaluar su viabilidad como fármaco potencial. La solubilidad en agua del compuesto (4.47e-02 mg/ml, 1.32e-04 mol/l) indica que es soluble en agua, lo cual es beneficioso para su administración oral. Sin embargo, la ausencia de datos sobre la absorción

gastrointestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica limita nuestra evaluación sobre su capacidad para ser absorbido y distribuido eficientemente en el cuerpo. El compuesto muestra ser un inhibidor potente de varias enzimas del citocromo P450, responsables del metabolismo de muchos fármacos **(Ana María et al., 2022).** Esta inhibición puede resultar en niveles elevados del compuesto en la sangre, aumentando el riesgo de efectos secundarios y complicaciones en la terapia. El Log Kp del compuesto (-6.28 cm/s) indica que tiene baja permeabilidad cutánea, lo que sugiere que no sería adecuado para aplicaciones tópicas.

Cumplir con la regla de Lipinski es un punto a favor, indica que el compuesto tiene características que podrían favorecer su biodisponibilidad oral. Sin embargo, su lipofilicidad moderada (Log Pow 3.48) y su elevado Log P (XLOGP3) sugieren una afinidad por los lípidos que puede afectar su distribución y metabolismo en el organismo.

4.2.2 Análisis en pkCSM

Se realizo un análisis ADMET en base a los acoplamientos obtenidos del D.M con la finalidad de ampliar aún más las características de cada acoplamiento.

Encontramos en la **Figura 21** información proporcionada para el acoplamiento molecular DRD2 – risperidona, se puede realizar un análisis detallado de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. El acoplamiento exhibe una alta absorción intestinal del 96.29%, lo cual es prometedor para su administración oral eficaz. Además, su capacidad para distribuirse ampliamente en los tejidos corporales, indicada por un VDss de 0.846 log L/kg, sugiere un potencial para alcanzar sitios de acción terapéutica en el organismo. Sin embargo, la insolubilidad en agua (-3.909 log mol/L) representa un desafío significativo, ya que podría limitar su biodisponibilidad y la capacidad de formulación para su uso clínico. Su baja permeabilidad a la barrera hematoencefálica y al sistema nervioso central podría limitar su utilidad para tratamientos que requieren acceso al cerebro **(Meola et al., 2020).**

La **Figura 23** muestra los análisis ADMET proporcionados para el acoplamiento molecular HDCA - belinostat, se puede realizar un análisis detallado de sus propiedades farmacocinéticas y toxicológicas. El compuesto muestra una solubilidad en agua extremadamente baja (-4.03 log mol/L), lo cual indica que es prácticamente insoluble en medios acuosos, lo que podría limitar su formulación y biodisponibilidad oral. A pesar de esto, exhibe una alta absorción intestinal del 79.307%, lo cual sugiere que puede ser eficazmente absorbido en el tracto gastrointestinal después de la administración oral, una característica positiva para su desarrollo como fármaco **(Peter et al., 2023).**

En términos de distribución, el compuesto tiene un VDss (volumen de distribución en estado estacionario) bajo (-0.584 log L/kg), lo que indica que no se distribuye ampliamente en los tejidos corporales. Además, su fracción desatada es baja (0.008), lo que sugiere que una gran parte del compuesto está unido a proteínas plasmáticas, limitando su disponibilidad para la acción farmacológica. La permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (BBB) y del sistema nervioso central es muy baja, lo cual podría ser un obstáculo significativo para su uso en el tratamiento de enfermedades que afectan el cerebro **(Olmo Martín, 2020).** Sin embargo, presenta toxicidad aguda oral moderadamente alta en ratas (LD50 de 2.509 log mol/kg) y toxicidad crónica oral también moderadamente alta (LOAEL de 1.956 log mg/kg po/día), lo que plantea preocupaciones significativas sobre su seguridad a largo plazo.

La **Figura 25** para el acoplamiento molecular PDE10A-papaverina, permite realizar un análisis detallado de sus propiedades farmacocinéticas y toxicológicas. El compuesto muestra una solubilidad en agua extremadamente baja (-4.385 log mol/L), lo cual indica que es prácticamente insoluble en medios acuosos, limitando significativamente su capacidad para ser formulado en una dosificación oral eficaz. Sin embargo, presenta una alta absorción intestinal del 98.041%, lo cual es una característica positiva para su potencial absorción sistémica tras la administración oral **(Cabrera et al., 2020).**

En términos de distribución, el compuesto tiene un VDss (volumen de distribución en estado estacionario) bajo (0.025 log L/kg), lo que sugiere una distribución limitada en los tejidos corporales. Además, la fracción liberada es baja (0.142), lo que indica que una parte del compuesto está unida a proteínas plasmáticas, esto afectaría su disponibilidad para la acción farmacológica. La permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica (BBB) es nula (0 log BB), lo cual es una desventaja significativa para su uso en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema nervioso central **(Al-Sharshahi et al., 2023).**

En términos de toxicidad, el compuesto muestra una toxicidad aguda oral moderadamente tóxica (LD50 de 2.513 log mol/kg) y una toxicidad crónica oral también moderadamente tóxica (LOAEL de 1.393 log mg/kg po/día), así como signos de hepatotoxicidad. Aunque no presenta toxicidad por AMES ni sensibilización dérmica, su inhibición sobre hERG II podría plantear preocupaciones adicionales sobre posibles efectos cardio tóxicos **(Romero et al., 2020).**

Esta comparación entre ambos softwares es fundamental para identificar las estructuras y características que son los mejores candidatos, considerando propiedades como peso molecular, superficie polar accesible (PSA) y solubilidad en agua. Con los datos obtenidos de SwissADME y pkCSM, se procede a la compilación de la quimioteca, que incluye todas las características evaluadas para cada estructura, esto permite una comparación sistemática y una selección más informada de los compuestos con el

mejor perfil farmacológico, la integración de estos datos en una quimioteca bien estructurada facilita la identificación de candidatos prometedores con alto potencial terapéutico.

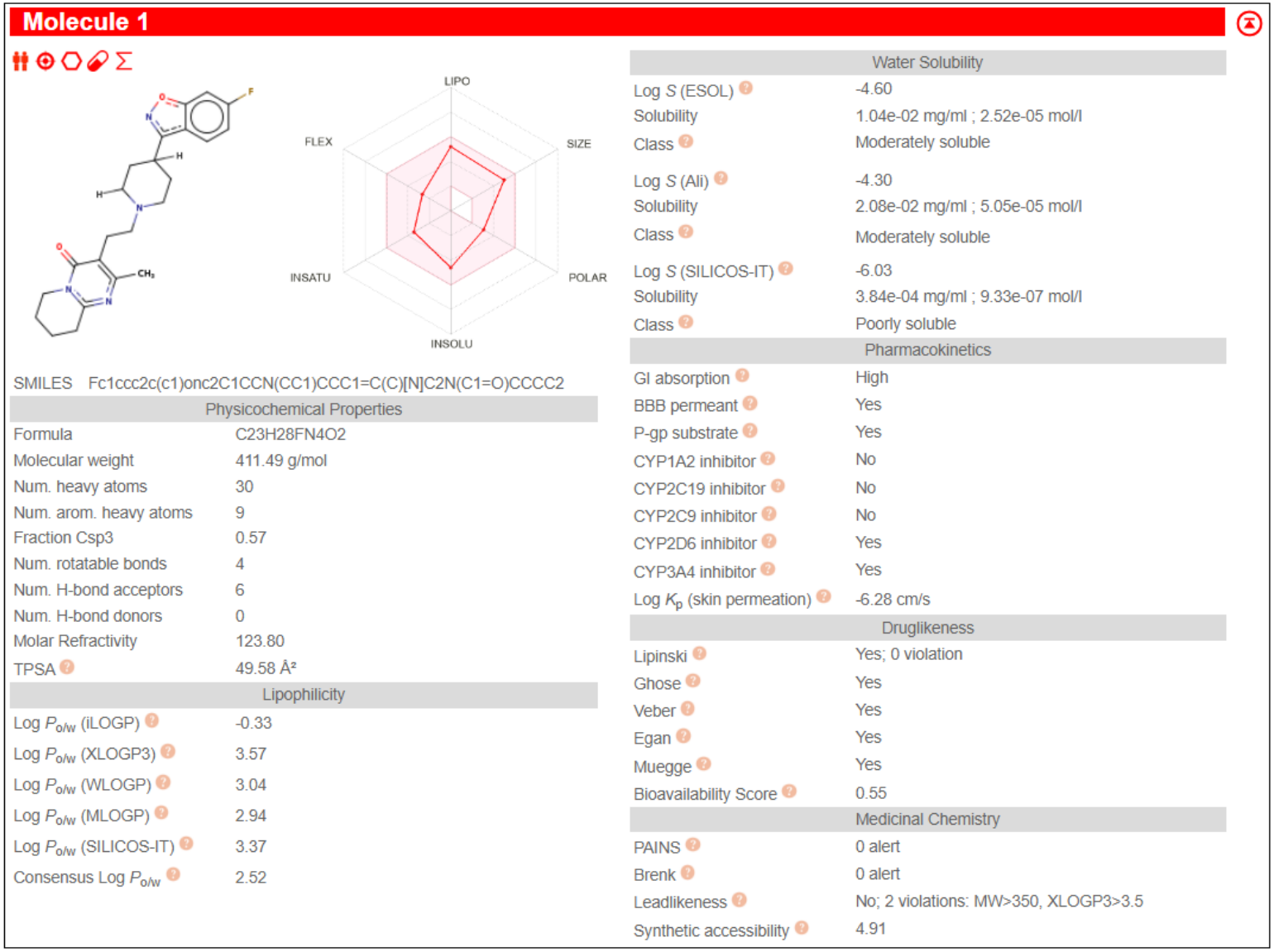
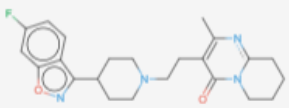


Figura 20. Quimioteca del resultado del acoplamiento DRD2 – risperidona obtenida a partir del software SwissADME.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de SwissADME.

Representación de moléculas



SONRISAS

Propiedades de la molécula:

Descriptor	Valor
Peso molecular	410.493
Iniciar sesión	3.59042
#Bonos rotativos	4
#Aceptadores	6
#Donantes	0
Área de superficie	174.239

Propiedad	Nombre del modelo	Valor previsto	Unidad
Absorción	Solubilidad del agua	-3.909	Numérico (log mol/L)
Absorción	permeabilidad al caco2	1.281	Numérico (log Papp en 10^{-6} cm/s)
Absorción	Absorción intestinal (humana)	96.291	Numérico (% absorbido)
Absorción	Permeabilidad de la piel	-3.024	Numérico (log Kp)
Absorción	Sustrato de glicoproteína P	Sí	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P I	Sí	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P II	Sí	Categórico (Sí/No)
Distribución	VDss (humano)	0,846	Numérico (log L/kg)
Distribución	Fracción desatada (humana)	0,181	Numérico (Fu)
Distribución	Permeabilidad BBB	0,017	Numérico (log BB)
Distribución	permeabilidad del sistema nervioso central	-2,83	Numérico (registro PS)
Metabolismo	Sustrato CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Sustrato CYP3A4	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP1A2	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2C19	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	inhibidor de CYP2C9	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP3A4	No	Categórico (Sí/No)
Excreción	Liquidación total	0.958	Numérico (log ml/min/kg)
Excreción	Sustrato renal OCT2	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad por AMES	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Máx. dosis tolerada (humana)	-0.613	Numérico (log mg/kg/día)
Toxicidad	inhibidor de hERG I	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	inhibidor de hERG II	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad aguda oral en ratas (LD50)	3.103	Numérico (mol/kg)
Toxicidad	Toxicidad crónica oral en ratas (LOAEL)	1.073	Numérico (log mg/kg pc/día)
Toxicidad	Hepatotoxicidad	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Sensibilización de la piel	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad *por T.Pyriformis*	0.386	Numérico (log ug/L)
Toxicidad	Toxicidad de los pececillos	-1.624	Numérico (log mM)

Figura 21. Quimioteca del resultado del acoplamiento DRD2 – risperidona obtenida a partir del software pkCSM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de pkCSM.

