



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y**  
**BIOTECNOLOGÍA**  
**CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA**



---

**Tema:** Estudios bioinformáticos para la identificación de posibles dianas terapéuticas en la enfermedad de la *Diabetes Mellitus tipo 2* (T2DM).

---

Trabajo de Titulación, Modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención de título de Ingeniero Bioquímico, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

**Autor:** Luis David Guevara Proaño

**Tutor:** MSc. Cristian Fernando Galarza Galarza

**Ambato – Ecuador**

**Marzo 2022**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

MSc. Cristian Fernando Galarza Galarza

**CERTIFICA**

Que el presente trabajo de titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la modalidad de 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 de Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 08 de febrero del 2022.

-----  
MSc. Cristian Fernando Galarza Galarza

**C.I: 1803160272**

**TUTOR**

## **DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD**

Yo, Luis David Guevara Proaño, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Investigación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniero Bioquímico, son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.

-----  
Luis David Guevara Proaño

**C.I.** 1726890187

**AUTOR**

## **APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Los suscritos Docentes Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, de la modalidad 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:

---

**Presidente del Tribunal**

---

**Dr. García Solis Mario Daniel**

C.I. 1103605471

---

**Dra. Núñez Villacis Lorena De Los Ángeles**

C.I. 1804256905

Ambato, 10 de Marzo del 2022

## **DERECHOS DE AUTOR**

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

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

---

Luis David Guevara Proaño

C.I. 1726890187

**AUTOR**

## **DEDIDACTORIA**

*A toda mi familia, en especial a mi padre, Luis Guevara y abuela, Rosario Velastegui, que son el motivo principal de todo el presente trabajo de investigación, dedico todo mi esfuerzo por ellos.*

*A mi madre, Marly Proaño, cuyo sueño es ver a sus hijos triunfando en la vida.*

*A mi hermana que nos cuida y guía cuando más la necesitamos.*

*A toda aquella persona que tenga la terrible enfermedad de la diabetes tipo 2 y esté luchando constantemente por su vida.*

## AGRADECIMIENTO

*A mi padre que constantemente lucha contra esta enfermedad y es capaz de apoyar a su familia.*

*A mi padre y madre, por apoyarme incondicionalmente, estar siempre a mi lado y enseñarme sus valores.*

*A mi abuela, que brindó amor incondicional a toda su familia, especialmente a sus hijos hasta el final de sus días, que en paz descanse.*

*A mi hermana, por cuidarnos en los momentos más delicados de la familia.*

*A mi tía, Rocío Guevara Velástegui, que, con su ayuda, hemos podido seguir adelante pese a todas las dificultades que superamos como familia.*

*A mi abuelo, Luis Guevara Martínez, por estar dispuesto siempre a apoyarme y me ayudó a lo largo toda mi carrera.*

*A mi tutor, Mg. Cristian Fernando Galarza Galarza, por guiarme en la elaboración de este trabajo y permitirme realizar la tesis cuyo tema se planteó en honor a mi padre y abuela.*

*A todos los docentes que actuaron en mi educación y tuvieron la pasión de educarnos profesionalmente a sus estudiantes.*

*A la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, por darnos todos los materiales necesarios en nuestro crecimiento profesional.*

*A mis compañeros que nos apoyamos mutuamente para superar las dificultades dentro de la carrera.*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

<b>APROBACIÓN DEL TUTOR</b> .....	<b>ii</b>
<b>DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD</b> .....	<b>iii</b>
<b>APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL DE GRADO</b> .....	<b>iv</b>
<b>DERECHOS DE AUTOR</b> .....	<b>v</b>
<b>DEDIDACTORIA</b> .....	<b>vi</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>xi</b>
<b>INDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>xii</b>
<b>INDICE DE ANEXOS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xv</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Antecedentes investigativos .....	1
1.1.1. Diabetes Mellitus tipo 2 .....	1
1.1.1.1. Epidemiología.....	1
1.1.2. Mecanismos moleculares de la T2DM.....	2
1.1.2.1. Resistencia a la insulina.....	2
1.1.2.1.1. Resistencia a la insulina en el músculo esquelético.....	3
1.1.2.1.2. Resistencia a la insulina en el tejido adiposo.....	3
1.1.2.1.3. Resistencia a la insulina en el hígado .....	4
1.1.2.2. Disfunción de células $\beta$ .....	5
1.1.3. Enfoques terapéuticos .....	6
1.1.3.1. Terapias farmacológicas .....	6
1.1.3.1.1. Biguanidas .....	7
1.1.3.1.2. Meglitinidas .....	7
1.1.3.1.3. Sulfonilureas .....	8
1.1.3.1.4. Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa .....	8
1.1.3.1.5. Tiazolidinedionas.....	8
1.1.3.1.6. Análogos de amilina .....	9
1.1.3.1.7. Inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV.....	9



1.1.3.1.8. Agonistas del receptor de GLP-1 .....	9
1.1.3.1.9. Insulina.....	10
1.1.3.2. Terapias no farmacológicas .....	11
1.1.3.2.1. Actividad física .....	11
1.1.3.2.2. Restricción calórica.....	12
1.1.4. Bioinformática .....	12
1.1.4.1.1. Cribado Virtual .....	13
1.1.4.1.2. Acoplamiento molecular.....	13
1.1.4.1.3. Preparación del ligando y proteínas.....	13
1.1.4.1.4. Acoplamiento ciego .....	14
1.1.4.1.5. Acoplamiento dirigido .....	14
1.1.4.1.6. Puntuación .....	14
1.1.4.1.7. Diseño de fármacos asistido por computadora .....	15
1.2. Objetivos .....	15
1.2.1. Objetivo general.....	15
1.2.2. Objetivos específicos .....	15
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>17</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>17</b>
2.1. Materiales y equipos.....	17
2.1.1. Materiales.....	17
2.1.1.1. <i>Software de bioinformática</i> .....	17
2.1.2. Equipos.....	17
2.2. Métodos .....	17
2.2.1. Selección de bibliografía.....	17
2.2.3. Integración de los datos.....	18
2.2.4. Validación de los genes seleccionados .....	19
2.2.5. Prueba de viabilidad de las dianas terapéuticas .....	19
2.2.6. Búsqueda de moléculas que podrían interactuar con las dianas.....	19
2.2.7. Cribado virtual .....	20
2.2.8. Análisis de la toxicidad de las moléculas.....	21
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
3.1. Análisis y discusión.....	22

3.1.1.	Análisis en la base de datos.....	22
3.1.2.	Análisis de la integración de datos.....	28
3.1.2.1.	Resistencia a la Insulina.....	28
3.1.2.2.	Células $\beta$ .....	32
3.1.3.	Análisis de la validación de los genes seleccionados .....	36
3.1.4.	Prueba de viabilidad de las dianas terapéuticas .....	39
3.1.5.	Análisis de interacción molecular .....	43
3.1.6.	Análisis del cribado virtual .....	44
3.1.7.	Análisis de toxicidad de los fármacos.....	45
<b>CAPÍTULO IV</b>	.....	<b>52</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	.....	<b>52</b>
4.1.	Conclusiones .....	52
4.2.	Recomendaciones .....	53
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	.....	<b>54</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Medicamentos terapéuticos en la T2DM. ....	6
<b>Tabla 2.</b> Tipos de insulina aplicados en la diabetes. ....	10
<b>Tabla 3.</b> Rangos de intensidad en función de la capacidad cardiaca.....	12
<b>Tabla 4.</b> Genes élite involucrados en la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM). ....	24
<b>Tabla 5.</b> Interacciones de la red de la resistencia a la insulina.....	29
<b>Tabla 6.</b> Propiedades generales de la red biológica de la resistencia a la insulina....	31
<b>Tabla 7.</b> Interacciones de la red de disfunción de células B. ....	34
<b>Tabla 8.</b> Propiedades generales de la red biológica de disfunción de células B. ....	35
<b>Tabla 9.</b> Fármacos asociados a los genes élite de la T2DM.....	37
<b>Tabla 10.</b> Puntuación de los sitios de unión de los genes satélite. ....	40
<b>Tabla 11.</b> Fármacos candidatos con energía de interacción favorable.....	45
<b>Tabla 12.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,8 kcal/mol.....	46
<b>Tabla 13.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,7 kcal/mol.....	47
<b>Tabla 14.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,6 kcal/mol.....	47
<b>Tabla 15.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,5 kcal/mol.....	48
<b>Tabla 16.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,4 kcal/mol.....	49
<b>Tabla 17.</b> Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,3 kcal/mol.....	49
<b>Tabla 18.</b> Posibles tratamientos terapéuticos. ....	51

## INDICE DE FIGURAS.

<b>Figura 1.</b> Ruta disfuncional metabólica de la T2DM.....	23
<b>Figura 2.</b> Red biológica de la resistencia a la insulina.....	29
<b>Figura 3.</b> Gráfico de dispersión de la red biológica de resistencia a la insulina. ....	32
<b>Figura 4.</b> Red biológica de la disfunción de células B.....	33
<b>Figura 5.</b> Gráfico de dispersión de la disfunción de células B.....	36
<b>Figura 6.</b> Estructura tridimensional proteica del Receptor Sustrato de Insulina 1 (IRS-1) con el mejor pocket drugable.....	42
<b>Figura 7.</b> Cálculo del sitio de unión de IRS-1. A. Resultado de protein.plus. B. Resultado de canSAR.....	43
<b>Figura 8.</b> Espacio de las coordenadas de la grid por residuos de aminoacidos tomados de Protein.Plus.....	44
<b>Figura 9.</b> Acoplamiento del ligando en el receptor y su afinidad como energía de interacción.....	44

## INDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Genes elite de la T2DM mediante MalaCards. ....	66
<b>Anexo 2.</b> Relación fenotípica y genes asociados a la T2DM. ....	66
<b>Anexo 3.</b> Dataset de genes de la T2DM en Harmonizome.....	67
<b>Anexo 4.</b> Construcción de red biológica de la resistencia a la insulina. ....	67
<b>Anexo 5.</b> Construcción de red biológica de la disfunción de células B.....	68
<b>Anexo 6.</b> Validación de genes en DrugBank. ....	68
<b>Anexo 7.</b> Sección de fármacos en DrugBank. ....	69
<b>Anexo 8.</b> Búsqueda de la estructura proteica de IRS-1. ....	69
<b>Anexo 9.</b> Búsqueda de la estructura en Protein.Plus para el análisis del sitio de unión. .....	70
<b>Anexo 10.</b> Portal web de cribado virtual basado en la estructura tridimensional y las coordenadas de la grid.....	70
<b>Anexo 11.</b> Modelos QSAR para evaluar las toxicidades de los fármacos obtenidos por cribado virtual web. ....	71

## RESUMEN

La búsqueda de dianas terapéuticas para la enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 se fundamenta en el desarrollo de fármacos asistido por computadora a través de análisis de acoplamiento molecular y cribado virtual en bases de datos de enfermedades.

La identificación del gen de estudio requiere de análisis en diferentes bases de datos como MalaCards, OMIM, Harmonizome y KEGG para validar la información sobre los genes involucrados en la enfermedad. Así, se escoge a los genes con mayor correlación y son agrupados de acuerdo con su disfunción genética para crear redes biológicas y validados en la base de datos DrugBank. Posteriormente, se realiza un análisis de la ruta metabólica tomada de KEGG que conectan los genes objetivos que mantienen la mutación identificada y se utilizan las estructuras tridimensionales para evaluar los dominios más drugables. A continuación, se realizan las simulaciones de acoplamiento molecular y cribado que consideran a los compuestos con mayor afinidad a IRS-1 y finalmente se analiza la toxicidad de los fármacos. Los modelos QSAR demuestran que Zosuquidar, Rimacalib, Uk432097, Mosapramine, Devazepide y Setipiprant son los compuestos ligados con mayor seguridad en los análisis de toxicidad.

El presente estudio se fundamenta en la identificación de los genes con mayor asociación a la T2DM y la búsqueda de posibles dianas terapéuticas mediante bioinformática aplicada al diseño de fármacos asistido por computadora. Los resultados obtenidos pueden ser tomados por estudios posteriores de investigación para aumentar el espectro terapéutico a la T2DM u otras degeneraciones metabólicas.

**Palabras clave:** Bioinformática, cribado virtual, diseño de fármacos, acoplamiento molecular, Diabetes Mellitus tipo 2, T2DM.

## ABSTRACT

The search for therapeutic targets for the disease type 2 diabetes mellitus is based on computer-aided drug development through molecular concentration analysis and virtual screening in disease databases.

The identification of the study gene requires analysis in different databases such as MalaCards, OMIM, Harmonizome and KEGG to validate the information on the genes involved in the disease. Thus, the genes with the greatest connections are chosen and grouped according to their genetic dysfunction to create biological networks and validated in the DrugBank database. Subsequently, an analysis of the metabolic pathway taken from KEGG that connect the target genes that maintain the identified mutation is performed and the three-dimensional structures are used to evaluate the domains plus drugs. Molecular coupling and screening simulations are then carried out, considering the compounds with the highest affinity for IRS-1, and finally the toxicity of the drugs is analyzed. QSAR models show that Zosuquidar, Rimacalib, Uk432097, Mosapramine, Devazepide and Setipiprant are the safest ligand compounds in toxicity analyses.

The present study is based on the identification of the genes most associated with T2DM and the search for possible therapeutic targets through bioinformatics applied to computer-assisted drug design. The results obtained can be used for subsequent research studies to increase the therapeutic spectrum for T2DM or other metabolic degenerations.

**Keywords:** Bioinformatics, virtual screening, drug design, molecular coupling, Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1. Antecedentes investigativos

#### 1.1.1. Diabetes Mellitus tipo 2

Las enfermedades metabólicas son identificadas por un conjunto de disfunciones puntuales o multifactoriales que inhiben la absorción de compuestos integrales a rutas bioquímicas, generando patologías como la obesidad, diabetes, hipertensión, entre otros (**Ghemrawi et al., 2018**). La Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM) se considera una enfermedad metabólica crónica asociada a la resistencia a la insulina e insuficiencia de insulina secretada por las células  $\beta$  del páncreas (**Ye, 2013**). Los resultados fisiopatológicos son dispersos, como la ceguera no traumática, insuficiencia renal, hipertensión, apnea del sueño, demencia o defunción (**Galicia-Garcia et al., 2020**). Adicionalmente, la falla orgánica como resultado de la enfermedad puede provocar incapacidad locomotora y la búsqueda de dianas terapéuticas es limitada debido a la complejidad patogénica.

##### 1.1.1.1. Epidemiología

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (WHO), se observó un aumento de 422 millones de personas con diabetes desde 1980 al 2014, se registró un incremento en la tasa de mortalidad del 5% prematura entre el 2000 al 2016 y se estima que, en el 2019, la diabetes fue la causa de 1,5 millones de defunciones (**World Health Organization, 2021**). En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadística y Censos reportó que la T2DM fue la segunda causa de mortalidad en el 2014, en donde se reportó un aumento en la vulnerabilidad proporcional a la edad con una prevalencia del 15,2% en el rango de 60 a 64 años con mayor incidencia en mujeres (**Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017**).

La T2DM no presenta síntomas significativos en sus primeras etapas, por lo que los diagnósticos y control de sangre pueden mostrar resultados después de algunos años a causa de la aparición de síntomas en el estado avanzado de la enfermedad (**Sosale et al., 2014**). El origen de la enfermedad ha sido asociado principalmente a factores ambientales como el índice de masa corporal elevado, sedentarismo, edad o factores



genéticos (**Murea et al., 2012**). Sin embargo, las vías genéticas aún no han sido identificadas completamente debido a la patogenia poligénica, por lo que los mecanismos moleculares y genéticos se mantienen por dilucidar (**Olokoba et al., 2012**). No obstante, una actualización del Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS) ha identificado alrededor de 100 variantes comunes con la enfermedad. La T2DM representa el 90% de los casos en pacientes con diabetes y su aparición suele ser en edad promedio de 45 años con obesidad y/o sedentarismo (**K. Sanghera & R. Blackett, 2012**).

### **1.1.2. Mecanismos moleculares de la T2DM**

La T2DM es una enfermedad multifactorial poligénica y sus rutas determinantes de la patogénesis aún son desconocidas (**Brunetti et al., 2014**). Sin embargo, los mecanismos moleculares más representativos asociados son: resistencia a la insulina e insuficiencia en la exocitosis de insulina, provocando hiperglucemia en ayunas y estado posprandial. Los factores ambientales han sido asociados con el estrés oxidativo y síntesis de especies reactivas de oxígeno a causa de una disfunción mitocondrial en las células  $\beta$  provocado por estados nutricionales excesivos como glucotoxicidad, lipotoxicidad y glucolipototoxicidad. (**Rehman & Akash, 2017**)

#### **1.1.2.1. Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina representa la disminución de la respuesta de las células sensibles a la insulina en los tejidos periféricos que regulan el nivel de glucosa en la sangre. Durante este estado, las células no responden al estímulo fisiológico de la hormona y como resultado, la glucosa no ingresa en las células, provocando hiperglucemia en ayunas y posprandial (**Freire & Freire, 2017**). El efecto de la insulina proviene de un conjunto adyacente de moléculas como la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) después de la ingestión, mientras que, en ayuna, el glucagón, glucocorticoides y las catecolaminas retienen el efecto hipoglucémico de la insulina al aumentar su expresión de tal manera que el balance en el índice insulina/glucagón es fundamental para la regulación metabólica (**Johnson & Olefsky, 2013**). El incremento de la expresión de las catecolaminas promueve la lipólisis y glucogenólisis, mientras que los glucocorticoides favorecen al catabolismo muscular, gluconeogénesis y lipólisis y el glucagón estimula la

producción de glucosa. La activación en conjunto de estas vías puede inducir a la resistencia a la insulina en los tejidos diana como el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado (**Petersen & Shulman, 2018**).

#### **1.1.2.1.1. Resistencia a la insulina en el músculo esquelético**

El músculo esquelético es el principal factor extracelular para el desarrollo de la T2DM (**Di Meo et al., 2017**). En condiciones fisiológicas, la exocitosis de la insulina permite la absorción de la glucosa mediante el anclaje en los receptores de insulina en donde se destacan la hexoquinasa, glucógeno sintasa y transportador GLUT4 (proteína responsable de la integración de glucosa al tejido) que limitan la tasa de absorción de glucosa y síntesis de glucógeno. (**Galicia-Garcia et al., 2020**). En este estado, la unión de la insulina a los receptores genera una cascada de reacciones en donde el receptor es fosforilado en los residuos de tirosina y sufre un cambio conformacional en la región extracelular del receptor que contribuyen al reconocimiento de la insulina y la activación por fosforilación de la proteína del sustrato del receptor de la insulina (IRS). Esto genera otra cadena de reacciones en donde el fosfato es transportado hasta la proteína AKT que actúa como factor de transcripción para el gen que codifica al transportador GLUT4 (**Carnagarin et al., 2015**). Este último es trasladado desde los compartimentos celulares como los endosomas tempranos, reciclaje endosomal y red trans – Golgi hacia la membrana plasmática, con el objetivo de permitir el ingreso de la glucosa y reducir la hiperglucemia (**Galicia-Garcia et al., 2020**).

Los estudios de ligamiento y GWAS (**Wheeler & Barroso, 2011**) han detectado que las mutaciones que reducen la expresión de los receptores de insulina, el transportador GLUT4 o en las vías de señalización upstream o downstream son los principales mecanismos asociados a la hiperglucemia. Las mutaciones en la región intracelular del receptor pueden alterar la actividad del sustrato del receptor de la insulina y, por lo tanto, inhibir el efecto de esta hormona. Las vías de señalización que involucran a IRS-1 e IRS-2 o PI3K (proteína encargada de la fosforilación de AKT) también contribuyen a la resistencia a la insulina (**Huang et al., 2018**).

#### **1.1.2.1.2. Resistencia a la insulina en el tejido adiposo**

El tejido adiposo es metabólicamente dinámico y participa en múltiples procesos biológicos. El efecto de la insulina en el tejido adiposo contempla 2 funciones, la

primera corresponde a la síntesis de triglicéridos y absorción de glucosa y la segunda pertenece a la absorción de los ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, que suprimen por hidrólisis a los triglicéridos (**Ahmed et al., 2021**). En estado posprandial, GLUT4 integra a la glucosa en la vía de la glucólisis que produce glicerol-3-fosfato (glicerol 3P) para la posterior activación de las vías lipogénicas. La esterificación del glicerol 3P con lipoproteínas circulantes de muy baja densidad producen triacilglicerol (TGA) en las gotas lipídicas. El estrés metabólico consume los TGA del adipocito y producen AGL como fuente de energía alternativa en otros tejidos. La resistencia a la insulina adiposa (RIA) puede promover la deficiencia en la supresión de la lipólisis, absorción de glucosa y aumentar la producción de AGL a través de la activación defectuosa de AKT, afectando la traslocación de GLUT4. Además, en la RIA, se promueve la activación de reacciones enzimáticas lipolíticas que contribuye a la hiperglucemia (**Stafeev et al., 2017**). La hipertrofia de los adipocitos se asocia a la vascularización patológica, fibrosis, hipoxia, e inflamación por macrófagos. El consumo hipercalórico y obesidad podrían activar el translocaso 2 de nucleótido de adenina saturado estimulado por AGL (ANT2), esta proteína mitocondrial interna desencadena el factor de transcripción hipoxia-inducible del factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y se ha demostrado su efecto en la disfunción e inflamación del tejido adiposo. Además, según el informe de **Rehman & Akash, (2017)**, los adipocitos hipertrofiados contribuyen al aumento de citocinas proinflamatorias y en conjunto con la liberación local de citocinas como TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6 aumentan el riesgo de inflamación crónica sistemática asociado a T2DM (**Galicia-Garcia et al., 2020**).

#### **1.1.2.1.3. Resistencia a la insulina en el hígado**

El efecto de la insulina contribuye a varios mecanismos regulatorios como el metabolismo de la glucosa y lípidos (**Meex & Watt, 2017**). La unión de la insulina al receptor hepático (INSRh) produce su autofosforilación y los IRS se activan por fosforilación, en consecuencia, el PI3K se activa para fosforilar al fosfatidilinositol (4,5) – bisfosfato (PIP2) que produce fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3) y activa a PDK1 para fosforilarse completamente con mTORC2 a AKT (**Gao et al., 2019**). Finalmente, AKT entra al conjunto regulatorio del metabolismo hepático como la glucólisis, gluconeogénesis, síntesis de lípidos y síntesis de glucógeno. En estado fisiológico, la insulina contribuye la síntesis de glucógeno, inhibe la producción de

glucosa hepática a través de la activación de FOXO1 (**Kumashiro et al., 2011**). El FOXO1 es un factor de transcripción que reconoce al elemento de respuesta a la insulina (IRE) en los promotores de los genes fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) que participan en el mantenimiento de glucosa en inanición (**Petersen & Shulman, 2018**). Sin embargo, en la resistencia insulínica, todos los procesos fisiológicos mencionados ocurren de manera inversa en donde la síntesis de glucógeno es afectada al no suprimir la producción de glucosa, mejorando la lipogénesis y la síntesis de proteína c reactiva (PCR) proinflamatoria. La síntesis de PCR, juntamente con el estrés oxidativo pueden conducir a un estado inflamatorio responsable de la resistencia a la insulina hepática (**Galicia-Garcia et al., 2020**).

#### **1.1.2.2. Disfunción de células $\beta$**

Se ha demostrado que la disfunción de las células  $\beta$  se asocia con los mecanismos de apoptosis (**Halban et al., 2014**). Sin embargo, existe un conjunto de mecanismos adicionales que pueden afectar su funcionalidad, morfología e integridad por orígenes ambientales, como la obesidad. En estado tóxico a favor de la resistencia a la insulina por hiperglucemia e hiperlipidemia, las células  $\beta$  son más susceptibles que el resto de las células debido a su arquitectura genética ya que su expresión de antioxidantes es baja en comparación con otras células (**DeFronzo et al., 2015**) y como resultado, pueden ser vulnerables a toxicidades bajo estrés inflamatorio, estrés del retículo endoplasmático (ER), estrés metabólico, oxidativo y amiloide cuyo efecto es crítico para la pérdida de los islotes pancreáticos (**Ma et al., 2012**). En obesidad con excesiva liberación de AGL e hiperglucemia, la lipotoxicidad, glucotoxicidad y glucolipotoxicidad alteran la arquitectura genética de las células  $\beta$ . La vía del estrés oxidativo en este ambiente produce especies reactivas de oxígeno (ROS) e inhiben el flujo catiónico de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y posteriormente, se activan las señalizaciones proapoptóticas, las vías de respuesta proteica desplegada apoptótica (UPR) por exceso de AGL e hiperglucemia y estrés ER, mientras que la producción de ROS mediante proinsulina y polipéptidos amiloides de islotes (IAAP) se debe a la concentración elevada de glucosa (**Krentz & Gloyn, 2020**).

### 1.1.3. Enfoques terapéuticos

#### 1.1.3.1. Terapias farmacológicas

Como se ha mencionado anteriormente, la T2DM es una enfermedad poligénica y los estudios patogénicos aún no determinan los mecanismos genéticos totales, ya que los datos recopilados en múltiples estudios han demostrado resultados dispersos e incluso incongruentes. No obstante, hay información y reportes recientes sobre las vías de mayor probabilidad e incidencia en la T2DM (Chatterjee et al., 2017). Los fármacos actuales han sido diseñados en función de estas alteraciones metabólicas y actúan por diferentes mecanismos como el cambio conformacional proteico o la integración de insulina exógena sustituyente de la exocitosis pancreática (Lastra et al., 2014). La principal recomendación terapéutica se lleva a cabo en cambios en el estilo de vida como actividad física frecuente, reducción de peso y restricción calórica permanente. Sin embargo, en pacientes que no presentan resultados con estos cambios, se debe aplicar la terapia farmacológica. Los diferentes tipos de medicamentos y sus efectos se observan en la tabla 1 (Tahrani et al., 2016).