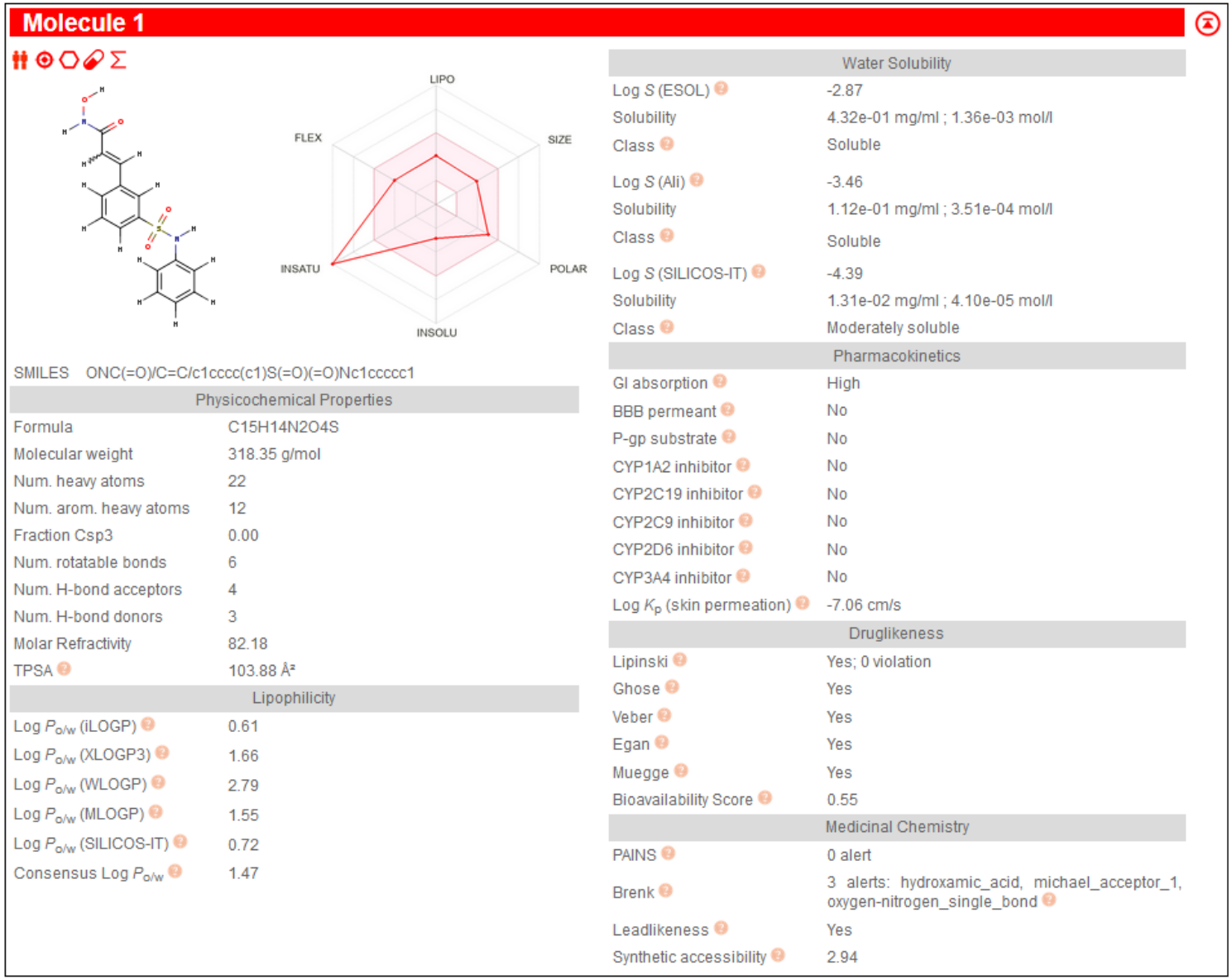
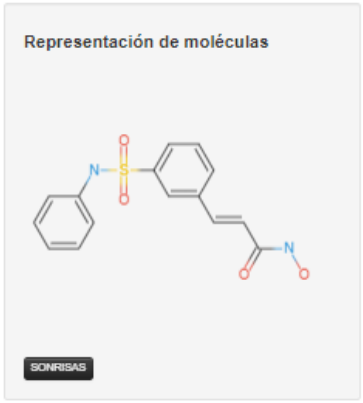


Figura 22. Quimioteca del resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir del software SwissADME.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de SwissADME.



Propiedades de la molécula:

Descriptor	Valor
Peso molecular	318.354
Iniciar sesión	2.006
#Bonos rotativos	5
#Aceptadores	4
#Donantes	3
Área de superficie	127.664

Propiedad	Nombre del modelo	Valor previsto	Unidad
Absorción	Solubilidad del agua	-4.03	Numérico (log mol/L)
Absorción	permeabilidad al caco2	1.218	Numérico (log Papp en 10^{-6} cm/s)
Absorción	Absorción intestinal (humana)	79.307	Numérico (% absorbido)
Absorción	Permeabilidad de la piel	-2.936	Numérico (log Kp)
Absorción	Sustrato de glicoproteína P	Sí	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P I	No	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P II	No	Categórico (Sí/No)
Distribución	VDss (humano)	-0,584	Numérico (log L/kg)
Distribución	Fracción desatada (humana)	0.008	Numérico (Fu)
Distribución	Permeabilidad BBB	-0,787	Numérico (log BB)
Distribución	permeabilidad del sistema nervioso central	-2.702	Numérico (registro PS)
Metabolismo	Sustrato CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Sustrato CYP3A4	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP1A2	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2C19	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	inhibidor de CYP2C9	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP3A4	No	Categórico (Sí/No)
Excreción	Liquidación total	0.562	Numérico (log ml/min/kg)
Excreción	Sustrato renal OCT2	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad por AMES	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Máx. dosis tolerada (humana)	0,042	Numérico (log mg/kg/día)
Toxicidad	inhibidor de hERG I	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	inhibidor de hERG II	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad aguda oral en ratas (LD50)	2.509	Numérico (mol/kg)
Toxicidad	Toxicidad crónica oral en ratas (LOAEL)	1.956	Numérico (log mg/kg po/día)
Toxicidad	Hepatotoxicidad	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Sensibilización de la piel	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad *por T.Pyriformis*	0,447	Numérico (log ug/L)
Toxicidad	Toxicidad de los pececillos	2.081	Numérico (log mM)

Figura 23. Quimioteca del resultado del acoplamiento HDCA - belinostat a partir del software pkCSM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de pkCSM.

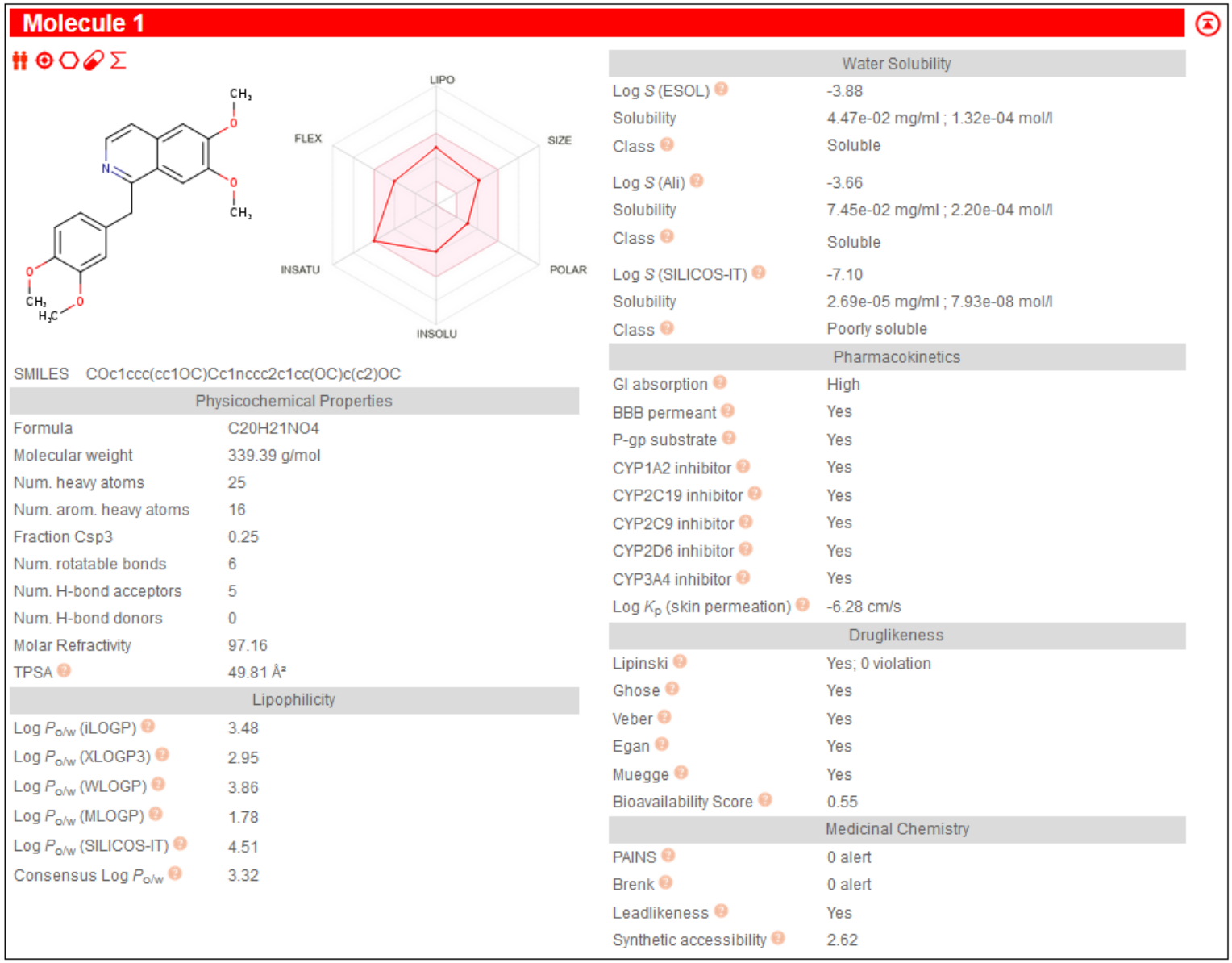
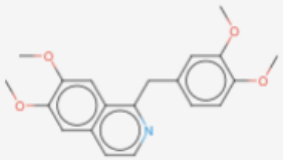


Figura 24. Quimioteca del resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir del software SwissADME.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de SwissADME.