**Tabla 1.** Medicamentos terapéuticos en la T2DM.

<b>Medicamento</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Efecto</b>
<b>Sulfonilureas</b>	Primera generación: clorpropamida, tolbutamida	Incremento de síntesis de insulina independiente de glucosa
	Segunda generación: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida	
<b>Meglitinidas</b>	Repaglinida, nateglinida	
<b>Biguanidas</b>	Metformina	Disminución de la resistencia a la insulina
<b>Tiazolidinedionas</b>	Pioglitazona, rosiglitazona	
<b>Inhibidores de el alfa glucosidasas</b>	Acarbosa, miglitol	Disminución de glucosa mediante el tracto digestivo
<b>Secuestrador de ácidos biliares</b>	Colesevelam	
<b>Inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV</b>	Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin	

<b>Agonistas del receptor de GLP1</b>	Exenatida, liraglutida	Aumento de la secreción insulínica y supresión de glucagón
<b>Análogos de amilina</b>	Pramlintida	
<b>Insulina basal</b>	Insulina NPH	Reemplazar la función de células $\beta$ con insulina exógena
<b>Insulina prandial</b>	Insulina cristalina	
<b>Análogos basales</b>	Glargina, detemir	
<b>Análogos prandiales</b>	Lyspro, aspart, glulisina	

#### **1.1.3.1.1. Biguanidas**

El fármaco representativo en el grupo de las sulfonilureas es la metformina y actúa a través de 2 mecanismos, el primero es la supresión de glucosa hepática e inhibición de gluconeogénesis y el segundo es la sensibilización a la insulina en el músculo esquelético mediante la activación del receptor de la insulina que permite la cascada de reacciones para translocar a GLUT4 (**Tahrani et al., 2016**). Además, puede mejorar la respuesta de las células  $\beta$  en presencia de glucosa. De acuerdo con el estudio de **Tanabe et al., (2015)** la biodisponibilidad es del 50% en dosis retardada con un aumento de su potencial farmacéutico en un 40% que la metformina prolongada o inmediata. No obstante, su capacidad de regulación metabólica en estado posprandial es parcial ya que no induce la exocitosis de insulina y su efecto máximo de reductor de glucosa en ayunas se estima hasta los 12 meses.

#### **1.1.3.1.2. Meglitinidas**

Dentro de este grupo, los principales fármacos como la repaglinida y nateglinida actúan por anclaje al SUR1 (proteína encargada del canal ATPK que despolariza la membrana y aumenta concentración de calcio y permite la exocitosis de insulina) que inhibe los canales de ATPK e inducen la liberación de insulina. El mecanismo de las meglitinidas es similar al de las sulfonilureas, con la diferencia de que las meglitinidas son menos eficaces por su baja afinidad de unión y alta disociación al SUR1 (**Guardado-Mendoza et al., 2013**).

#### **1.1.3.1.3. Sulfonilureas**

Las sulfonilureas fueron los primeros antidiabéticos orales aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y tiene 2 clasificaciones: primera y segunda generación. No obstante, el mecanismo de acción es similar a las meglitinidas al unirse con SUR1 para inducir la exocitosis de insulina (**Emdin et al., 2017**).

Entre los fármacos de primera generación se encuentran la clorpropamida y tolbutamida, mientras que los medicamentos de segunda generación como la glibenclamida, glicazida, glipizida y glimepirida. La diferencia entre generación radica en el grado de efecto farmacocinético. Los medicamentos de primera generación han sido, en su mayoría, sustituidos por los de segunda generación ya que se ha demostrado mayor potencial en menor dosis. Sin embargo, presentan riesgo de hipoglucemia (**Kalra et al., 2015**).

#### **1.1.3.1.4. Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa**

La  $\alpha$ -glucosidasa es una enzima con actividad catabólica del glucógeno para formar glucosa y la inhibición de esta enzima se obtiene por la acarbosa y miglitol. La acarbosa retrasa la absorción de glucosa para reducir la glucosa posprandial a través de la reducción en la tasa de digestión de carbohidratos debido a la inhibición competitiva reversible de las glucosidasas intestinales. Este mecanismo permite que la respuesta de las células  $\beta$  hacia la glucosa sea la atenuación en la exocitosis de insulina, por lo que no se ha registrado hipoglucemia. Estudios han demostrado que la acarbosa puede reducir la progresión de la T2DM hasta un 25%. Sin embargo, en comparación con este fármaco, se ha registrado que el miglitol reduce significativamente la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (**Israili, 2011**).

#### **1.1.3.1.5. Tiazolidinedionas**

Los medicamentos dentro de este grupo son pioglitazona y rosiglitazona. Este grupo presenta una versatilidad farmacológica al tener efecto sobre la resistencia a la insulina en diferentes tejidos (**Elte & Blicklé, 2020**). Sus objetivos diana, el músculo esquelético, adiposo y el páncreas son afectados por sensibilización a la insulina a través de la activación nuclear de transcripción del factor Receptor Activado por

Proliferador de Peroxisoma PPAR $\gamma$  (su efecto regula los ácidos grasos y glucosa, reduce la lipotoxicidad y aumenta la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, su mecanismo involucra la apertura de canales sódicos asociados a la retención de líquidos (**Soccio et al., 2014**).

#### **1.1.3.1.6. Análogos de amilina**

La amilina es un compuesto secretado en conjunto con la insulina por las células  $\beta$  de los islotes cuya diana metabólica permite la inhibición de la aparición de nutrientes, en especial la glucosa en el torrente sanguíneo, por lo tanto, su efecto es sinérgico con la insulina. En contraste con la disfunción de células  $\beta$ , la insuficiencia de amilina es afectada de misma manera que la exocitosis de insulina (**Chatterjee et al., 2017**). La pramlintida es un análogo de la amilina para cubrir de manera indirecta la disfunción pancreática por su efecto reductor en la tasa de absorción de alimentos y probablemente aumente los niveles de saciedad que favorezcan la restricción calórica. Sin embargo, el consumo del fármaco puede producir hipoglucemia con un 55% menos de riesgo que la insulina exógena prandial si se reduce su dosis entre un 30 – 50% (**Marín-Peñalver et al., 2016**).

#### **1.1.3.1.7. Inhibidores de dipeptididipeptidaza IV**

La dipeptididipeptidaza IV (DPP-4) es una enzima de la membrana plasmática expresada en células como el páncreas exócrino linfocitos T, tracto gastrointestinal y cerebro. Su actividad afecta al polipéptido inhibidor gástrico (GIP), péptido similar al glucagón tipo I (GLP-1), polipéptido pancreático (PP), quimiocinas y sustancia P. Las incretinas como GIP y GLP-1 son reguladas por la incretina que dan estímulo a la excreción de insulina. La inhibición de DPP-4 impide la degradación catalítica de las incretinas con el objetivo de inducir la exocitosis de insulina dependiente de glucosa que, en comparación con las sulfonilureas, éstas estimulan a la liberación de insulina independiente de glucosa (**Janardhan & Sastry, 2014**).

#### **1.1.3.1.8. Agonistas del receptor de GLP-1**

Las incretinas como GLP-1 regulan la síntesis de insulina y los agonistas de este receptor se clasifican de rápida (hiperglucemia posprandial) y lenta acción (hiperglucemia basal). La exenatida (agonista de acción rápida) es una forma sintética de la exendina-4 homólogo en un 50% al GLP-1 endógeno con una vida media más larga por su resistencia a la degradación por DPP-4 (**Ahrén & Schmitz, 2004**). La



liraglutida (agonista de acción lenta) contiene un 97% de homología con GLP-1 endógeno. Esta agonista vinculada a un ácido graso prolonga su tiempo de vida en 13 horas en comparación con GLP-1 de 1,5 a 5 minutos (Nauck et al., 2021).

### 1.1.3.1.9. Insulina

La insulino terapia se aplica cuando no se ha registrado un control glucémico en pacientes con T2DM pese a la terapia glucémica oral con HbA1c inicial superior al 9% de los pacientes con diabetes. Debido a la disfunción pancreática total y la síntesis de insulina, la insulino terapia es la mejor opción para evitar complicaciones asociadas a la T2DM. Sin embargo, puede tener un impacto en la calidad de vida debido a la modalidad de dosis y su efecto hipoglucemiante presenta riesgos críticos. El paciente deberá aplicarse la insulina por inyección en ciertos periodos de tiempo al día, por lo que se puede generar incertidumbre al acceder a la terapia ya que la aplicación de la insulina genera dolor a nivel dérmico (Sorli & Heile, 2014). Adicionalmente, el riesgo hipoglucémico es elevado y su probabilidad de caer en coma diabético por insuficiencia de glucosa es alta si no se asiste al paciente en las fases iniciales de hipoglucemia (mareo, hiperhidrosis fría, fatiga y desmayo) (Home et al., 2014). Debido a los diferentes tipos de insulinas y su clasificación de acción, los detalles se abarcan en la tabla 2.

**Tabla 2.** Tipos de insulina aplicados en la diabetes.

<b>Duración</b>	<b>Tipo de insulina</b>	<b>Inicio</b>	<b>Pico máximo</b>	<b>Duración</b>
<b>Prolongada</b>	Detemir	3 – 4 horas	6 – 8 horas	6 – 23 horas
	Glargine	90 minutos	-	24 horas
<b>Medio</b>	NPH	1 – 2 horas	4 – 10 horas	>14 horas
<b>Corto</b>	Aspart	15 minutos	1 – 3 horas	3 – 5 horas
	Glulisine	15 – 30 minutos	30 – 60 minutos	4 horas
	Lispro	15 minutos	30 – 90 minutos	3 – 5 horas
	Regular	30 – 60 minutos	2 – 4 horas	5 – 8 horas
<b>Híbrido</b>	NPH + Lispro/aspart	15 – 30 minutos	Doble	14 – 24 horas
	NPH + Regular	30 – 60 minutos	Doble	14 – 24 horas

### **1.1.3.2. Terapias no farmacológicas**

Los tratamientos no farmacológicos (TnF) son los métodos de vanguardia para tratar la T2DM y contrarrestar el factor ambiental como la glucotoxicidad, lipotoxicidad o glucolipotoxicidad. Además, reduce el estado inflamatorio y la síntesis de ROS (**Teixeira De Lemos et al., 2012**) que, en algunos casos, puede revertir la etapa primaria de la enfermedad (prediabetes). Los TnF consisten en romper el estado excesivo nutricional mediante la actividad física y restricción calórica controlada (**Lastra et al., 2014**).

#### **1.1.3.2.1. Actividad física**

Se ha demostrado que modificar de moderada a pesada la actividad física previene hasta en un 90% la T2DM. Sin embargo, en pacientes diagnosticados la actividad física se recomienda como el tratamiento ideal bajo un régimen controlado de intensidad, ya que se ha demostrado que los pacientes afectados tienen menor capacidad física que en sujetos de control no diabéticos, debido a la disminución en la síntesis de ATP por falla mitocondrial en el transporte de electrones por las respuestas del estrés oxidativo/metabólico en las células pancreáticas (**Kuru T et al., 2016**). Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados y dirigidos estratégicamente en su tratamiento de rutina de actividad física. De acuerdo con **Jarvie et al., (2019)**, se identificó que la caminata por 30 minutos por día es lo básico e ideal, dependiendo del estado del paciente, se puede reducir el índice de masa corporal y por la vía metabólica de los ácidos grasos, el exceso de AGL se reduce. En consecuencia, se controla el porcentaje de grasa corporal y se aumenta los tejidos musculares de tipo 1, asociados a resistencia aeróbica con mayor funcionalidad mitocondrial (**Crupi et al., 2018**).

Por otra parte, la intensidad recomendada y reportada por **Peñalver et al., (2016)** en función de la capacidad del paciente se observa en la tabla 3. Adicionalmente, se ha registrado que el tiempo de duración ideal es de 150 minutos (**Hammer et al., 2008; Snel et al., 2012**).

**Tabla 3.** Rangos de intensidad en función de la capacidad cardiaca.

<b>Intensidad</b>	<b>% oxígeno</b>	<b>% frecuencia cardiaca máxima</b>	<b>Puntuación subjetiva</b>
Muy ligero	<20	< 35	< 10
Ligero	20 – 39	35-54	10 - 11
Intermedio	40 – 59	55-69	12 - 13
Alto	60 – 84	70-89	14 - 16
Muy alto	>85	> 90	17 - 19
Máximo	100	100	20

#### **1.1.3.2.2. Restricción calórica**

La restricción calórica tiene efecto sinérgico con la actividad física debido a que se restringe el consumo nutricional que induce al balance negativo de calorías requeridas. Al interrumpir el exceso nutricional, el metabolismo toma como fuente de energía primaria a los azúcares disponibles (**Goday et al., 2016**). Posteriormente, sin reservas de energía de tipo glucosa, la fuente de energía alternativa se encuentra en las grasas y, como se ha detallado anteriormente, la reducción de estas conlleva a un mejor control glucémico y reducción del ambiente tóxico a partir de lípidos y glucosa (**Goldberg et al., 2012**).

Se ha reportado un incremento al riesgo de diabetes mediante el consumo de alimentos de calidad nutricional deplorable como refrescos y excesiva ingesta de carnes rojas y alimentos fritos. Por otra parte, se observó una relación inversa que redujo el riesgo de T2DM al consumir vegetales, frutas y verduras debido a sus componentes antioxidantes, vitaminas, fibras y componentes de alta calidad nutricional.

#### **1.1.4. Bioinformática**

La bioinformática es el enfoque biológico a escala molecular desde una perspectiva biotecnológica, en la que se emplea técnicas informáticas asociadas a la matemática, estadística y ciencias computacionales, con el objetivo de tener acceso a la información sobre las moléculas estudiadas (**Xia, 2017**). En este aspecto, se analizan genes, ADN, ARN, proteínas, enzimas, células, organelos, aminoácidos, vías metabólicas, entre

otros, con el objetivo de realizar estudios informáticos aplicado a organismos y las funciones moleculares implicadas en la bioquímica y genética endógena.

De esta manera, se manipula la información sobre la genética evolutiva o mutaciones desencadenantes de enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington o la bioinformática aplicada al SARS-CoV-2 (Kim et al., 2020).

#### **1.1.4.1.1. Cribado Virtual**

La proyección o cribado virtual (VS) es una técnica ampliamente aplicada en el descubrimiento de fármacos cuya estructura molecular causa un impacto terapéutico. El VS consiste en un análisis de probabilidad *in silico* del mecanismo asociado a la actividad biológica deseada en una ruta bioquímica propia de una enfermedad. El principal enfoque del método se aplica a las bases de datos de ligandos con el objetivo de obtener una lista clasificada en función de la probabilidad de actividad relevante. Como resultado, el VS contribuye en la identificación del mejor producto que permita enlazar al receptor proteico con el fármaco. Adicionalmente, el VS identifica componentes tóxicos que alteren el equilibrio farmacocinético (Congreve et al., 2017).

#### **1.1.4.1.2. Acoplamiento molecular**

El acoplamiento molecular es una técnica en la biología computacional cuyo objetivo es la predicción de los modos de unión experimental mediante afinidades de moléculas pequeñas dentro del sitio de unión de proteínas receptoras. El acoplamiento es actualmente popular en el desarrollo e investigación de fármacos con potencial actividad en una proteína objetivo (Ferreira et al., 2015).

#### **1.1.4.1.3. Preparación del ligando y proteínas**

Las estructuras proteicas se toman del Protein Data Bank en base a la resolución de las estructuras las cuales definen la calidad de las propiedades ya que, a menor resolución, mayor calidad de la estructura. Los ligandos se encuentran en otras bases de datos como PubChem o Drugbank (Ferreira et al., 2015).

La segunda fase es complementaria a la proteína si no se encuentra información validada en el PDB, por lo que se requiere la corrección y simulación estructural de la

proteína en la base de datos AlphaFold que utiliza inteligencia artificial para predecir estructuras proteicas sin aislar (**Fan et al., 2019**).

La preparación del ligando y proteína se basa principalmente en ediciones del archivo tomado de la base de datos. En la estructura proteica se remueve el soluto ya que puede afectar a los análisis posteriores de interacción y se agrega las cargas de Kollman debido a que se describe el potencial en términos de posición y energía de los átomos diseñado para proteínas y ácidos nucleicos, por lo tanto las cargas de Kollman son valores de cada plantilla para cada aminoácido que se deriva el potencial electrostático correspondiente a través de la mecánica cuántica y en conjunto con el ligando, se cambia el formato de .pdb a .pdbqt (**Pájaro-Castro et al., 2017**).

#### **1.1.4.1.4. Acoplamiento ciego**

El blind docking o acoplamiento ciego es una técnica empleada en proteínas cuyo sitio de unión se desconoce y se realiza un escaneo de la estructura completa para predecir los posibles sitios de unión. No obstante, los resultados son aleatorios y no siempre demuestran un sitio con mayor afinidad de unión (**Hetényi & Van Der Spoel, 2006**).

#### **1.1.4.1.5. Acoplamiento dirigido**

Este acoplamiento es más específico debido a los estudios preliminares de la proteína que determinan los sitios de unión con mayor precisión. Sin embargo, es común que los datos sobre la región de interacción sean inexistentes en los ensayos de aislamiento o en las bases de datos, por lo que se ha diseñado software de predicción que analizan y calculan la proteína con el objetivo de obtener a los residuos de aminoácidos que tendrán un sitio de unión (**Guedes et al., 2014**).

#### **1.1.4.1.6. Puntuación**

Los resultados del acoplamiento y cribado virtual reflejan una puntuación en función de la fuerza de unión entre la proteína y el fármaco. Estos resultados contienen numerosas puntuaciones debido a la geometría molecular y la probabilidad de unión, por lo que el número de conformaciones estructurales ligando – enzima (LE) son 8. El proceso está controlado por algoritmos de acoplamiento asociados al dominio de la proteína bajo la exhaustividad del proceso cuya afinidad enfocada a la formación del

complejo LE se emplea la mínima energía posible en los ligandos (**Pantsar & Poso, 2018**).

#### **1.1.4.1.7. Diseño de fármacos asistido por computadora**

El diseño de fármacos por computadora, o CADD, es una técnica bioinformática que permite el desarrollo de un fármaco potencialmente terapéutico a una determinada enfermedad. La industria farmacéutica dedica grandes esfuerzos en el desarrollo de fármacos que puede tomar décadas de estudios. Las técnicas informáticas *in silico* integran y optimizan nuevas entidades químicas en una posible intervención terapéutica mediante la generación de mejores compuestos cuyas propiedades sean favorables en ensayos *in vivo* e *in vitro*. Sin embargo, los resultados en ensayos clínicos obtenidos a partir del diseño de fármacos están limitados por la incertidumbre de reacción en pacientes. No obstante, cabe destacar que los avances tecnológicos en las ciencias de la información permiten grandes avances al contribuir en los procesos altamente complejos de diferentes niveles, por lo que su aplicación representa un conjunto considerable de amplia audiencia en el descubrimiento y diseño de fármacos (**Bajorath, 2015**).

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

- Identificar nuevas dianas terapéuticas para la Diabetes Mellitus 2 mediante técnicas bioinformáticas que permitan el desarrollo de nuevos fármacos.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

- Comprender las principales bases genéticas de la Diabetes mellitus 2 enfocadas a la búsqueda de posibles dianas terapéuticas en diferentes bases de datos biológicos.
- Integrar los resultados mediante el diseño de redes biológicas de interacción para los genes que presentan variantes asociadas a la Diabetes Mellitus 2.
- Seleccionar las dianas terapéuticas candidatas mediante validación e identificación en la base de datos DrugBank.

- Verificar la viabilidad de las dianas terapéuticas en función de la estructura molecular obtenidas de la base de datos Protein Data Bank.
- Establecer las moléculas candidatas con los dominios seleccionados en la identificación de compuestos bioactivos con potencial uso en investigación, desarrollo y diseño de nuevos fármacos.

## **CAPÍTULO II**

### **METODOLOGÍA**

#### **2.1. Materiales y equipos**

##### **2.1.1. Materiales**

###### **2.1.1.1. Software de bioinformática**

- MalaCards
- OMIM
- Harmonizome
- Autodock Vina
- DrugBank
- Proteins.Plus
- MTIOpenScreen
- AutoDock Tools
- Cytoscape
- Vega

##### **2.1.2. Equipos**

- Computadora personal
- Internet

#### **2.2. Métodos**

##### **2.2.1. Selección de bibliografía**

Para la elaboración de la presente investigación, se utilizó información disponible en bases de datos de enfermedades, revistas científicas, plataformas web enfocados en proteínas y sus vías metabólicas. Por lo tanto, se obtuvo y analizó la información de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el objetivo de detallar sobre los avances científicos en el descubrimiento de genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, información general, sintomatología y tratamientos actuales. Se buscó la información en diferentes bases de datos como OMIM, MalaCards, PubMed, Google Scholar, NCBI, SciELO.



Se utilizó las herramientas de las bases de datos con las siglas en función del nombre de la enfermedad (DM2) y se realizó una selección de textos en formato completo, gratuito y con fechas de publicación no mayor a 10 años.

### **2.2.2. Selección de los genes**

Se seleccionó 36 genes representativos asociados a la enfermedad en una hoja de cálculo con sus respectivas puntuaciones e integración dentro de las bases de datos y fueron organizadas en función del nombre del gen, su puntuación y disfunción. Posteriormente se descartó los genes que no estaban incluidos en al menos 3 bases de datos para reducir el número de análisis genéticos. Finalmente, se encontró numerosas disfunciones en cada gen, y se asoció en relación con el daño metabólico que causan los defectos genéticos como resistencia a la insulina y disfunción de las células  $\beta$ .

### **2.2.3. Integración de los datos**

Se utilizó la herramienta bioinformática para el diseño de redes biológicas Cytoscape, para la generación de hipótesis acerca de la función y análisis de los genes agrupados en listas de implicación de la enfermedad (**Saito et al., 2012**). De esta manera se filtró la selección de genes para ensayos funcionales enfocados en la identificación de los genes de mayor relación con un conjunto de genes de consulta.

Se realizó los siguientes pasos en la integración de datos:

1. Relacionar los genes según su función.
2. Elaborar la red biológica a través de Cytoscape.

A continuación, se seleccionó a los genes que contengan el mayor número de interacciones en sus nodos y las más altas puntuaciones, así mismo, se analizó los bordes para identificar los genes que mayor iteración tienen.

#### **2.2.4. Validación de los genes seleccionados**

Se realizó la búsqueda de los genes seleccionados en la base de datos DrugBank para evaluar:

- La identidad del gen seleccionado como diana terapéutica para la DM2.
- La presencia actual de algún fármaco asociado al gen.

DrugBank es una base de datos que contiene información sobre los medicamentos y su diana de acción. En cuanto a la base de datos, sus entradas de los fármacos están relacionadas con las proteínas. Además, cada entrada posee múltiples campos de datos segmentado en 2 partes, esto es, la mitad corresponde a la información química o fármacos, mientras que la otra mitad pertenece a datos informativos de proteínas o dianas farmacológicas (**Wishart et al., 2018**).

#### **2.2.5. Prueba de viabilidad de las dianas terapéuticas**

Se evaluó la viabilidad mediante el buscador de estructura molecular Protein Plus de la Universidad de Hamburgo y ChEMBL del European Bioinformatics Institute (EBI). La demostración de los dominios de los genes candidatos a interactuar con un posible fármaco se desarrolló mediante este buscador. Posteriormente se identificó el dominio en función proporcional de su puntuación y sus propiedades de “druggable”.

#### **2.2.6. Búsqueda de moléculas que podrían interactuar con las dianas**

Se buscó las moléculas candidatas a la interacción con los dominios seleccionados de potencial efecto farmacológico mediante la evaluación de la información de la estructura 3D del dominio obtenido mediante Protein Plus, ChEMBL y su verificación en la Protein Data Bank (PDB). El dominio seleccionado para los estudios bioinformáticos pertenece a la proteína IRS-1, como el gen con mayor puntuación de incidencia en la base de datos MalaCards y se obtuvo las coordenadas de la grid mediante el cálculo del DoGSiteScorer de Protein.Plus.

La PDB contiene información acerca de la estructura tridimensional de moléculas de mayor tamaño como ácidos nucleicos o proteínas (Nicola et al., 2012). La comprensión de la estructura 3D permitirá la identificación acerca del potencial uso en la salud, tratamientos de enfermedades y diseño de nuevos fármacos.

Se empleará el software AutoDock Tools para el cálculo de las dimensiones de Grid y las coordenadas del centro molecular. El AutoDock Tools es el Interfaz Gráfica de Usuario (GUI) de AutoDock para la visualización y análisis estructural de moléculas tridimensionales en escala a tiempo real (Huey et al., 2012). El archivo generado de formato .pdb de los dominios y parámetros de la grid con AutoDock Tools, el screening virtual se realizará a través de la plataforma MTIOpenScreen y Chimera, las cuales permitirán hacer una comprobación de los resultados obtenidos y facilitarán la identificación de nuevos compuestos bioactivos en el diseño de fármacos.

### **2.2.7. Cribado virtual**

En función de lo detallado en la búsqueda de moléculas candidatas a interacción, se utilizó la plataforma MtiOpenScreen cuya herramienta permite el empleo de AutoDock Vina para los cálculos a partir de los datos sobre las moléculas menores que se incluyen por defecto en el software, o editadas por el usuario (Labbé et al., 2015).

Se eliminó de antemano, los disolventes presentes en la estructura 3D de la proteína en formato pdb y se introducirá los datos de las moléculas pequeñas en formato sdf.

Posteriormente se introdujo las coordenadas del sitio de unión y sus dimensiones mediante la opción de Custom parameters en función de los cálculos enfocados a esa zona. La obtención de estos parámetros se cumplirá con la extracción del inhibidor de la estructura 3D en formato pdb.