Representación de moléculas



SONRISAS

Propiedades de la molécula:

Descriptor	Valor
Peso molecular	339.391
Iniciar sesión	3.86
#Bonos rotativos	6
#Aceptadores	5
#Donantes	0
Área de superficie	146.669

Propiedad	Nombre del modelo	Valor previsto	Unidad
Absorción	Solubilidad del agua	-4.385	Numérico (log mol/L)
Absorción	permeabilidad al caco2	1.419	Numérico (log Papp en 10 $^{-6}$ cm/s)
Absorción	Absorción intestinal (humana)	98.041	Numérico (% absorbido)
Absorción	Permeabilidad de la piel	-2,73	Numérico (log Kp)
Absorción	Sustrato de glicoproteína P	No	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P I	No	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P II	Sí	Categórico (Sí/No)
Distribución	VDss (humano)	0.025	Numérico (log L/kg)
Distribución	Fracción desatada (humana)	0,142	Numérico (Fu)
Distribución	Permeabilidad BBB	0	Numérico (log BB)
Distribución	permeabilidad del sistema nervioso central	-2.275	Numérico (registro PS)
Metabolismo	Sustrato CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Sustrato CYP3A4	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP1A2	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2C19	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	inhibidor de CYP2C9	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2D6	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP3A4	Sí	Categórico (Sí/No)
Excreción	Liquidación total	0,46	Numérico (log ml/min/kg)
Excreción	Sustrato renal OCT2	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad por AMES	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Máx. dosis tolerada (humana)	0.861	Numérico (log mg/kg/día)
Toxicidad	inhibidor de hERG I	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	inhibidor de hERG II	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad aguda oral en ratas (LD50)	2.513	Numérico (mol/kg)
Toxicidad	Toxicidad crónica oral en ratas (LOAEL)	1.393	Numérico (log mg/kg pc/día)
Toxicidad	Hepatotoxicidad	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Sensibilización de la piel	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad *por T.Pyriformis*	0.369	Numérico (log ug/L)
Toxicidad	Toxicidad de los pececillos	0,149	Numérico (log mM)

Figura 25. Quimioteca del resultado del acoplamiento PDE10A - papaverina a partir del software pkCSM.

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de pkCSM.

CAPÍTULO IV

4.1 Conclusiones

- Se propuso una quimioteca que contiene una selección de acoplamientos conformado por proteínas (DRD2, HDCA, PDE10A) y ligandos (risperidona, dronabinol, papaverina) mismos que están estructuralmente relacionados y tienen una serie de características ADMET las cuales nos describen de mejor manera la funcionalidad y maneras de uso de dichos compuestos que están diseñados específicamente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, proporcionando una base sólida para futuros estudios de síntesis y desarrollo de fármacos.

- Se identificaron tres dianas terapéuticas relevantes para la enfermedad de Huntington: DRD2, HDCA, y PDE10A. Estos blancos moleculares, modulables por compuestos existentes como risperidona, dronabinol y papaverina, representan una base sólida para el desarrollo de tratamientos más específicos y efectivos. Esta identificación abre nuevas vías para investigar alternativas terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas, optimizando el tiempo y los costos asociados a la investigación.

- La evaluación de las interacciones entre los ligandos identificados y las dianas terapéuticas (DRD2, HDCA, y PDE10A) mostró una alta afinidad y especificidad, indicando un buen acoplamiento según los estudios de Docking molecular. Estos resultados, comparados favorablemente con acoplamientos verificados como VMAT2-tetrabenazina, sugieren que los compuestos analizados tienen un perfil ADMET favorable y un potencial significativo como prototipos iniciales para el diseño de nuevos fármacos destinados a tratar la enfermedad de Huntington.

- Se propuso una quimioteca que incluye una selección de acoplamientos conformados por las proteínas DRD2, HDCA y PDE10A, y ligandos como risperidona, dronabinol y papaverina. Esta quimioteca, diseñada específicamente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, facilitará la identificación y optimización de nuevos compuestos con potencial terapéutico. Además, su integración en proyectos de investigación colaborativos y su disponibilidad para la comunidad científica global podría acelerar el desarrollo de nuevas terapias, mejorar la calidad de vida de los pacientes y potencialmente beneficiar la investigación de otras enfermedades neurodegenerativas.

4.2 Recomendaciones

- Crear y validar modelos predictivos basados en inteligencia artificial y machine learning para anticipar las propiedades ADMET y la eficacia de nuevos compuestos. Estos modelos pueden acelerar la identificación de candidatos prometedores y reducir los costos de desarrollo.

- Implementar estudios detallados para monitorear y analizar los posibles efectos secundarios de los compuestos en desarrollo, asegurando que los tratamientos sean no solo efectivos sino también seguros para los pacientes.

- Incluir una variedad más amplia de ligandos y proteínas en los estudios para diversificar la quimioteca. Esto puede aumentar la probabilidad de encontrar compuestos con características únicas y útiles para el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otras patologías.

- Investigar la posibilidad de terapias combinadas utilizando múltiples compuestos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas. Las terapias combinadas pueden ser más efectivas y reducir la resistencia a los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

Abata Cuaycal, E. D. (2021). La terapia miofuncional en las alteraciones del habla y deglución en la enfermedad de Huntington, Quito, octubre 2020-marzo 2021 [bachelorThesis, Quito : UCE]. http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/23955

Abril Alfaro, D. F. (2021). Evaluación de la actividad antiviral de la Frenatina 2.3 S frente al virus del dengue (DEN-2) usando docking molecular y otras herramientas computacionales. http://hdl.handle.net/1992/51246

Aguareles Gorines, J. (2021). Desarrollo preclínico del VCE-003.2: Un nuevo derivado cannabinoide con potencial neuroprotector y neurogénico [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad Complutense de Madrid]. En Desarrollo preclínico del VCE-003.2: Un nuevo derivado cannabinoide con potencial neuroprotector y neurogénico. https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/60f783e6db4c9671219014e6?lang=gl

Albarracin Copaja, G., & Chalco Nuñez, A. L. (2023). Evaluación in silico del mecanismo molecular de los nuevos inhibidores de la Peptidil Arginina Deiminasa tipo 4 en el tratamiento de la artritis reumatoidea-CIIM UCSM. https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/12489

Allen, S. J., Watson, J. J., Shoemark, D. K., Barua, N. U., & Patel, N. K. (2013). GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. Pharmacology & Therapeutics, 138(2), 155-175. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004

Al-Sharshahi, Z. F., Hoz, S. S., Almurayati, M. E., Ghanim, T. M., Kareem, Z. M., & Alsubaihawi, Z. A. (2023). Hypotension and Bradycardia Following Papaverine Installation During Intracranial Aneurysm Surgery: A Report of Three Cases. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery, 43, e65-e68. https://doi.org/10.1055/s-0041-1730371

Álvarez Pérez, L. (2023). P53 como biomarcador en patología neurodegenerativa, ¿nuevas aproximaciones terapéuticas ? https://uvadoc.uva.es/handle/10324/59969

Ana María, W. N., Mauricio, M. C., & Lina, O. L. (2022). Uso de la farmacogenética como herramienta de precisión en psiquiatría: Hacia una medicina personalizada. Revista Médica Clínica Las Condes, 33(2), 163-173. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.03.007

Ángeles López, Q. D. (2023). Evaluación del efecto neuroprotector de la combinación de laquinimod y una dieta rica en ácidos grasos en un modelo murino de la enfermedad de Huntington [doctoralThesis, Tesis (D.C.)--Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias]. https://repositorio.cinvestav.mx/handle/cinvestav/4412

Azcarate Castillo, M. A. (2018). Investigación documental: Importancia de la biodisponibilidad en el proceso de desarrollo de medicamentos. http://risisbi.uqroo.mx/handle/20.500.12249/1604

Behjati Rad, H., Karimi Sabet, J., & Varaminian, F. (2019). Determination of valsartan solubility in supercritical carbon dioxide: Experimental measurement and molecular dynamics simulation. Journal of Molecular Liquids, 294, 111636. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111636

Beltrán Delgado, Y., Rojas Vargas, J., Morales González, I., Morris Quevedo, H., Beltrán Delgado, Y., Rojas Vargas, J., Morales González, I., & Morris Quevedo, H. (2021). Evaluación in silico del efecto de compuestos fenólicos de Pleurotus ostreatus sobre la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX). Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 40. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002021000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Bezerra, J. R. (2023). Efeito neuroprotetor do ácido clorogênico e cafeína em um modelo animal da doença de Alzheimer esporádica induzida por estreptozotocina. http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/74566

Bhat, A. A., Gupta, G., Afzal, O., Kazmi, I., Al-Abbasi, F. A., Alfawaz Altamimi, A. S., Almalki, W. H., Alzarea, S. I., Singh, S. K., & Dua, K. (2023). Neuropharmacological effect of risperidone: From chemistry to medicine. Chemico-Biological Interactions, 369, 110296. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110296

Boggula, N., Katta, S., Mahaboobi, S., Megavath, J., Mukherjee, R., & Tadikonda, R. (2023). Molecular Docking -An Overview. 8, 24-34.

Bravo Villegas, G. (2020). Análisis bioinformático del acoplamiento de HYNIC-CXCR4-L con el receptor específico quimiocina-4 y determinación del perfil biocinético dosimétrico del 99mTc-

HYNIC-CXCR4-L en modelos tumorales murinos. http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/109807

Cabrera, R., López-Rodríguez, R., López-Rodríguez, J., & Piñón, J. (2020). Uso del clorhidrato de papaverina en la angina primaria (angina vasoespástica). Informe preliminar. Revista Cubana de Medicina, 24(11), Article 11. https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2247

Cáceres López, J. A. (2020). Capacidad de bioadsorción de cadmio(II) con Bambusa vulgaris en una solución acuosa contaminada—Huancayo. Universidad Nacional del Centro del Perú. http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/6418

Cancino, M., & Rehbein, L. (2016). Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. Terapia psicológica, 34(3), 183-189. https://doi.org/10.4067/S0718-48082016000300002

Clerigué Louzado, J., & Martín-Cámara, O. (2023). La neurodegeneración desde un punto de vista holístico. An. R. Acad. Nac. Farm. (Internet), 327-364.

Cubas Montecino, D. (2021). Aplicación de modelos de supervivencia y modelos lineales para la predicción de la edad de inicio de la Enfermedad de Huntington a partir de una cohorte de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el periodo 2000 – 2019. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16374

Cubiles Troya, S. (2021). Biotecnología y enfermedades neurodegenerativas. https://idus.us.es/handle/11441/132986

Dong, X., & Cong, S. (2021). MicroRNAs in Huntington's Disease: Diagnostic Biomarkers or Therapeutic Agents? Frontiers in Cellular Neuroscience, 15. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.705348

El Omari, N., Bakrim, S., Khalid, A., Albratty, M., Abdalla, A. N., Lee, L.-H., Goh, K. W., Ming, L. C., & Bouyahya, A. (2023). Anticancer clinical efficiency and stochastic mechanisms of belinostat. Biomedicine & Pharmacotherapy, 165, 115212. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115212

El-hoshoudy, A. N. (2020). Investigating the potential antiviral activity drugs against SARS-CoV-2 by molecular docking simulation. Journal of Molecular Liquids, 318, 113968. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113968

Febles Casquero, A. (2022). Regulación del transportador de dopamina por agonistas parciales dopaminérgicos D2R/D3R y efecto de la expresión de Huntingtina mutada en la autofagia inducida por agonistas dopaminérgicos D2R/D3R [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidad de La Laguna]. En Regulación del transportador de dopamina por agonistas parciales dopaminérgicos D2R/D3R y efecto de la expresión de Huntingtina mutada en la autofagia inducida por agonistas dopaminérgicos D2R/D3R. https://portalciencia.ull.es/documentos/6526e20ca884a20a1ae86eb5

Forti, F. (2011). Flexibilidad conformacional de moléculas bioactivas: Implicaciones en diseño de fármacos y función de globinas. Tesis Doctorals - Departament - Físicoquímica. https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/41853

Galvis Rodríguez, D. J. (2013). Identificación de mutaciones en el Gen Iduronato 2 sulfatasa (IDS) en pacientes colombianos con Síndrome de Hunter. https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/20979

Giallongo, S., Řeháková, D., Biagini, T., Lo Re, O., Raina, P., Lochmanová, G., Zdráhal, Z., Resnick, I., Pata, P., Pata, I., Mistrík, M., de Magalhães, J. P., Mazza, T., Koutná, I., & Vinciguerra, M. (2022). Histone Variant macroH2A1.1 Enhances Nonhomologous End Joining-dependent DNA Double-strand-break Repair and Reprogramming Efficiency of Human iPSCs. Stem Cells, 40(1), 35-48. https://doi.org/10.1093/stmcls/sxab004