De acuerdo con los resultados, la lista descargada contiene los compuestos de la base de datos en función de la energía de unión proteína – ligando en formato .pdb que permite la localización de la unión con las proteínas.

### **2.2.8. Análisis de la toxicidad de las moléculas**

De acuerdo con el cumplimiento de los parámetros establecidos, se realizó el análisis de toxicidad de las moléculas a través del paquete VEGA mediante modelos QSAR cuya función es la de relacionar la actividad biológica con descriptores moleculares o información fisicoquímica de una estructura química (Benfenati, Manganaro, & Gini, 2013). El software dispone de tests analíticos para las propiedades fisicoquímicas, medioambientales, toxicidad ecológica o toxicología.

Se seleccionó las mejores moléculas de cada base de datos que se obtienen en el cribado virtual en función de la predicción de toxicidad. Además, se evaluó la mutagenicidad, carcinogénesis, hepatotoxicidad, entre otros a partir de los códigos SMILES (Simplified molecular-input line-entry system) de las moléculas candidatas para su comparación de los resultados con los inhibidores establecidos para la proteína diana.

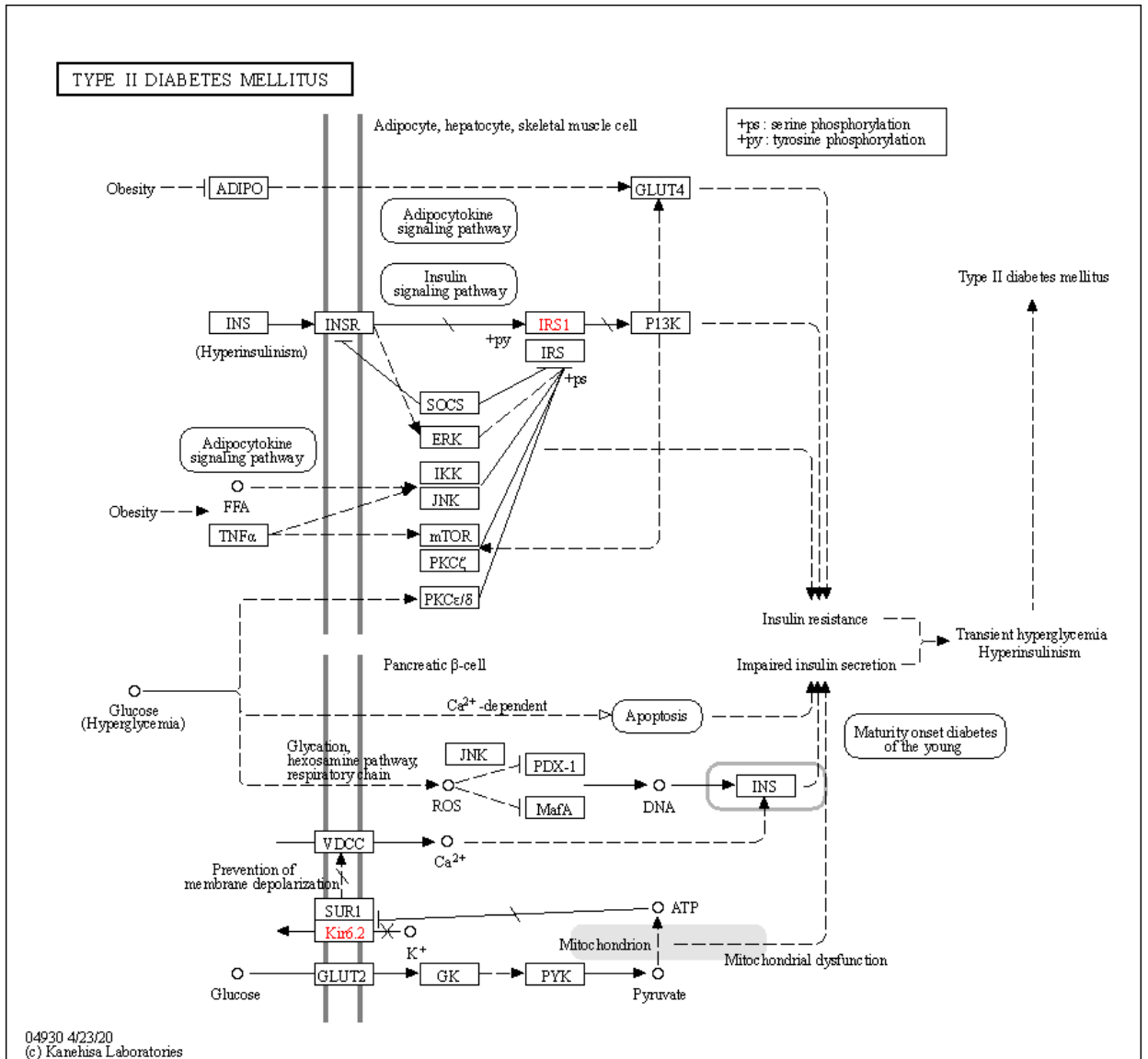
## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### **3.1. Análisis y discusión**

##### **3.1.1. Análisis en la base de datos**

Se han detectado 36 genes élite en la base de datos MalaCards. Los genes élite han sido asociados por probabilidad a la enfermedad mediante interacciones gen – enfermedad a partir de información respaldada por fuentes confiables y curación manual. La lista completa de los genes (élite y afiliados) han sido extraídos a partir de 4 mecanismos de tratamiento de información. Estos son: GeneCards, pruebas genéticas específicas en la enfermedad, variantes genéticas causales y curación manual de los genes con la enfermedad. Posteriormente se tomó 29 genes que compartían la misma información en cuanto a la disfunción, no obstante, OMIM no contiene un sistema de puntaje de incidencia sobre los genes asociados a la enfermedad. Los genes extraídos en Harmonizome redujeron la lista a 26 genes, sin embargo, se consideró el aumento de los genes que estén ausentes en OMIM, pero presentes en Harmonizome y viceversa debido a la contribución poligénica de la T2DM en donde la asociación de los genes difiere de acuerdo con la fuente de los estudios en Harmonizome. Finalmente, la revisión de las rutas metabólicas que originan la enfermedad se realizó en KEGG. En la figura 1 se observa a la resistencia a la insulina y a la insuficiencia de insulina como responsables de la aparición de T2DM en donde se remarca a los principales genes responsables de provocar la T2DM en color rojo, en representación a la enfermedad asociada a variantes genéticas. Los genes marcados por KEGG son el IRS-1 y KCNJ11 y se confirma más su participación en el desarrollo de la enfermedad como objetivos terapéuticos.



**Figura 1.** Ruta disfuncional metabólica de la T2DM.

**Tabla 4.** Genes élite involucrados en la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM).

#	Genes	Disfunción	Proteína	DATABASE			
				MalaCards	OMIM	Harmonizome	KEGG
1	IRS1	Resistencia a la insulina	Sustrato del receptor de insulina 1	1421,65	Sí	1,8409	Sí
2	HNF4A	Células $\beta$	Factor nuclear de hepatocitos 4 alfa	1388,86	Sí	0,6826	-
3	NEUROD1	Células $\beta$	Diferenciación neurogénica 1	1379,14	Sí	0,6277	-
4	PPP1R3A	Resistencia a la insulina	Proteína fosfatasa 1 subunidad reguladora 3 <sup>a</sup>	1361,64	Sí	0,6438	-
5	HNF1B	Células $\beta$	Homebox B de factor nuclear hepatocito 1	1336,53	Sí	0,8192	Sí
6	PAX4	Células $\beta$	Caja emparejada 4	1329,57	Sí	0,2059	-
7	AKT2	Resistencia a la insulina	AKT Serina/Treonina Quinasa 2	1321,83	Sí	-	Sí
8	HNF1A	Células $\beta$	Factor nuclear 1 alfa de hepatocito	1115,48	Sí	1,5018	-
9	ENPP1	Resistencia a la insulina	Ectonucleótido Pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1	1115,30	Sí	-	Sí

10	SLC2A2	Células $\beta$	GLUT2	1107,74	Sí	1,3625	-
11	KCNJ11	Células $\beta$	Kir6.2	1107,54	Sí	1,3206	Sí
12	GPD2	Células $\beta$	Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 2	1078,60	Sí	1,1837	-
13	WFS1	Células $\beta$	Wolframina	1074,86	Sí	0,4692	Sí
14	GCK	Células $\beta$	Glucocinasa	1069,62	Sí	1,8241	-
15	ABCC8	Células $\beta$	Casete de unión ATP Subfamilia C Miembro 8	1062,62	Sí	1,3568	-
16	MAPK8IP1	Células $\beta$	Mitogen-Activated Protein Kinase 8 Interacting Protein 1	980,20	Sí	-	-
17	INSR	Resistencia a la insulina	Receptor de insulina	745,59		2,1655	Sí
18	RETN	Resistencia a la insulina	Resistina	712,49	Sí	1,6001	-
19	PDX1	Células $\beta$	Homeobox pancreático y duodenal 1	709,40	Sí	0,9061	-
20	IL6	Lipotoxicidad	Interleucina 6	707,54	Sí	1,2988	-
21	IRS2	Resistencia a la insulina	Sustrato del receptor de insulina 2	706,79	Sí	1,3145	-
22	TCF7L2	Células $\beta$	Factor de transcripción 7-like 2	706,02	Sí	1,5747	Sí



23	PTPN1	Resistencia a la insulina	Proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 1	704,00	Sí	1,2573	-
24	LIPC	Resistencia a la insulina	Lipasa hepática C	703,93	Sí	0,5450	-
25	SLC30A8	Células $\beta$	Transportador de zinc 8	700,00	Sí	1,2213	Sí
26	PPARG	Resistencia a la insulina	Peroxisoma Proliferador Activado Receptor Gamma	697,99	Sí	1,9987	Sí
27	IGF2BP2	Células $\beta$	Proteína de unión al mRNA 2 del factor de crecimiento similar a insulina	690,48	Sí	1,3298	Sí
28	HMGA1	Resistencia a la insulina	Proteína de grupo de alta movilidad AT-hook 1	689,98	Sí	0,4871	-
29	MTNR1B	Células $\beta$	Receptor de melatonina 1B	689,97	Sí	0,5800	Sí
30	TBC1D4	Resistencia a la insulina	Miembro de la familia de dominios TBC1 4	414,70	-	-	-
31	PRMT7	Estrés oxidativo	Arginina Metiltransferasa 7	400,00	-	-	-
32	MIR29A	Resistencia a la insulina	MicroRNA 29 <sup>a</sup>	359,34	-	-	-

33	MIR29C	Resistencia a la insulina		MicroRNA 29c	355,25	-	-	-
34	MIR657	Alteración de IGF2R		MicroRNA 657	354,39	-	-	-
35	SLC2A4	Resistencia a la insulina		GLUT4	344,63	-	-	-
36	NIDDM4	Desconocido	Diabetes mellitus no-insulinodependiente		50,00	Sí	-	-

**Elaborado por:** Luis Guevara

De acuerdo con los datos de la tabla 4, se han registrado 36 genes elite extraídos de las bases de datos cuya principal disfunción ya se ha identificado, la deficiencia en la utilización y secreción de la insulina, a excepción de PRMT7 e IL6 que participan en diferentes vías, pero contribuyen al desarrollo de la enfermedad, sin embargo, no se ha registrado información sobre NIDDM4, por lo tanto, su expresión y función genética es desconocida. Con el objetivo de reducir el número de genes elite, se ha descartado los genes TBC1D4, PRMT7, MIR29A, MIR29C, MIR657, SLC2A4 y NIDDM4 de los análisis bioinformáticos posteriores debido a la inexistencia de evidencia experimental que relacionen a estos genes con la T2DM en las bases de datos e información bibliográfica.