Hussain, R., Zubair, H., Pursell, S., & Shahab, M. (2018). Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. Brain Sciences, 8(9), Article 9. https://doi.org/10.3390/brainsci8090177

Ibarra Vega, A. (2023). Estudio Teórico de Compuestos Naturales como Agentes Inhibidores del Receptor TGF-β Tipo 2. http://repositorio.uas.edu.mx/jspui/handle/DGB_UAS/475

Infante, G. T. (2023). Dinámica Molecular y caracterización de fases cuasicristalinas icosahedrales. https://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/8748

Jove Filgueiras, L. (2021). Evaluación biológica de un conjugado sideróforo-antibiótico basado en el sideróforo amonabactina de la bacteria patógena Aeromonas salmonicida. https://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/29213

Koch, J., Shi, W.-X., & Dashtipour, K. (2020). VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. Pharmacology & Therapeutics, 212, 107580. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107580

Kropiwnicki, E., Binder, J. L., Yang, J. J., Holmes, J., Lachmann, A., Clarke, D. J. B., Sheils, T., Kelleher, K. J., Metzger, V. T., Bologa, C. G., Oprea, T. I., & Ma'ayan, A. (2022). Getting Started with the IDG KMC Datasets and Tools. Current Protocols, 2(1), e355. https://doi.org/10.1002/cpz1.355

Lara Muñoz, J. F., Arenas Salinas, M. (Profesor tutor), Reyes, J. A. (Profesor co-tutor), & Alzate Morales, J. (Profesor informante). (2022). Predicción de sitios de unión al ADN en la superfamilia Fur mediante inteligencia artificial y descriptores moleculares [Thesis, Universidad de Talca (Chile). Escuela de Ingeniería Civil en Bioinformática.]. http://dspace.utalca.cl/handle/1950/13009

Leal Cruz, J. (2021). Búsqueda de nuevos fármacos contra la enfermedad de Huntington activos en dianas distintas a HTT. https://openaccess.uoc.edu/handle/10609/127467

Li, Q. (2021). Structure, Application, and Biochemistry of Microbial Keratinases. Frontiers in Microbiology, 12, 674345. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.674345

Mahmud, S., Paul, G. K., Biswas, S., Kazi, T., Mahbub, S., Mita, M. A., Afrose, S., Islam, A., Ahaduzzaman, S., Hasan, Md. R., Shimu, Mst. S. S., Promi, M. M., Shehab, M. N., Rahman, E., Sujon, K. M., Alom, Md. W., Modak, A., Zaman, S., Uddin, Md. S., … Saleh, Md. A. (2022). phytochemdb: A platform for virtual screening and computer-aided drug designing. Database, 2022, baac002. https://doi.org/10.1093/database/baac002

Maiuri, T., Hung, C. L. K., Suart, C., Begeja, N., Barba-Bazan, C., Peng, Y., Savic, N., Wong, T., & Truant, R. (2021). DNA Repair in Huntington's Disease and Spinocerebellar Ataxias: Somatic Instability and Alternative Hypotheses. Journal of Huntington's Disease, 10(1), 165-173. https://doi.org/10.3233/JHD-200414

Mamani Ichupa, B. M. (2023). Contribución al estudio in silico de la actividad inhibidora de flavonoides y terpenos aislados de plantas bolivianas a la proteína AKR1B10 de interés anticancerígeno [Thesis]. http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/35505

Martín Solana, E. (2020). El atasco ribosomal y las alteraciones polisomales como mecanismo de toxicidad en la enfermedad de Huntington [doctoralThesis]. https://repositorio.uam.es/handle/10486/694439

Martínez Sepúlveda, L., & Solís, E. (Profesor G. (2019). Estandarización de PCR para la detección de la mutación del gen HTT en la enfermedad de Huntington [Thesis, Universidad de Talca (Chile). Escuela de Tecnología Médica.]. http://dspace.utalca.cl/handle/1950/12246

Martínez-Campos, Z., Pastor, N., Pineda-Urbina, K., Gómez-Sandoval, Z., Fernández-Zertuche, M., & Razo-Hernández, R. S. (2019). In silico structure-based design of GABAB receptor agonists using a combination of docking and QSAR. Chemical Biology & Drug Design, 94(4), 1782-1798. https://doi.org/10.1111/cbdd.13580

Meléndez Bottia, L. R. (2021). Simulación con dinámica molecular de las propiedades vibracionales de cintas de grafeno. http://hdl.handle.net/1992/51263

Menéndez, C. A. (2018). Determinación de nuevos principios y elementos de diseño biomoleculares y su aplicación en sistemas de interés terapéutico. https://repositoriodigital.uns.edu.ar/handle/123456789/4466

Meola, T. R., Paxton, K., Joyce, P., Schultz, H. B., & Prestidge, C. A. (2020). The effect of drug ionization on lipid-based formulations for the oral delivery of anti-psychotics. ADMET and DMPK, 8(4), 437-451. https://doi.org/10.5599/admet.830

Modenutti, C. P., & Gamarra, M. D. (2024). La Bioinformática Estructural como Herramienta Complementaria para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de base Genética. Revista de Ciencia y Tecnología, 40(Supl. 1), 22-23.

Morales Montero, F., & Vásquez Cerdas, M. (2020). Diagnóstico de transtornos del movimiento con fenotipos similares a la enfermedad de Huntington. Rev Médica de Costa Rica 2020; 86(630):34-42. https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/85038

Morena, E., Romano, C., Marconi, M., Diamant, S., Buscarinu, M. C., Bellucci, G., Romano, S., Scarabino, D., Salvetti, M., & Ristori, G. (2023). Peripheral Biomarkers in Manifest and Premanifest Huntington's Disease. International Journal of Molecular Sciences, 24(7), 6051. https://doi.org/10.3390/ijms24076051

Morrison, H. D., Morgan, D., McLauchlan, D. J., Clenaghan, C., & Rosser, A. E. (2021). Delayed diagnosis of spinal cord injuries in Huntington's disease. Practical Neurology. https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002854

Muñoz-Cobo Belart, J. P. (2017). Análisis del silenciamiento génico de TCERG1 mediante Exon Arrays. Universidad de Granada. https://digibug.ugr.es/handle/10481/48128

Murahari, M., Sundar, L., Chaki, S., Poongavanam, V., Bhat, P., & Nayak, U. Y. (2019). Conference on Drug Design and Discovery Technologies. Royal Society of Chemistry.

Nascimento, A. M. de S. (2021). Mecanismos de ação antibacteriana de inibidores de tripsina: Uma revisão sistemática e um estudo por simulação computacional de dinâmica molecular com membranas de bactérias [masterThesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte]. https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/45313

Olmo Martín, S. M. del. (2020). Nanomateriales dirigidos al sistema nervioso central (SNC). Contribución de la nanotecnología al desarrollo de sistemas de administración de fármacos al cerebro. https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/19450

Ortega-Martínez, E. (2024a). Síntesis y evaluación de nanopartículas lipídicas como vehículos capaces de atravesar la BHE en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Universidad de Granada. https://digibug.ugr.es/handle/10481/88566

Ortega-Martínez, E. (2024b). Síntesis y evaluación de nanopartículas lipídicas como vehículos capaces de atravesar la BHE en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Universidad de Granada. https://digibug.ugr.es/handle/10481/88566

Pal, S., Narayan, J., & Mallubhotla, S. (2009). InSilico structure prediction of P27 SJ, a novel protein in St. John's Wort, that suppresses expression of HIV-1 genome. Bioinfrontiers.

Páramo-Rodríguez, L., Moreno-Marro, S., Guardiola-Vilarroig, S., Zurriaga, Ó., & Cavero-Carbonell, C. (2023). La enfermedad de Huntington en la Comunitat Valenciana. Revista de Neurología, 76(11), 343. https://doi.org/10.33588/rn.7611.2022088

Patil, R. S., Vyas, S. G., Quazi, W. T., Tembhurnikar, H. J., Milmile, P. S., Umekar, M. J., Patil, R. S., Vyas, S. G., Quazi, W. T., Tembhurnikar, H. J., Milmile, P. S., & Umekar, M. J. (2021). The gut microbiome in Huntington disease: A review. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 15(3), Article 3. https://doi.org/10.30574/gscbps.2021.15.3.0180

Pavón-Realpe, V. H., Jaramillo-Koupermann, G., López-Cortés, A., Enríquez, J. P. D., Cuzco, C. D. C., Socasi, D. C. N., & Paz-y-Miño, C. (2014). Estado de la mutación del gen IT-15 (HTT) en familias ecuatorianas con enfermedad de Huntington. Archivos de Neurociencias, 19(2), 73-78.

Pavón-Realpe, V., Jaramillo K, G., López-Cortés, A., Dominguez Enriquez, J., Cuzco, D., Socasi, D., & Paz-y-Mino, C. (2014). Estado de la mutación del gen IT-15 (HTT) en familias ecuatorianas con enfermedad de Huntington. https://doi.org/10.13140/2.1.2615.9365

Perez-González, V., De-la-Cruz-Estrada, E., Cervantes-Arriaga, A., Rodriguez-Violante, M., Perez-González, V., De-la-Cruz-Estrada, E., Cervantes-Arriaga, A., & Rodriguez-Violante, M. (2019). Frecuencia De Casos Juveniles Con Enfermedad De Huntington En Población Mexicana. Revista Ecuatoriana de Neurología, 28(1), 26-31.

Peter, R. M., Sarwar, Md. S., Mostafa, S. Z., Wang, Y., Su, X., & Kong, A.-N. (2023). Histone deacetylase inhibitor belinostat regulates metabolic reprogramming in killing KRAS-mutant human lung cancer cells. Molecular Carcinogenesis, 62(8), 1136-1146. https://doi.org/10.1002/mc.23551

Pidathala, S., Liao, S., Dai, Y., Li, X., Long, C., Chang, C.-L., Zhang, Z., & Lee, C.-H. (2023). Mechanisms of neurotransmitter transport and drug inhibition in human VMAT2. Nature, 623(7989), 1086-1092. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06727-9

Platón, M. (2021). Participación de las proneurotrofinas y sus receptores en la degeneración retiniana en modelos murinos de retinosis pigmentaria. https://doi.org/10.13039/501100004837

Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2019). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas, 21(S1), 65-87.

Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2019). Diseño de fármacos asistido por computadora: Cuando la informática, la química y el arte se encuentran. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 21(2), 124-134.

Proaño, D. G., Galarza, C. G., Polit, L. V., & Galarza, C. G. (2023). Identificación de posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en base a estudios bioinformáticos. Mediciencias UTA, 7(3), Article 3. https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v7i3.2067.2023

Puentes Díaz, N. D. (2023). Estudio computacional de ligandos quelantes de cobre coordinados por N, O y P con potencial aplicación en la enfermedad de Alzheimer [Trabajo de grado - Maestría, Universidad Nacional de Colombia]. https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/83945

Queiroz, K. de O. D. (2023). Estudo in Silico do potencial farmacológico de derivados do Cardanol isolado da casca da Castanha de Caju. https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/9858

Quispe Lipa, M. B. (2018). Evaluación de la Interacción Fármaco Receptor entre la "(3s) -3-AMINO-1-Hidroxi-3,4-Dihidroquinolin-2-(1H)-ONA" y la Quinurenina Amino Transferasa II (KAT II), Mediante Métodos Computacionales. https://repositorio.ucsm.edu.pe/handle/20.500.12920/8059

Rabal Gracia, O. (2006). Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de tirosina quinasas. Contribución al desarrollo del programa PRALINS para el diseño de quimiotecas combinatorias [Ph.D. Thesis, Universitat Ramon Llull]. En TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). https://www.tdx.cat/handle/10803/9303

Ramirez Reyes, G. F. (2019). Estrategias en el diseño de fármacos. https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/17524

Ramos Ninataype, M. I. (2023). Prevalencia de los factores relacionados con la enfermedad de Huntington, una revisión narrativa. Repositorio de Tesis - UNMSM. https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3413065

Rodríguez Merchán, M. (2021). Refinamiento de la mutación W107Rde la enzima KatG deMycobacterium tuberculosis y estudio de docking con Isoniazida. https://openaccess.uoc.edu/handle/10609/133253

Rodríguez-Agudelo, Y., Chávez-Oliveros, M., Ochoa-Morales, A., Martínez-Ruano, L., Camacho-Molina, A., & Paz-Rodríguez, F. (2022). Malestar psicológico en portadores y no portadores de la mutación causante de enfermedad de Huntington y su relación con la carga de la enfermedad. Neurología. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.06.007

Rojas Arévalo, J. J., & Mena Ojitos, D. del C. (2022). Revisión sistemática de estrategias computacionales para el diseño de nuevos fármacos basados en estructuras quelantes como agentes terapéuticos para la enfermedad del Alzheimer. https://repositorio.uniatlantico.edu.co/handle/20.500.12834/1408

Rojas, M. P. (2020, mayo 11). Fibromialgia: Un dolor crónico e incapacitante. NeuroClass. https://neuro-class.com/fibromialgia-un-dolor-cronico-e-incapacitante/

Romero, A. L., Marcondes, D. L. Z., & Romero, R. B. (2020). Conscientizando acerca da toxicidade de fármacos, inseticidas e corantes alimentícios artificiais por meio de ferramentas computacionais. ACTIO: Docência em Ciências, 5(1), Article 1. https://doi.org/10.3895/actio.v5n1.10711

Romero Salamanca, J. M., & Castañeda Castellanos, B. A. (2019). Modelo de interacción molecular de metabolitos presentes en la especie Cannabis satival con la enzima ciclooxigebasa-1 (COX1) y la enzima ciclooxigensa-2 (COX2) de homo sapines. https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1376

Rosales-Reynoso, M. A., Ochoa-Hernández, A. B., Juárez-Vázquez, C. I., & Barros-Núñez, P. (2016). Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas. Neurología, 31(9), 628-638. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.02.004

Sánchez Bouza, M. de J., Sánchez Frenes, P., Ayala Reina, Z. E., Sánchez Sánchez, P. J., Santos Solís, M., Sánchez Bouza, M. de J., Sánchez Frenes, P., Ayala Reina, Z. E., Sánchez Sánchez, P. J., &

Santos Solís, M. (2022). Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. Revista Finlay, 12(2), 208-220.

Sánchez Mustelier, Y. (2023). Derivados de benzodihidrofuranos y su evaluación como potenciales sistemas neuroprotectores. http://repositorio.udec.cl/jspui/handle/11594/11759

Sánchez, T. S., Amador, E. A., Lezcano, L. B., Fraguela, M. E. G., Fuentes, N. P., Pedre, L. L., Robinson, M. de los Á., & Rosado, J. A. (2019). Efecto neuroprotector del trasplante de células mononucleares de médula ósea en un modelo experimental en rata para la enfermedad de Huntington. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba, 9(3), Article 3.

Sánchez-Rojas, M., Puentes Rozo, P., Pineda, D. A., Acosta-López, J., Mejía-Segura, E., Cervantes-Henríquez, M., Martínez-Banfi, M., Ahmad, M., Rosa Ríos Anillo, M., Pineda-Alhucema, W., Noguera-Machacón, L. M., De la Hoz, M., Jiménez-Figueroa, G., Escudero-Cabarcas, J., Arcos-Burgos, M., Vélez, J. I., Montoya Grajeda, J., Rodríguez Gómez, O., Ruvalcaba Medina, A., … Sánchez-Barrios, C. (2021). Enfermedad de Huntington: Una aproximación desde la investigación. Ediciones Universidad Simón Bolívar. https://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/11816

Silva, A. D. da, Sousa, G. A., Alves, V. S., Santos, A. J. P. A. dos, Brayner, J. G. M., & Braz, H. L. B. (2022). REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS GUIADO POR MODELO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA OSTEOPOROSE. Brazilian Journal of Case Reports, 2(Suppl.3), Article Suppl.3. https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2022.2.Suppl.3.249-254

Simón Vicente, L. (2023). El desempeño ocupacional de los pacientes con enfermedad de Huntington. El contexto universitario como espacio promotor de hábitos saludables, 2023, ISBN 84-18465-37-9, pág. 90, 90. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8775911

Sosa-Peinado, A., Fructuoso-García, K., Vásquez-Bochm, L., & Gonzalez-andrade, M. (2022). Bisindolylmaleimides New Ligands of CaM Protein. Molecules, 27, 7161. https://doi.org/10.3390/molecules27217161

Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Chapter Four—Use of molecular docking computational tools in drug discovery. En D. R. Witty & B. Cox (Eds.), Progress in Medicinal Chemistry (Vol. 60, pp. 273-343). Elsevier. https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004

Štekláč, M., Zajaček, D., & Bučinský, L. (2021). 3CLpro and PLpro affinity, a docking study to fight COVID19 based on 900 compounds from PubChem and literature. Are there new drugs to be found? Journal of Molecular Structure, 1245, 130968. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130968

Stoker, T. B., Mason, S. L., Greenland, J. C., Holden, S. T., Santini, H., & Barker, R. A. (2021). Huntington's disease: Diagnosis and management. Practical Neurology. https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003074

Tabrizi, S. J., Flower, M. D., Ross, C. A., & Wild, E. J. (2020). Huntington disease: New insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. Nature Reviews Neurology, 16(10), Article 10. https://doi.org/10.1038/s41582-020-0389-4

Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. International Journal of Molecular Sciences, 20(18), Article 18. https://doi.org/10.3390/ijms20184574

Tortajada Pérez, J. (2020). Papel de la autofagia y sir-2.3/SIRT4 como moduladores de la agregación de proteínas con poliglutaminas en C. elegans [Proyecto/Trabajo fin de carrera/grado, Universitat Politècnica de València]. https://riunet.upv.es/handle/10251/147457

Truman, A., Kim, K.-Y., & Levin, D. (2009). Mechanism of Mpk1 Mitogen-Activated Protein Kinase Binding to the Swi4 Transcription Factor and Its Regulation by a Novel Caffeine-Induced Phosphorylation. Molecular and cellular biology, 29, 6449-6461. https://doi.org/10.1128/MCB.00794-09

Vaithilingam, S., Vivekanandan, L., & Krishna, M. S. (2021). Study of Pubchem Compounds for as Antiviral Agent against SARS-CoV-2. The Open COVID Journal, 1(1). https://doi.org/10.2174/2666958702101010235

Vishwas, S., Gulati, M., Kapoor, B., Gupta, S., Singh, S. K., Awasthi, A., Khan, A., Goyal, A., Bansal, A., Baishnab, S., Singh, T. G., Arora, S., Porwal, O., Kumar, A., & Kumar, V. (2021). Expanding the Arsenal Against Huntington's Disease-Herbal Drugs and Their Nanoformulations. Current Neuropharmacology, 19(7), 957-989. https://doi.org/10.2174/1570159X18666201109090824

Vukovic, S., & Huggins, D. J. (2018). Quantitative metrics for drug–target ligandability. Drug Discovery Today, 23(6), 1258-1266. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.02.015

Wang, Z.-M., Dong, X.-Y., & Cong, S.-Y. (2020). Bioinformatic analysis of a microRNA regulatory network in Huntington's disease. Journal of Integrative Neuroscience, 19(4), 641-650. https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.203

Xue, Q., Liu, X., Russell, P., Li, J., Pan, W., Fu, J., & Zhang, A. (2022). Evaluation of the binding performance of flavonoids to estrogen receptor alpha by Autodock, Autodock Vina and Surflex-Dock. Ecotoxicology and Environmental Safety, 233, 113323. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113323

Yang, F., Hu, Z., & Guo, Z. (2022). Small-Molecule Inhibitors Targeting FEN1 for Cancer Therapy. Biomolecules, 12(7), Article 7. https://doi.org/10.3390/biom12071007

Zeng, P., Wang, X.-M., Ye, C.-Y., Su, H.-F., & Tian, Q. (2021). The Main Alkaloids in Uncaria rhynchophylla and Their Anti-Alzheimer's Disease Mechanism Determined by a Network Pharmacology Approach. International Journal of Molecular Sciences, 22(7), Article 7. https://doi.org/10.3390/ijms22073612

Zhang, N., Bailus, B. J., Ring, K. L., & Ellerby, L. M. (2016). iPSC-based drug screening for Huntington's disease. Brain Research, 1638(Pt A), 42-56. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.020

Zhang, W. (2021). Papel de los microARNs en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular relacionado con el virus de la hepatitis B y su papel en la regulación del ADN circular covalente cerrado en pacientes con hepatitis B crónica en la zona gris. https://idus.us.es/handle/11441/130480

ANEXOS

Anexo 1. *Genes analizados como posibles dianas terapéuticas en bases de datos moleculares.*

#	Símbolo Genes (genes de elite)	Nombre general	Puntaje	Categoría	Malacards	OMIM	Harmonizome
1	HTT*	Huntington Disease	1464.78	Codificación de proteínas	64,68	Si	4.55658
2	STH	Saitohin	1.54872	Locus Genético	45,56	Si	3.24564
3	BDNF	Factor neurotrófico	2.08637	Locus Genético	38,44	Si	1.33257
4	MIR132*	microARN132	360.33	Gen de ARN	45,65	Si	3.15454
5	MIR29C*	microARNs29c	354,64	Gen de ARN	31,14	Si	2.13457
6	SLC2A3*	Solute Carrier Family 2 Member 3	30.2	Codificación de proteínas	24,57	Si	1.35429
7	BDNF-AS	Brain-Derived Neurotrophic Factor Antisense RNA	164.72	Gen de ARN	38,44	Si	1.33257
8	HTT-AS	Huntingtin Antisense RNA	155.98	Gen de ARN	64,68	Si	4.55658

9	NEAT1	Nuclear Enriched Abundant Transcript 1	155.67	Gen de ARN	33,45	Si	
10	HAR1A	Highly Accelerated Región 1A	155.33	Gen de ARN	24,45	Si	1.25878
11	JPH3*	Junctophilin 3	1423.89	Codificación de proteínas	58,45	Si	1.25896
12	LOC109029536*	Región de inestabilidad repetida de junctofilina 3	428.11	Elemento funcional	45,32	Si	1.36987
13	KLHDC4	Kelch Domain Containing 4	12.61	Codificación de proteínas	21,36	Si	1.69875
14	VPS13A	Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog A	7.78	Codificación de proteínas	42,54	Si	1.54781
15	ATXN10	Ataxin10	7.58	Codificación de proteínas	33,45	Si	1.25871
16	MBNL1	Muscleblind-like Splicing Regulator 1	7.32	Codificación de proteínas	30,41	Si	1.45675
17	JPH4	Junctophilin 4	7.19	Codificación de proteínas	58,45	No	1.25896
18	PPP2RB	Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit Bbeta	7.17	Codificación de proteínas	33,25	Si	1.24784
19	ATXN8OS	Ataxin 8 Opposite Strand	6.83	Codificación de proteínas	24,56	Si	1.35745