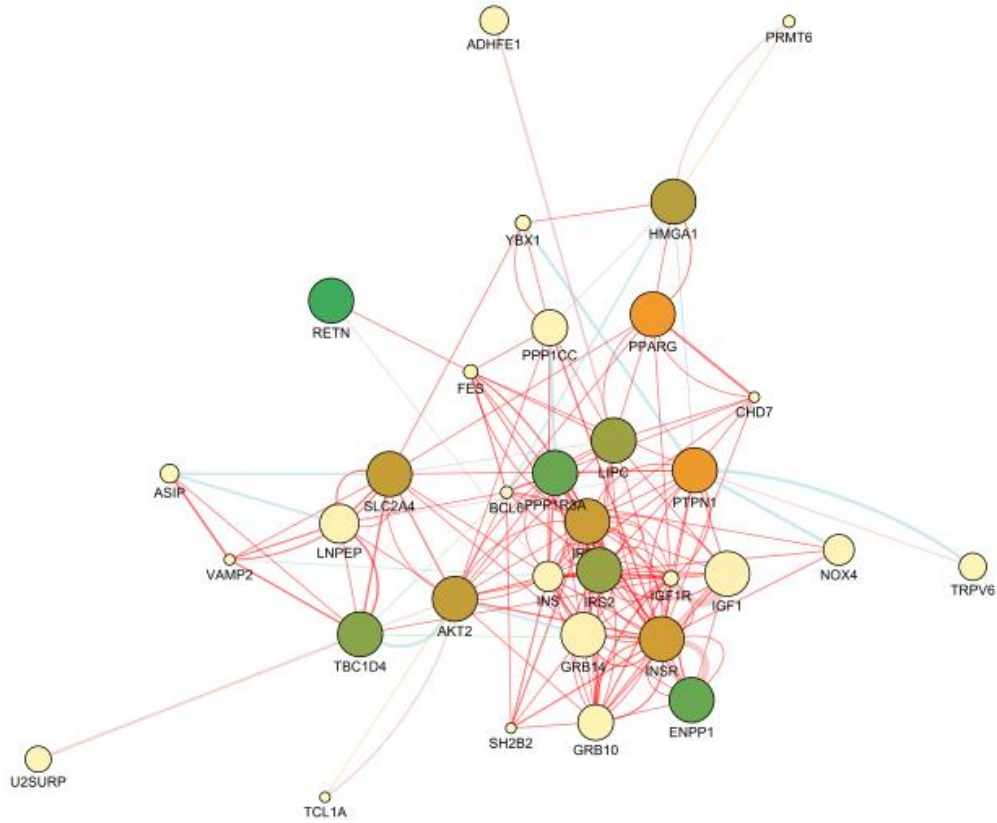
### **3.1.2. Análisis de la integración de datos**

Los resultados sobre las disfunciones demuestran dos categorías fundamentales en la T2DM que se definen en resistencia a la insulina y disfunción de las células  $\beta$ . El análisis sobre la integración de los datos mediante Cytoscape permitió la visualización de la interacción genética definida por la combinación de determinadas formas de un par de genes que origina un efecto inesperado en donde se representan 4 niveles de interacción. Los nodos de baja interacción presentan color verde, los nodos de media interacción presentan color amarillo, los nodos de interacción alta presentan color naranja y los nodos de interacción muy alta presentan color café.

#### **3.1.2.1. Resistencia a la Insulina**

Como se observa en la figura 2, se demuestra la interacción de los genes implicados en la resistencia a la insulina en forma de nodos (nodes) y bordes (edges). Los nodos PPARG y PTPN1 son de alta interacción y los nodos HMGA1 (por score), SLC2A4, AKT2, INSR e IRS-1 son de muy alta interacción. La clasificación se justifica en la tabla 5, en donde se contabilizó los números de nodos, los pares de nodos de múltiples aristas y el score de interacción de los genes mientras que en la tabla 6 se observa los datos generales de la red biológica. Esto se comprueba por la función proteica de los genes en donde SLC2A4 participa en el transporte de glucosa específico del músculo esquelético, la mutación de AKT2 activa las rutas de la resistencia a la insulina (**Hussain et al., 2012**), PPARG como diana terapéutica para la T2DM en la resistencia a la insulina (**Janani & Ranjitha, 2015**) y los receptores de insulina INSR y IRS-1

que participan en los tejidos periféricos. Este último presenta los parámetros de interacción más altos dentro de la resistencia a la insulina de acuerdo con la tabla 5.



**Figura 2.** Red biológica de la resistencia a la insulina.

**Tabla 5.** Interacciones de la red de la resistencia a la insulina.

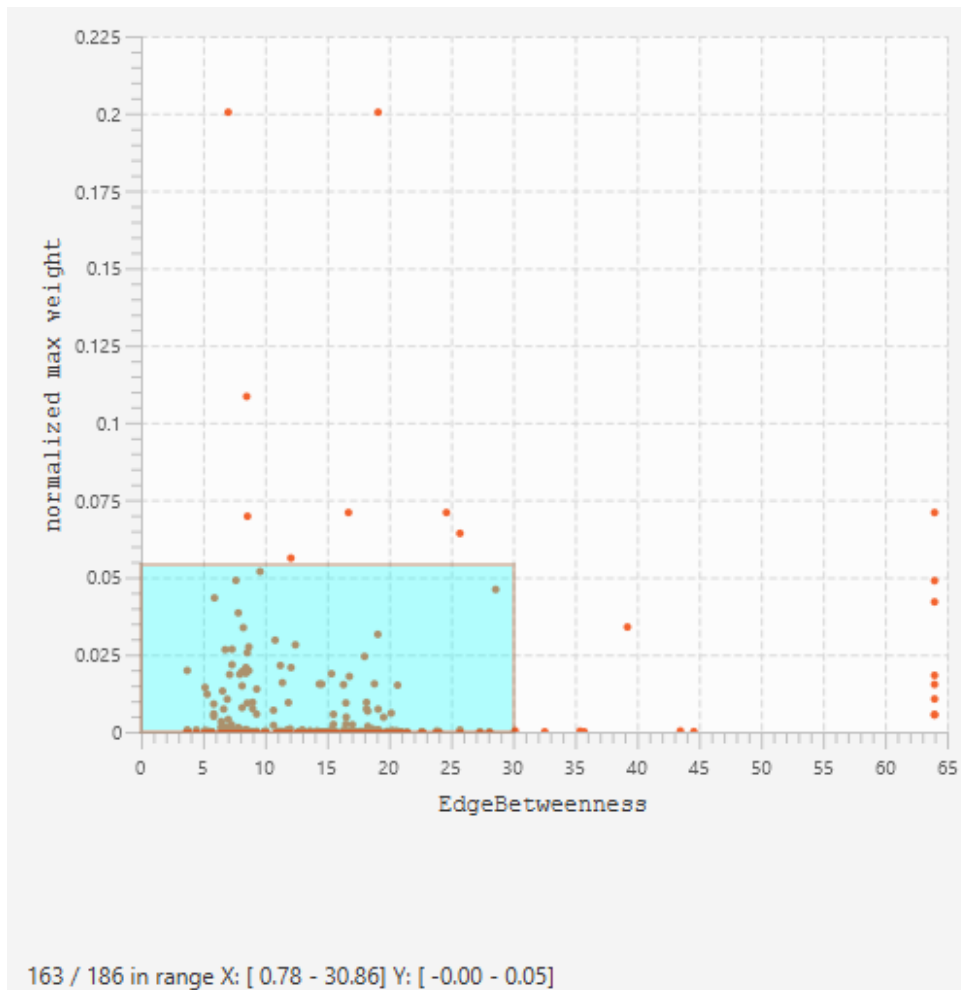
#	gene name	Number Of Undirected Edges	Partner Of Multi Edged Node Pairs	Score
1	INSR	29	8	0.5965
2	ENPP1	11	3	0.8315
3	AKT2	20	5	0.6292
4	LIPC	15	3	0.7119
5	PPP1CC	9	1	0.0419
6	HMGA1	8	2	0.6584

<b>7</b>	BCL6	13	2	0.0208
<b>8</b>	IRS1	29	11	0.6117
<b>9</b>	INS	22	6	0.0368
<b>10</b>	SLC2A4	15	3	0.6238
<b>11</b>	YBX1	5	1	0.0236
<b>12</b>	IGF1	13	4	0.0500
<b>13</b>	GRB14	16	3	0.0497
<b>14</b>	CHD7	7	1	0.0194
<b>15</b>	PTPN1	19	4	0.5344
<b>16</b>	RETN	2	0	0.9202
<b>17</b>	PPP1R3A	10	1	0.8323
<b>18</b>	FES	9	2	0.0228
<b>19</b>	PPARG	9	3	0.5235
<b>20</b>	LNPEP	10	2	0.0448
<b>21</b>	GRB10	17	5	0.0418
<b>22</b>	SH2B2	6	0	0.0193
<b>23</b>	IRS2	24	8	0.7277
<b>24</b>	TBC1D4	11	2	0.7570
<b>25</b>	ASIP	4	0	0.0266
<b>26</b>	IGF1R	21	8	0.0237
<b>27</b>	NOX4	4	0	0.0374
<b>28</b>	TRPV6	2	1	0.0343
<b>29</b>	VAMP2	6	1	0.0200
<b>30</b>	TCL1A	2	1	0.0192
<b>31</b>	PRMT6	2	1	0.0207
<b>32</b>	ADHFE1	1	0	0.0353
<b>33</b>	U2SURP	1	0	0.0331

---

**Tabla 6.** Propiedades generales de la red biológica de la resistencia a la insulina

<b>Propiedad</b>	<b>Puntuación</b>
Nodos	33
Bordes	186
Media de aproximaciones	7,758
Diámetro de red	4
Radio de red	3
Longitud de trazado	2,027
Coefficiente de agrupamiento	0,398
Densidad de red	0,242
Densidad heterogénea	0,586
Centralización de red	0,274
Componentes conectados	1
Tiempo de análisis	0,004

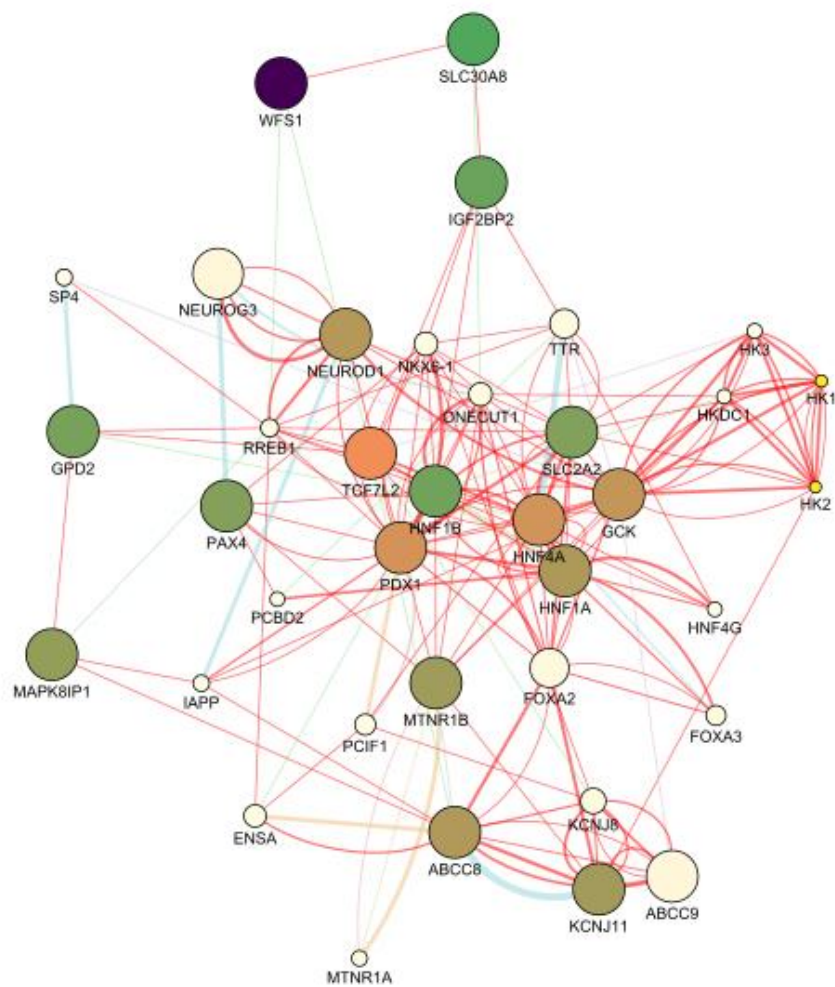


**Figura 3.** Gráfico de dispersión de la red biológica de resistencia a la insulina.

### 3.1.2.2. Células $\beta$

La red biológica de interacción dentro de la disfunción de las células  $\beta$  se observa en la figura 4 en donde se demuestra una escala de interacción por colores en función de la cantidad de bordes, nodos y score, sin embargo, la clasificación original se mantiene, en donde los nodos verde oscuros representan interacciones bajas y los nodos cafés representan interacción muy alta. Por lo tanto, los genes más representativos dentro de este grupo de disfunción se encuentran los genes TCF7L2, NeuroD1, GCK, HNF4A, PDX1. Los genes TCF7L2, NeuroD1 son factores de transcripción y PDX1 es un factor de activación, por lo que las estructuras de estos genes pueden presentar ambigüedad en posteriores análisis de viabilidad y acoplamiento molecular. De acuerdo con **Da Silva et al., (2009)**, TCF7L2 regula la secreción de insulina desde los islotes pancreáticos, NeuroD1 actúa en el mantenimiento de los islotes (**Bohuslavova**

et al., 2021), y similar a TCF7L2, el gen PDX1 se ha asociado a los reguladores de cromatina en los islotes pancreáticos (Spaeth et al., 2016). Por otra parte, HNF4A se ha asociado a la MODY, un tipo de diabetes genéticamente puntual de aparición temprana con cuadro clínico idéntico a la T2DM (Arya et al., 2014) y GCK es una isoenzima que participa en la ruta metabólica de la insuficiencia a la insulina asociado a la disfunción mitocondrial (figura 1). Como se observa en la tabla 7, el gen PDX1 presenta los parámetros más altos de interacción, seguido de GCK. Sin embargo, los métodos bioinformáticos pueden diferir debido a los mecanismos bioquímicos y vías metabólicas en factores de transcripción o activación ya que interactúan con el DNA, formando un complejo proteína-DNA cuya estructura no posee sitios de unión (Radaeva et al., 2021).