20	ATXN7	Ataxin 7	6.82	Codificación proteínas	de	33,45	Si	1.45789
21	JPH3*	Junctophilin 3	1423.89	Codificación proteínas	de	58,45	No	1.25896
22	LOC109029536*		428.11	Codificación proteínas	de	32,45	Si	2.13154
23	KLHDC4	Kelch Domain Containing 4	12.61	Codificación proteínas	de	32,41	Si	2.24543
24	VPS13A	Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog A	7.78	Codificación proteínas	de	36,78	Si	2.46787
25	ATXN10	Ataxin 10	7.58	Codificación proteínas	de	25,74	Si	1.75421
26	MBNL1	Muscleblind-like Splicing Regulator 1	7.32	Codificación proteínas	de	42,10	Si	1.34678
27	JPH4	Junctophilin 4	7.19	Codificación proteínas	de	58,45	No	1.25896
28	PPP2RB	Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit Beta	7.17	Codificación proteínas	de	17,20	Si	1.34575
29	ATXN8OS		6.83	Codificación proteínas	de	29,47	Si	1.42777
30	ATXN7	Ataxin 7	6.82	Codificación proteínas	de	30,41	Si	1.84245

31	PRNP*	Prion Protein	1423.89	Codificación de proteínas	30,98	Si	1.54645
32	DLL1	Delta-like Canonical Notch Ligand 1	428.11	Codificación de proteínas	21,45	Si	1.43275
33	JPH3	Junctophilin 3	12.61	Codificación de proteínas	58,45	No	1.25896
34	VPS13A		7.78	Codificación de proteínas	46,89	Si	1.42757
35	SLX4IP	SLX4 Interacting Protein	7.58	Codificación de proteínas	45,21	Si	1.34575
36	FRRS1L	Ferric Chelate Reductase 1 Like	7.32	Codificación de proteínas	31,45	Si	1.35757
37	PTB	Polypyrimidine Tract Binding Protein	7.19	Codificación de proteínas	26,41	Si	1.57872
38	MAGEB10	Melanoma Antigen Family B10	7.17	Codificación de proteínas	32,14	Si	1.36757
39	TMX4	Thioredoxin Related Transmembrane Protein 4	6.83	Codificación de proteínas	13,25	Si	1.64575
40	MRFAP1L1	Morfogenesis Associated Protein 1 Like 1	6.82	Codificación de proteínas	25,14	Si	1.34275
41	HDL3*	Hypodermal Layer 3	50	Elemento funcional	34,12	Si	1.34575

42	PSEN2	Presenilin 2	25	Codificación de proteínas	27,65	Si	1.34275
43	HTT*	Huntingtin	350	Codificación de proteínas	64,68	Si	4.55658
44	HDL3*	Trastorno neurodegenerativo tipo Huntington 2	30	Elemento funcional	45,21	Si	3.21459
45	JPH3	Junctofilina 3	2.88009	Locus Genético	58,45	No	1.25896
46	PRNP	Proteína priónica	2.88009	Proteína priónica	45,12	Si	1.56857
47	HDL3	Trastorno neurodegenerativo tipo Huntington 2	2.88009	Elemento funcional	45,21	Si	3.21459
48	CNR1	Cannabinoide Receptor 1	2.88009	Locus Genético	33,15	Si	1.34275
49	RCAN1	Regulator of Calcineurin 1	2.88009	Locus Genético	36,74	Si	1.25757
50	AIFM1	Apoptosis Inducing Factor Mitochondria Associated 1	2.88009	Locus Genético	36,10	Si	1.64575
51	HTT	Huntingtin	2.88009	Locus Genético	64,68	Si	4.55658

52	OGG1	8-Oxoguanine DNA Glycosylase	2.88009	Locus Genético	54,12	Si	1.67845
53	GDNF	Glial Cell Derived Neurotrophic Factor	2.88009	Locus Genético	12,14	Si	1.87245
54	FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase	2.88009	Locus Genético	32,15	Si	1.25787
55	DIABLO	Diablo IAP Binding Mitochondrial Protein	2.88009	Locus Genético	38,56	Si	1.67845
56	STK11	Serine/Threonine Kinase 11	2.88009	Locus Genético	25,69	Si	1.67878
57	IP6K2	Inositol Hexakisphosphate Kinase 2	2.88009	Locus Genético	38,45	Si	1.27879
58	BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor	1.33257	Locus Genético	38,44	Si	1.33257
59	BCL2	B-Cell CLL/Lymphoma 2	1.22242	Locus Genético	55,21	Si	1.27578
60	CAT	Catalase	1.17431	Locus Genético	35,87	Si	1.57949
61	CASP3	Caspase 3	1.13484	Locus Genético	23,64	Si	1.57849

62	APP	Amyloid Beta Precursor Protein	1.12599	Locus Genético	33,10	Si	1.68754
63	TNF	Tumor Necrosis Factor	1.09047	Locus Genético	41,23	Si	1.84945
64	DRD2	Dopamine Receptor D2	1.08196	Locus Genético	55,36	Si	1.57976
65	DRD1	Dopamine Receptor D1	1.07482	Locus Genético	41,15	Si	1.87942
66	GSK3B	lycogen Synthase Kinase 3 Beta	1.04352	Locus Genético	42,69	Si	2.78494
67	CASP7	Caspase 7	1.02971	Locus Genético	35,48	Si	2.57345
68	HTT	Huntingtina	4.55658	Locus Genético	64,68	Si	4.55658
69	BDNF	Factor neurotrófico	2.08637	Locus Genético	38,44	Si	1.33257
70	HAP1	Huntingtin Associated Protein 1	2.06487	Locus Genético	22,18	Si	2.08637
71	JPH3	Junctofilina 3	1.9267	Locus Genético	33,69	Si	3.12578
72	ZDHHC17	Zinc Finger DHHC-Type Palmitoyltransferase 17	1.74369	Locus Genético	12,45	Si	1.34275
73	ZNF141	Zinc Finger Protein 141	1.7355	Locus Genético	18,45	Si	1.35765

74	ATXN3	Ataxin 3	1.73322	Locus Genético	36,54	Si	1.35757
75	HIP1	Huntingtin Interacting Protein 1	1.71134	Locus Genético	69,87	Si	1.65578
76	CALB1	Calbindin 1	1.59653	Locus Genético	22,47	Si	1.69754
77	TAC1	Tachykinin Precursor 1	1.46891	Locus Genético	12.47	Si	2.74945
78	CHAT	Choline O-Acetyltransferase	1.461	Locus Genético	38,45	Si	2.42784
79	IFT57	intraflagellar transport 57	1.41227	Locus Genético	36,41	Si	2.97841
80	PDE10A	phosphodiesterase 10A	1.40395	Locus Genético	41,23	Si	4.34645
81	DNAJB	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1	1.39389	Locus Genético	21,52	Si	2.34648
82	GRIN2B	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	1.38603	Locus Genético	34,64	Si	3.94812
83	HSPA4	heat shock 70kDa protein 4	1.38297	Locus Genético	45,12	Si	3.27579

84	RBFOX3	RNA binding protein, fox-1 homolog (C. elegans) 3	1.3821	Locus Genético	34,11	Si	2.78796
85	CASP6	caspase 6, apoptosis-related cysteine peptidase	1.3821	Locus Genético	36,12	Si	1.46789
86	VPS13A	vacuolar protein sorting 13 homolog A (S. cerevisiae)	1.37381	Locus Genético	25,14	Si	2.58896
87	NYP	Neuropeptide Y	1.37163	Locus Genético	36,14	Si	2.36489
88	ATN1	Atrofina 1	1.25685	Locus Genético	26,98	Si	2.47852
89	JPH3	Junctofilina 3	1.45788	Locus Genético	28,74	No	1.26975
90	PTB	Proteína de unión a caja TATA	1.46489	Locus Genético	36,41	Si	2.32458
91	ADORA2A	Adenosina A2a receptor	1.90426	Locus Genético	26,93	Si	2.36987
92	GRIK1	Glutamato receptor, ionotrópica, kainita 1	1.75647	Locus Genético	36,54	Si	1.32445
93	HAP1	Huntingtin-associated proteína 1	1.52467	Locus Genético	21,58	Si	1.75892

94	HDAC1	Histona deacetilasa 1	1.64213	Locus Genético	31,61	Si	1.58963
95	HTT	Huntingtin	1.96524	Locus Genético	64,68	Si	4.55658
96	MAP2K6	Mitogen-activated protein kinase kinase 6	1.24678	Locus Genético	21,45	Si	1.25889
97	MAP3K6	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6	1.34579	Locus Genético	36,89	Si	2.85563
98	PEX7	Peroxisomal biogénesis factor 7	1.34579	Locus Genético	41,25	Si	2.24565
99	STH	Saitohin	1.54872	Locus Genético	46,52	Si	3.17815
100	UCHL1	Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase)	1.32478	Locus Genético	46,12	Si	1.342757
101	ATN1	Atrofia 1	1.27546	Locus Genético	40,14	Si	1.32579
102	ATXN1	Ataxina 1	1.45164	Locus Genético	49,87	Si	1.34575
103	DMPK	Distrofia miotónica-proteína quinasa	1.23457	Locus Genético	32,45	Si	1.42727
104	HTT	HUNTINGTINA	1.96524	Locus Genético	64,68	Si	4.55658

105	FMR1	X frágil retraso mental 1	1.56978	Locus Genético	49,87	Si	1.42777
106	ADORASA2	Adenosine A2a receptor	1.90426	Locus Genético	41,56	Si	1.64457
107	APOE	Apolipoproteína	1.25878	Locus Genético	23,45	Si	1.34678
108	ATG16L1	Apolipoproteína E	1.32594	Locus Genético	40,25	Si	1.46794
109	ATG3	Autophagy related 3	1.45697	Locus Genético	36,91	Si	1.245757
110	ATG5	Autophagy related 5	1.45698	Locus Genético	25,14	Si	1.243757
111	ATG7	Autophagy related 7	1.45894	Locus Genético	33,41	Si	1.28768
112	BECN1	Beclin 1, autophagy related	1.58975	Locus Genético	36,47	Si	1.45779
113	CBS	Cystathionine-beta-synthase	1.35487	Locus Genético	12,45	Si	1.54246
114	HAP1	Huntingtin-associated protein 1	1.65478	Locus Genético	22,18	Si	2.08637
115	HTT	Huntingtin	1.96524	Locus Genético	64,68	Si	4.55658

116	MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	1.25874	Locus Genético	45,89	Si	4.24578
117	MTR	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	1.65781	Locus Genético	25,62	Si	1.27575
118	MTRR	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	1.65142	Locus Genético	23,47	Si	1.36757
119	OGG1	8-oxoguanine DNA glycosylase	1.74123	Locus Genético	33,65	Si	1.24577
120	FEN1	endonucleasa 1 específica de la estructura del colgajo tiolesterasa	1.36974	Genes de ARN	41,54	Si	1.97847

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de Malacards, Harmonizome y OMIM.

Anexo 2. *Genes candidatos.*

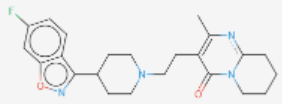
#	NOMBRE	Categoría
1	HTT	Locus genético
2	SLC2A	Locus genético
3	PRNP	Locus genético
4	VPS13A	Locus genético
5	ATXN7	Locus genético
6	CNR1	Locus Genético
7	OGG1	Locus Genético
8	GDNF	Locus Genético
9	CASP3	Locus genético
10	DRD2	Locus genético
11	GSK3B	Locus genético
12	HAP1	Locus genético
13	ZDHHC17	Locus genético
14	ATXN3	Locus genético
15	HIP1	Locus genético
16	CALB1	Locus genético
17	IFT57	Locus genético
18	PDE10A	Locus genético
19	HSP	Locus genético
20	ATN1	Locus genético
21	ADORA2A	Locus genético
22	GRIK (1-2)	Locus genético
23	UCHL1	Locus genético
24	ATXN1	Locus genético
25	DMPK	Locus genético
26	FMR1	Locus genético
27	ATG	Locus genético
28	BECN1	Locus genético
29	MTR	Locus genético
30	GRIK2	Locus genético
31	GSTO	Elemento funcional

32	PTB	Elemento funcional
33	HDL3	Elemento funcional
34	DRD5	Elemento funcional
35	GIT1	Elemento funcional
36	GRK4	Codificación de proteínas
37	APOE	Codificación de proteínas
38	ACHE	Codificación de proteína
39	NSD2	Codificación de proteínas
40	KALRN*	Codificación de proteínas
41	TARBP2	Codificación de proteínas
42	BDNF	Codificación de proteínas
43	JPH3	Codificación de proteínas
44	GRIN2B	Codificación de proteínas
45	TP53	Codificación de proteína
46	ADD1	Codificación de proteínas
47	IDUA	Codificación de proteínas
48	DNAJB	Genes de ARN
49	PDE6B	GENES DE ARN
50	FEN1	Genes de ARN

Nota: Elaborado por el autor. Obtenido de Malacards, Harmonizome y OMIM.