**Figura 4.** Red biológica de la disfunción de células  $\beta$ .



Finalmente, la validación de las redes biológicas de la resistencia a la insulina y su disfunción en la secreción se observa en las figuras 3 y 5 respectivamente, en donde se observa un gráfico de dispersión cuyo eje x representa el peso máximo de nodos y el eje y representa a los bordes como un conjunto de interacción. Estos datos demuestran un agrupamiento normalizado que demuestra que las interacciones pertenecen a la disfunción correspondiente y, por lo tanto, permite validar la integración de los datos.

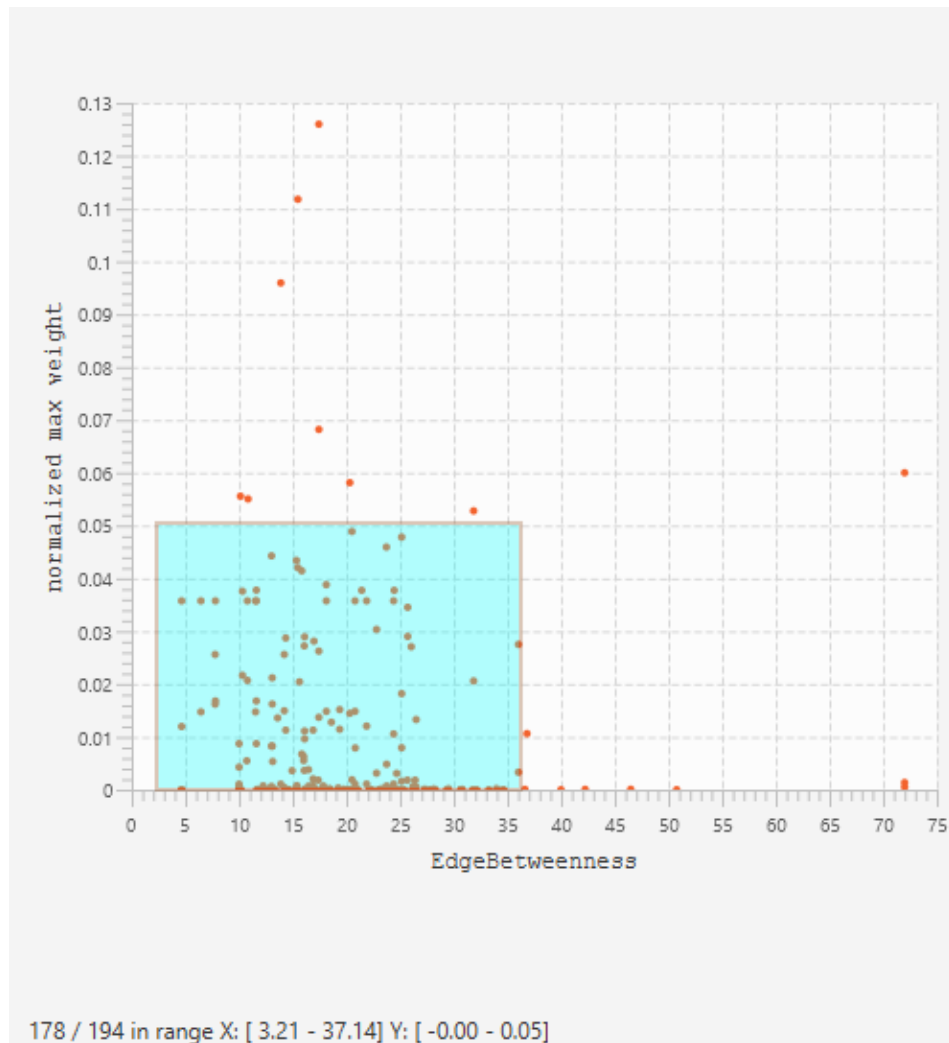
**Tabla 7.** Interacciones de la red de disfunción de células  $\beta$ .

#	Gene Name	Number of undirected edges	Partner of multi edged node pairs	Score
1	HNF4A	24	6	0.5880
2	HNF1B	17	3	0.7857
3	PDX1	26	9	0.5814
4	MTNR1B	12	1	0.6894
5	FOXA2	14	5	0.0531
6	KCNJ11	10	3	0.6826
7	HNF1A	18	5	0.6620
8	TTR	10	2	0.0432
9	SLC2A2	17	4	0.7538
10	KCNJ8	10	2	0.0396
11	ABCC9	9	3	0.0661
12	FOXA3	5	2	0.0339
13	HNF4G	5	1	0.0287
14	HKDC1	11	4	0.0285
15	MAPK8IP1	4	0	0.7159
16	GPD2	5	0	0.7716
17	ABCC8	14	4	0.6574
18	GCK	25	7	0.6150
19	ONECUT1	15	4	0.0372
20	RREB1	14	2	0.0319
21	HK3	11	4	0.0290

22	TCF7L2	12	1	0.5185
23	SP4	3	0	0.0307
24	NEUROD1	12	4	0.6436
25	IAPP	6	1	0.0305
26	HK2	13	4	0.0258
27	HK1	12	4	0.0262
28	PAX4	7	1	0.7459
29	SLC30A8	3	0	0.8521
30	WFS1	3	0	0.8872
31	IGF2BP2	5	0	0.8001
32	NKX6-1	13	1	0.0374
33	ENSA	5	1	0.0364
34	PCIF1	5	1	0.0349
35	PCBD2	3	0	0.0286
36	NEUROG3	7	2	0.0649
37	MTNR1A	3	1	0.0298

**Tabla 8.** Propiedades generales de la red biológica de disfunción de células  $\beta$ .

<b>Propiedades</b>	<b>Puntuación</b>
Nodos	37
Bordes	194
Media de aproximaciones	7027
Diámetro de red	4
Radio de red	2
Longitud de trazado	2068
Coefficiente de agrupamiento	0,368
Densidad de red	0,195
Densidad heterogénea	0,538
Centralización de red	0,234
Componentes conectados	1
Tiempo de análisis	0,005



**Figura 5.** Gráfico de dispersión de la disfunción de células  $\beta$ .

### 3.1.3. Análisis de la validación de los genes seleccionados

Se realizó una búsqueda sobre los fármacos asociados a los genes seleccionados mediante la plataforma web ‘DrugBank’. En la tabla 9 se demuestran los genes élite asociados, fármacos y sus aplicaciones terapéuticas. Cabe destacar que los genes que no presentan mecanismos relacionados a la T2DM se deben a que su aporte genético y molecular aún se mantiene por dilucidar entre la comunidad científica. Sin embargo, estudios de secuenciación genómica han detectado anomalías genéticas de estos genes en contraste con sujetos de control no diabéticos (Flannick & Florez, 2016).

Un ejemplo de lo mencionado es RETN que expresa resistina y sus resultados de incidencia son incongruentes de acuerdo con los resultados de **Osawa et al., (2004)**. Otros estudios más recientes demostraron un aporte significativo de RETN al desarrollo de la patogenia, pero no determinantes ya que sólo 1 mutación de 2 se asoció al riesgo de T2DM (**Altawallbeh et al., 2021**). Adicionalmente, de acuerdo con (**Hishida et al., 2013**), la mutación de estudio demostró asociación a la T2DM, sin embargo, otros estudios recopilados en la población japonesa presentan resultados opuestos. Se atribuye la participación de RETN en respuestas inflamatorias y resistencia a la insulina ya que se registró una relación inversa con la T2DM. Hay numerosos estudios (**Asensio et al., 2004; Degawa-Yamauchi et al., 2003; Lee et al., 2005; Vendrell et al., 2004**) que aportan la hipótesis de que RETN contribuye a la resistencia a la insulina en pacientes obesos debido a la sobreexpresión de este gen. Sin embargo, también existe evidencia de la atenuación genética en la expresión de este gen en pacientes obesos (**Milan et al., 2002**). Otro gen controversial es ENPP1 y de acuerdo con el metaanálisis elaborado por (**Mcateer et al., 2008**), se ha registrado una asociación a la enfermedad en conjunto con resultados de otro estudio, sin embargo, los datos obtenidos de estas investigaciones no establecen definitivamente una relación de patogénesis con la T2DM. Finalmente, genes como AKT2, IL6 y IGF2BP2 han sido seleccionados en la incidencia sobre la T2DM por estudios experimentales en donde se identificó polimorfismos de un solo nucleótido o mutaciones puntuales, dependiendo de la población de estudio.

**Tabla 9.** Fármacos asociados a los genes élite de la T2DM.

#	Gen	Mecanismo del gen	Fármacos asociados al gen	Diana terapéutica	Aplicación en la T2DM
1	IRS1	Receptor de insulina. Control y regulación del	1	Sí	No
2	HNF4A	desarrollo y función de células $\beta$ .	3	Sí	No
3	NEUROD1	Regula al gen de la insulina.	-	No	No
4	PPP1R3A	Metabolismo del glucógeno.	-	No	No

Regulación del metabolismo					
5	HNF1B	de glucosa y secreción de insulina.	-	No	No
6	PAX4	Desarrollo de células $\beta$ .	-	No	No
7	AKT2	-	4	Sí	No
8	HNF1A	Activador transcripcional pancreático y hepático.	1	Sí	No
9	ENPP1	-	2	No	No
10	SLC2A2	Sensor de glucosa / función de células $\beta$ .	6	No	No
11	KCNJ11	Función de los canales de potasio / células $\beta$ .	7	Sí	Sí
12	GPD2	Detección de glucosa en células $\beta$ .	-	No	No
13	WFS1	Proteína transmembrana / función de células $\beta$ .	-	No	No
14	GCK	Acción glucoquinasa / insulina.	8	Sí	Sí
15	ABCC8	Regulador de ATP <sub>k</sub> y liberación de insulina.	11	Sí	Sí
16	MAPK8IP1	Regulador de células $\beta$ .	5	Sí	No
Fosforila los receptores IRS					
17	INSR	mediante estímulo de insulina.	24	Sí	No
18	RETN	-	-	No	No
19	PDX1	Secreción de la insulina, factor de transcripción de GLUT2.	-	Sí	No
20	IL6	-	14	Sí	No
21	IRS2	Involucrado en varios procesos celulares con insulina.	-	Sí	No

22	TCF7L2	Participa en la vía de señalización Wnt / función de las células $\beta$ .	-	Sí	No
23	PTPN1	Regulador negativo de la insulina.	51	Sí	Sí
24	LIPC	Hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos en lipoproteínas.	-	No	No
25	SLC30A8	Transportador de eflujo de zinc / función de células $\beta$ .	2	Sí	No
26	PPARG	Receptor nuclear / acción de la insulina.	74	Sí	Sí
27	IGF2BP2	-	-	No	No
28	HMGA1	Regulador transcripcional / Acción de la insulina.	-	Sí	No
29	MTNR1B	Receptor de melatonina / función de las células $\beta$ .	6	Sí	No

De acuerdo con lo detallado en la tabla 9, los genes IRS-1, KCNJ11, GCK, ABCC8, PTPN1 y PPARG son objetivos terapéuticos aprobados para la T2DM o complicaciones de la diabetes. Por otro lado, hay genes que han sido detectados como dianas terapéuticas pero su aplicación no se ha registrado en los tratamientos para la T2DM y han sido objetivos de otras enfermedades, como el Covid-19 o anemia en donde se ha establecido a la IL6 como objetivo. Adicionalmente, los genes que no presentan fármacos asociados, pero se han clasificado como dianas (PDX-1, IRS2, TCF7L2 y HMGA1) se debe a las fases experimentales tempranas (Zhou et al., 2022).

#### 3.1.4. Prueba de viabilidad de las dianas terapéuticas

Se obtuvo y evaluó la puntuación de la probabilidad en la identificación de un ligando similar a un fármaco en una estructura tridimensional de la proteína (druggability) en las expresiones de los genes candidatos a través de la herramienta DoGSiteScorer del servicio web Protein.Plus. DoGSiteScorer es una herramienta automatizada que determina posibles aperturas de unión en donde se calculan las características globales como el tamaño, forma y propiedades químicas de las aperturas de predicción

(Volkamer et al., 2012). De esta manera, se realizó el análisis de predicción de las proteínas élite y su puntuación que se puede observar en la tabla 6. Se utilizó las estructuras de la base de datos PDB en donde se extrae el código de identificación de la forma tridimensional, sin embargo, algunas proteínas no han sido completamente estudiadas, por lo que las estructuras publicadas en el PDB son principalmente fragmentos peptídicos en complejo con una macromolécula diferente a la proteína objetivo o no se tiene registro de las estructuras proteicas experimentales y puede afectar al estudio correspondiente. De esta manera, se empleó las estructuras de predicción de AlphaFold, un software de inteligencia artificial que realiza predicciones de las estructuras proteicas a través de un sistema de aprendizaje profundo, su publicación ha permitido su integración en bases de datos de información curada como UniProt y se ha asociado con el Instituto Europeo de Bioinformática (EBI) (Alquraishi, 2019).