Anexo 3. *Moledo de Quimioteca a partir de Docking Molecular.*

Representación de moléculas



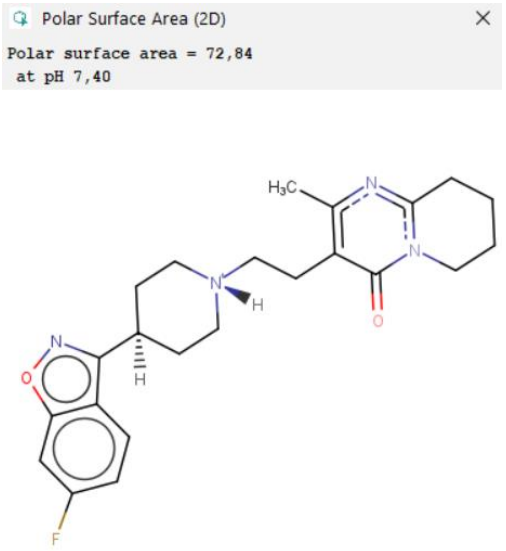
SONRISAS

Propiedades de la molécula:

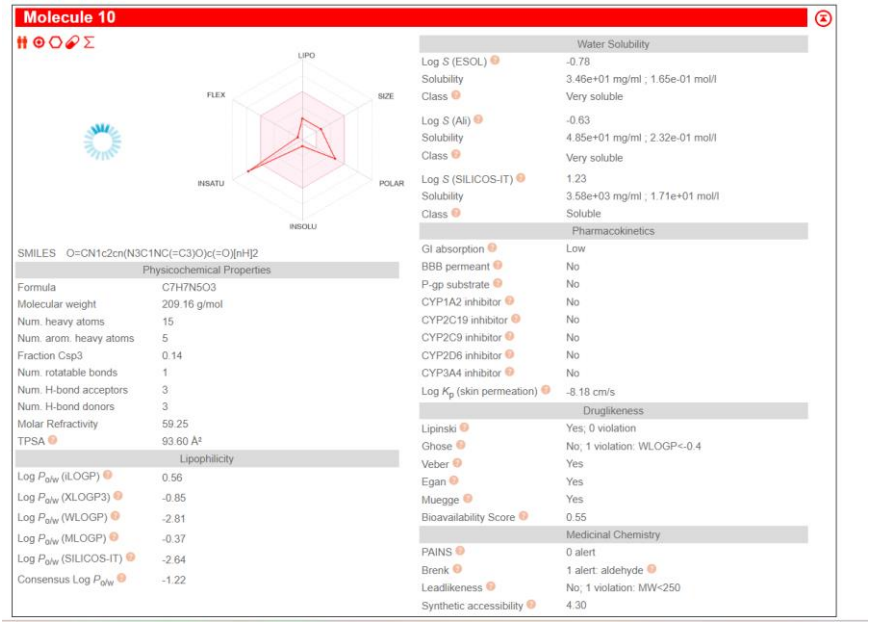
Descriptor	Valor
Peso molecular	410.493
Iniciar sesión	3.59042
#Bonos rotativos	4
#Aceptadores	6
#Donantes	0
Área de superficie	174.239

Propiedad	Nombre del modelo	Valor previsto	Unidad
Absorción	Solubilidad del agua	-3.909	Numérico (log mol/L)
Absorción	permeabilidad al caco2	1.281	Numérico (log Papp en 10 $^{-6}$ cm/s)
Absorción	Absorción intestinal (humana)	96.291	Numérico (% absorbido)
Absorción	Permeabilidad de la piel	-3.024	Numérico (log Kp)
Absorción	Sustrato de glicoproteína P	Sí	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P I	Sí	Categórico (Sí/No)
Absorción	Inhibidor de la glicoproteína P II	Sí	Categórico (Sí/No)
Distribución	VDss (humano)	0,846	Numérico (log L/kg)
Distribución	Fracción desatada (humana)	0.181	Numérico (Fu)
Distribución	Permeabilidad BBB	0,017	Numérico (log BB)
Distribución	permeabilidad del sistema nervioso central	-2,83	Numérico (registro PS)
Metabolismo	Sustrato CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Sustrato CYP3A4	Sí	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP1A2	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2C19	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	inhibidor de CYP2C9	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP2D6	No	Categórico (Sí/No)
Metabolismo	Inhibidor de CYP3A4	No	Categórico (Sí/No)
Excreción	Liquidación total	0.958	Numérico (log ml/min/kg)
Excreción	Sustrato renal OCT2	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad por AMES	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Máx. dosis tolerada (humana)	-0.613	Numérico (log mg/kg/día)
Toxicidad	inhibidor de hERG I	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	inhibidor de hERG II	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad aguda oral en ratas (LD50)	3.103	Numérico (mol/kg)
Toxicidad	Toxicidad crónica oral en ratas (LOAEL)	1.073	Numérico (log mg/kg pc/día)
Toxicidad	Hepatotoxicidad	Sí	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Sensibilización de la piel	No	Categórico (Sí/No)
Toxicidad	Toxicidad *por T.Pyriformis*	0.386	Numérico (log ug/L)
Toxicidad	Toxicidad de los pececillos	-1.624	Numérico (log mM)

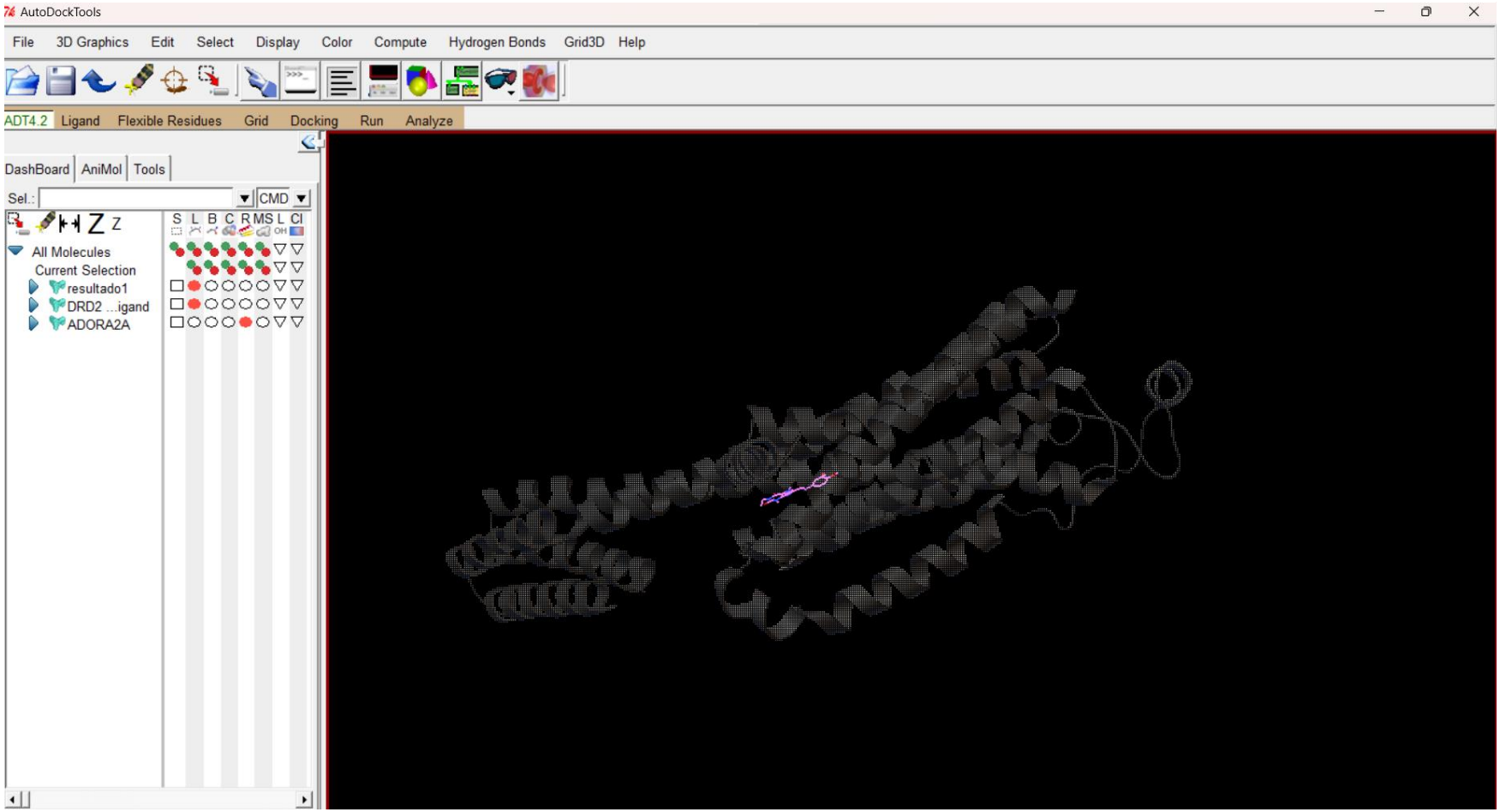
Anexo 4. *Estructura obtenida a partir de MarvinSchetk.*



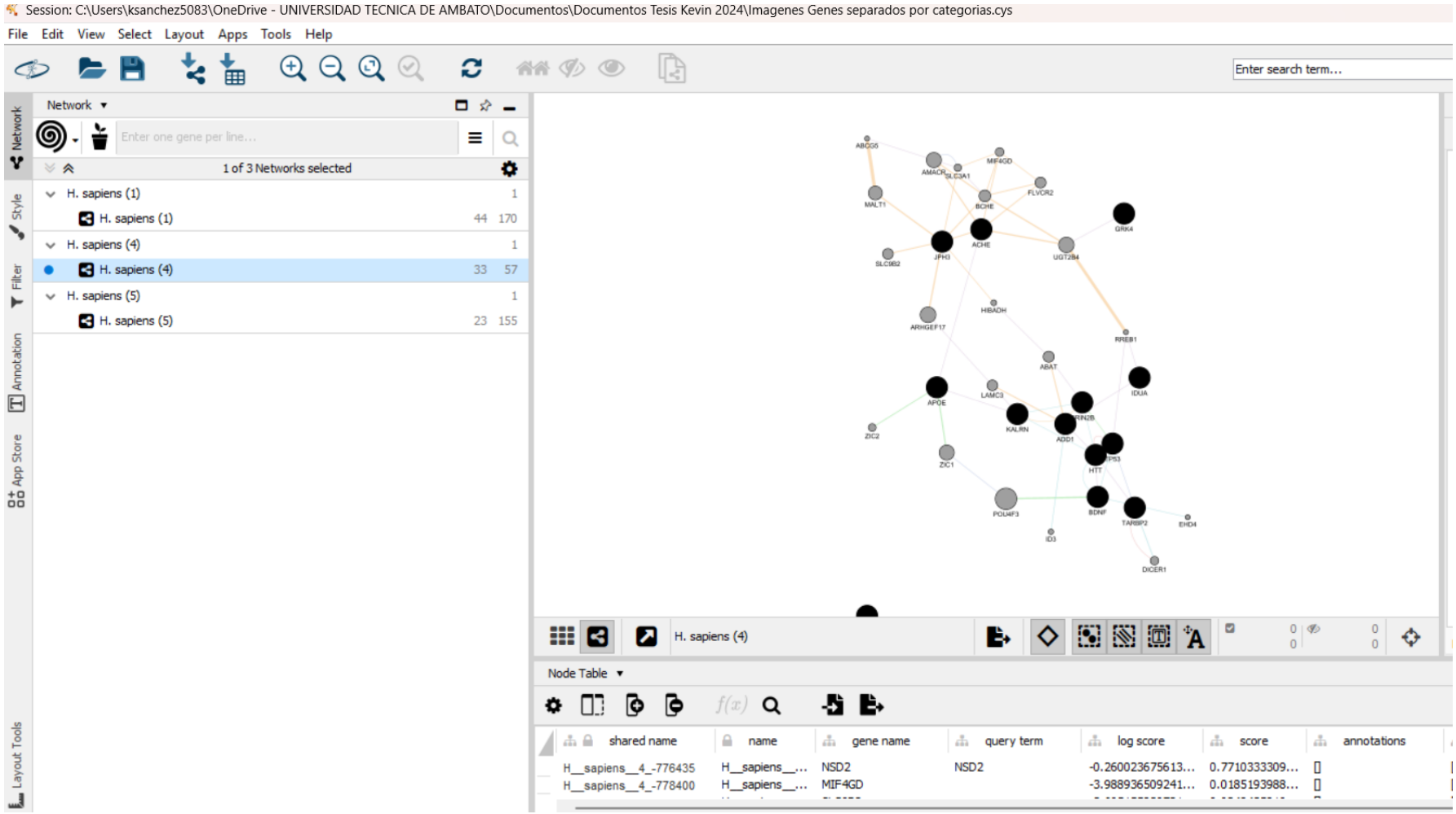
Anexo 5*. Modelo de Quimioteca a partir de los resultados de Docking Molecular.*



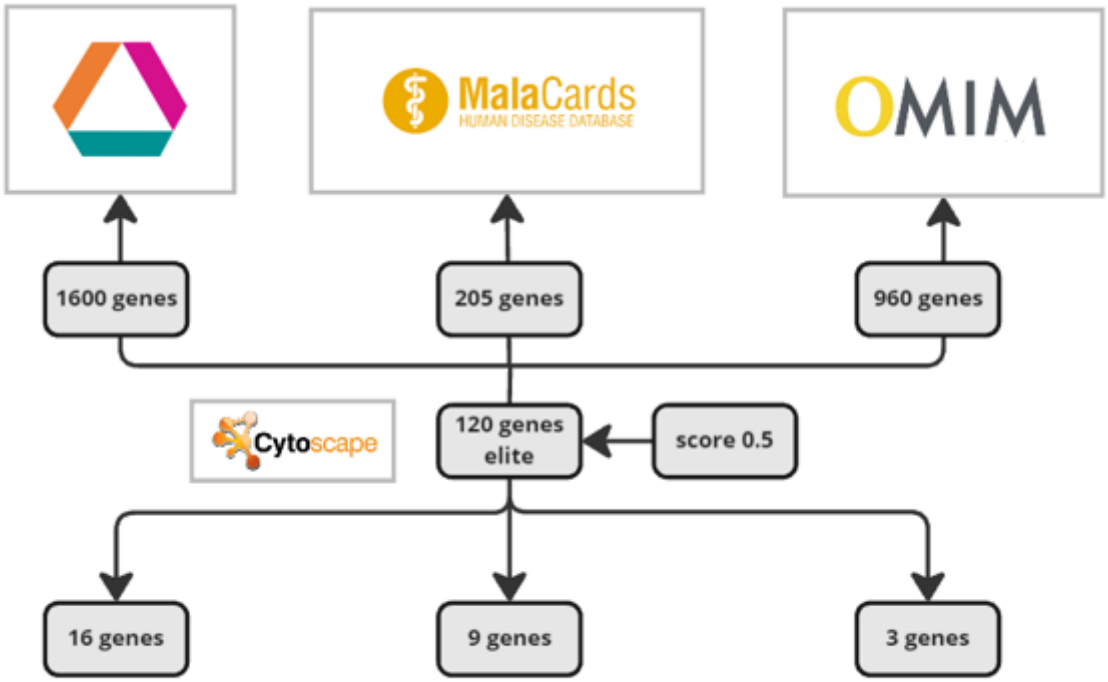
Anexo 6. *Entorno AutoDock Tools.*



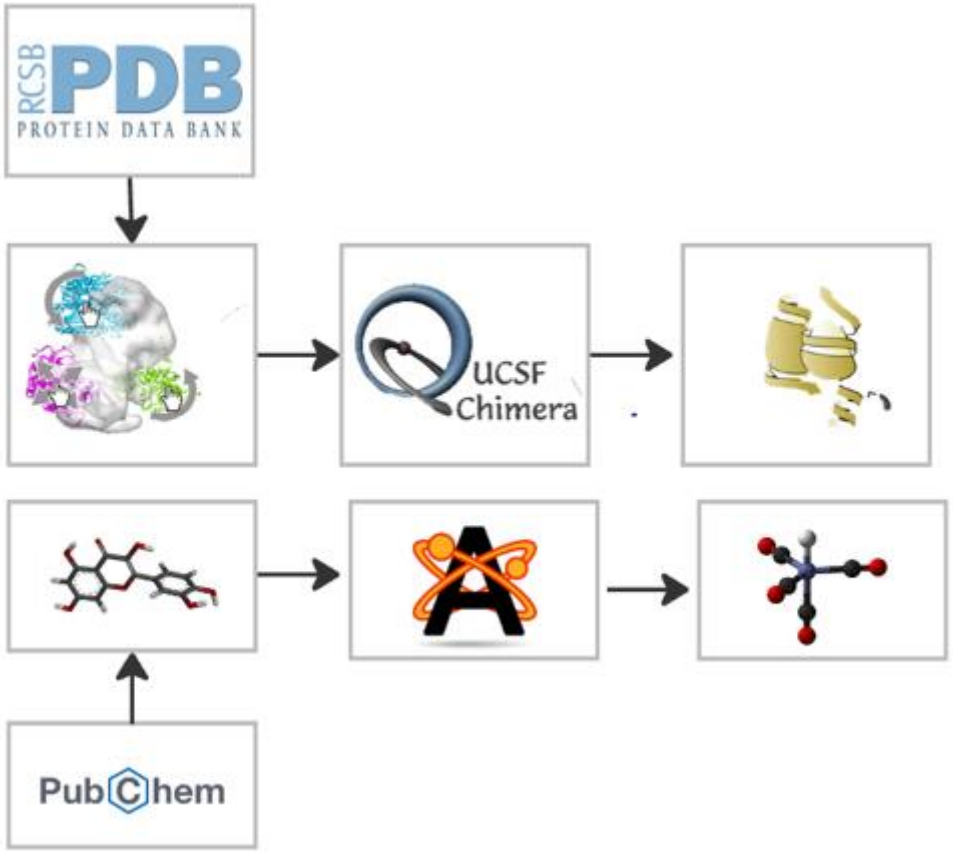
Anexo 7. *Entorno Cytoscape.*



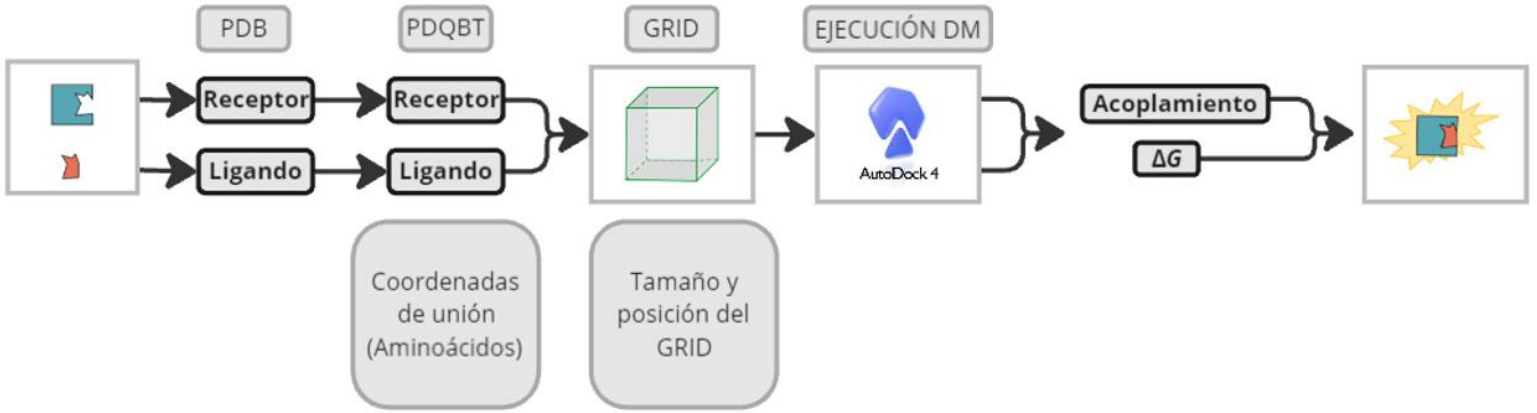
Anexo 8. *Procedimiento Obtención de genes representativos a partir de búsqueda en bases de datos moleculares.*



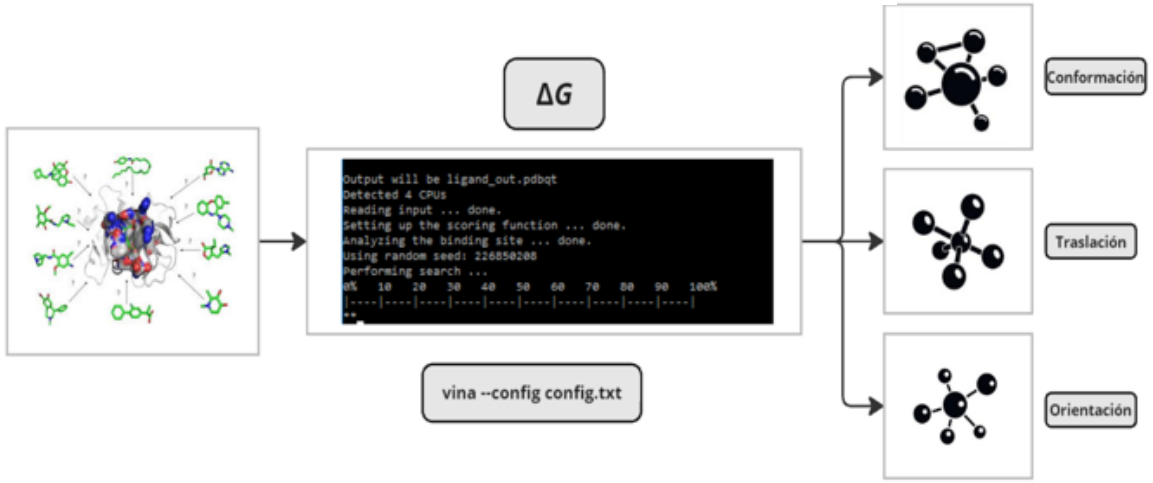
Anexo 9. *Procedimiento de limpieza de proteínas y estabilización de ligandos.*



Anexo 10. *Procedimiento de D.M.*



Anexo 11. *Obtención de valores ΔG en la terminal de Ubuntu.*



Anexo 12. *Análisis ADMET a partir de los resultados de D.M.*