**Tabla 10.** Puntuación de los sitios de unión de los genes satélite.

#	Genes	Protein.Plus	Druggabilidad
1	IRS1	1QQG	0,84
2	HNF4A	1M7W	0,81
3	NEUROD1	Alphafold	0,78
4	PPP1R3A	Alphafold	0,80
5	HNF1B	2DA6	0,73
6	PAX4	Alphafold	0,81
7	AKT2	3D0E	0,83
8	HNF1A	Alphafold	0,80
9	ENPP1	Alphafold	0,81
10	SLC2A2	Alphafold	0,81
11	KCNJ11	Alphafold	0,84
12	GPD2	Alphafold	0,80
13	WFS1	Alphafold	0,81
14	GCK	3FGU	0,80
15	ABCC8	7S5V	0,80
16	MAPK8IP1	Alphafold	0,81
17	INSR	5E1S	0,85

18	RETN	Alphafold	0,18
19	PDX1	Alphafold	0,81
20	IL6	1ALU	0,75
21	IRS2	Alphafold	0,80
22	TCF7L2	Alphafold	0,80
23	PTPN1	7KLX	0,63
24	LIPC	Alphafold	0,81
25	SLC30A8	6XPD	0,81
26	PPARG	6TSG	0,82
27	IGF2BP2	Alphafold	0,83
28	HMGA1	Alphafold	0,70
29	MTNR1B	Alphafold	0,81

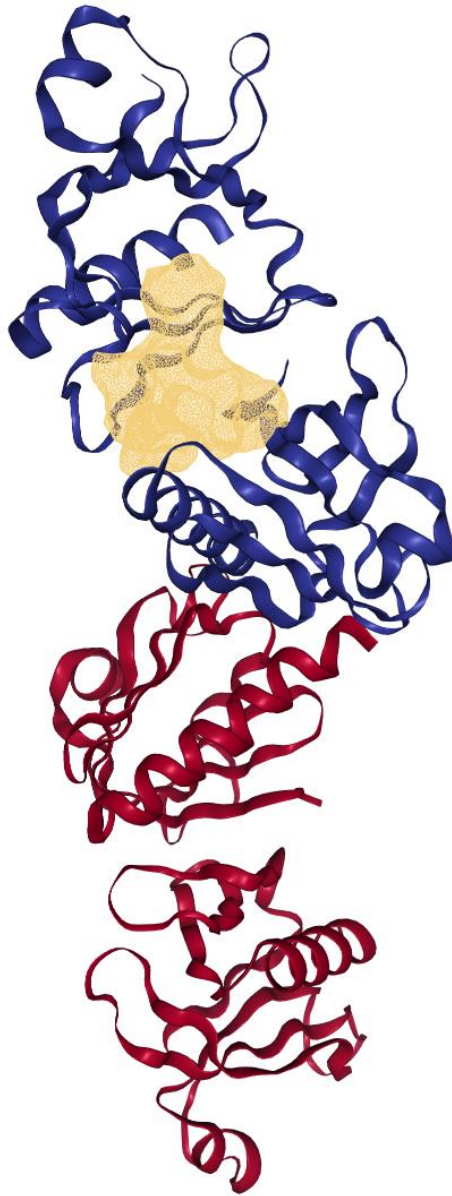
---

La proteína expresada por IRS-1 presenta una drugabilidad considerable, debido a la escala en DoGSiteScorer en donde 0 es mínimo (undruggable) y 1 es el máximo (druggable), su puntuación fue de 0,84. De acuerdo con **Owens, (2007)**, una proteína considerablemente druggable se toma a partir de 0,5 a 1, por lo que se toma esta proteína como diana terapéutica. En función de MalaCards, el IRS-1 es el gen candidato con mayor puntuación de incidencia dentro de los genes élite que participa en la resistencia a la insulina. Sin embargo, en los resultados de **Porzio et al., (1999)**, una mutación en este gen indujo una disminución en la secreción de insulina estimulada por glucosa. Estos datos sugieren la relevancia en el desarrollo principalmente de la resistencia a la insulina y su participación en las células  $\beta$  del páncreas, generados por la patogenia de la T2DM.

En la figura 6 se observa la estructura tridimensional de IRS-1, el volumen de la cavidad es de  $847,49 \text{ \AA}^3$  y  $18,85 \text{ \AA}$  de profundidad con 0,48 del ratio de aminoácidos apolares (RAA). De acuerdo con la investigación realizada por **Chowdhury et al., (2014)**, no se han establecido parámetros límite o criterios para la selección de un objetivo favorablemente druggable, sin embargo, en el trabajo realizado por **Volkamer et al., (2012)** menciona que un gran volumen de pocket (apertura de unión), alta profundidad y proporción de aminoácidos apolares son parámetros que determinan una alta probabilidad en la efectividad deseable para determinar la drugabilidad de un



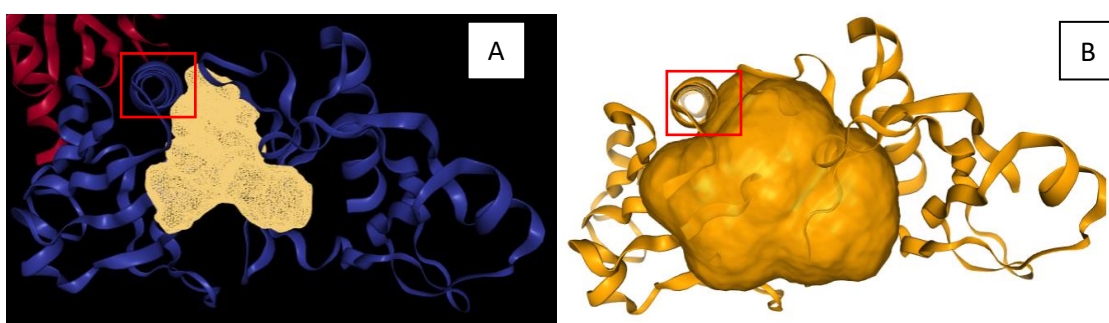
objetivo. Las puntuaciones que registra IRS-1 en DoGSiteScorer se asemejan con los parámetros en los pockets seleccionados en la investigación de **Chowdhury et al., (2014)**, lo que sugiere una alta probabilidad de drugabilidad de la proteína.



**Figura 6.** Estructura tridimensional proteica del Receptor Sustrato de Insulina 1 (IRS-1) con el mejor pocket drugable.

Desde una perspectiva amplia, la aplicación de IRS-1 puede ser un factor clave de efecto directo en la resistencia a la insulina y efecto parcial en otros mecanismos asociados a la T2DM, debido a la complejidad poligénica multifactorial.

Posteriormente se validó el sitio de unión de IRS-1 con otro software de servicio online como canSAR. Esta web presenta bases de datos de libre acceso que integran la investigación traslacional y el desarrollo de fármacos mediante datos genómicos, proteicos, farmacológicos y químicos por biología estructural, redes de proteínas y puntuaciones de farmacogenicidad (Coker et al., 2019). Se realizó la comparación de capacidad analítica de predicción entre Protein.Plus y canSAR y se obtuvo las mismas coordenadas del sitio de unión como se observa en la figura 7.

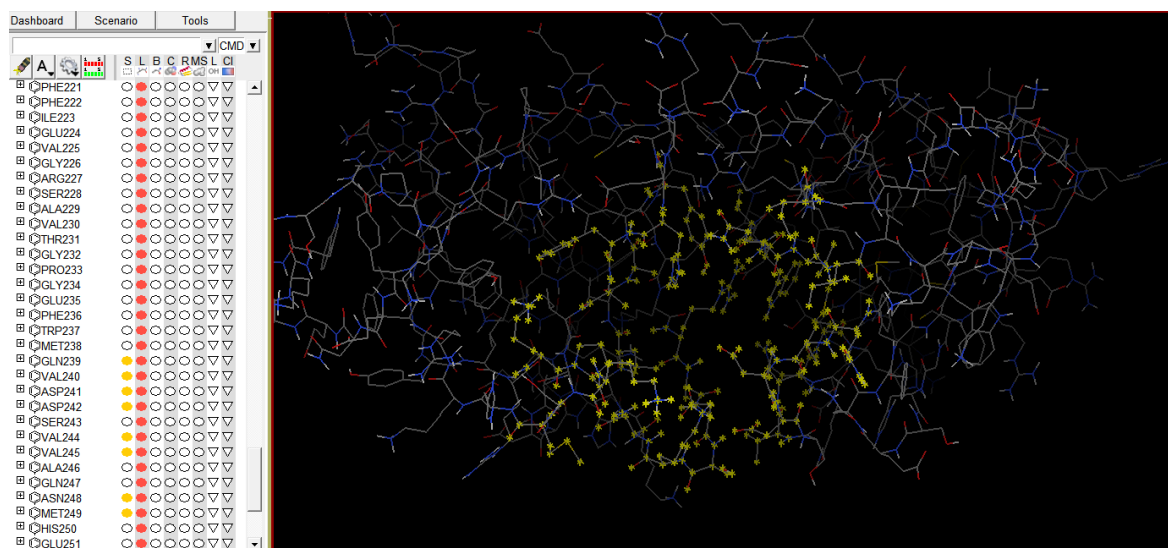


**Figura 7.** Cálculo del sitio de unión de IRS-1. A. Resultado de Protein.Plus. B. Resultado de canSAR.

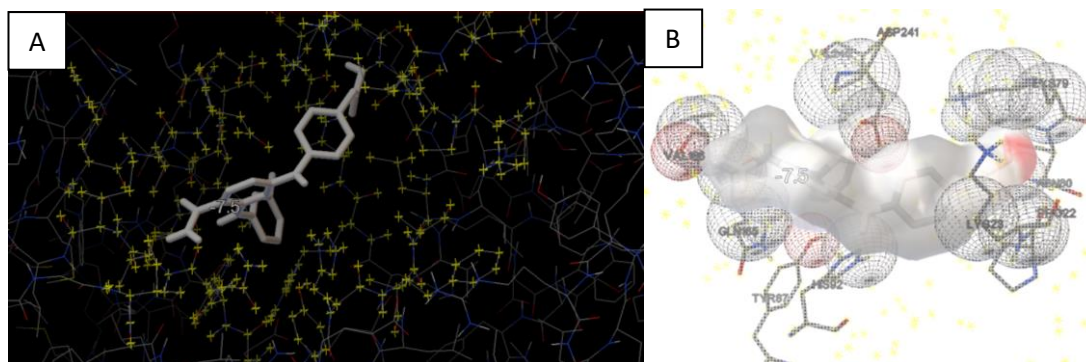
### 3.1.5. Análisis de interacción molecular

Se realizó el docking molecular con el ligando presentado en el servicio web ‘DrugBank’ para el IRS-1 tomando como referencia los residuos de aminoácidos calculados en Protein.Plus (Figura 8). La herramienta Vina de Autodock Tools mostró un acoplamiento con energía de afinidad de  $-7,5 \frac{kcal}{mol}$  del ligando en el receptor, como se observa en la figura 9A. Este resultado establece un valor estándar para los posteriores análisis del cribado virtual ya que se define relativamente el acoplamiento con el compuesto tomado de las bases de datos y la librería de compuestos de la plataforma ‘MTiOpenScreen’. Adicionalmente, Gallina et al., (2014) mencionan que los aminoácidos con menor frecuencia en las secuencias, son los de mayor abundancia en los sitios de unión como Trp, His, Met, Tyr y Phe, mientras que las estructuras proteicas homólogas en complejo con el mismo ligando demostraron mayor conservación de residuos en el sitio de unión cuyos residuos son Gly, Glu, Arg, Asp, His y Thr. En la presente estructura, el compuesto acoplado demostró interacción con Asp241, Val245, Val66, Lys79, Asn80, Gln165, Lys23, Pro22, His92 y Tyr87 (figura

9B). Estos resultados de interacción demuestran que una afinidad relativamente moderada.



**Figura 8.** Espacio de las coordenadas de la grid por residuos de aminoácidos tomados de Protein.Plus.



**Figura 9.** Acoplamiento del ligando en el receptor y su afinidad como energía de interacción.

### 3.1.6. Análisis del cribado virtual

Se realizó el cribado virtual con MTiOpenScreen mediante el archivo de la proteína (receptor) previamente preparada para los múltiples acoplamientos moleculares. La librería de compuestos y ligandos seleccionado fue la biblioteca de fármacos comercialmente disponibles 'Drugs-lib' en la que se insertó las coordenadas de la grid

con el objetivo de aislar al espacio del docking en los residuos de aminoácidos determinados previamente.

Se obtuvo los primeros 100 resultados con mejor afinidad de interacción de los cuales se tomó los resultados con mejores energías de interacción de  $-9,8 \frac{kcal}{mol}$  hasta  $-9,3 \frac{kcal}{mol}$ . En la tabla 11 se observan los fármacos con sus energías de interacción.

**Tabla 11.** Fármacos candidatos con energía de interacción favorable.

#	Compuesto	Energía de afinidad	nRot
1	Zosuquidar	-9,8	7
2	Seganserin	-9,8	5
3	Cortisuzol	-9,8	9
4	R428	-9,7	5
5	Mk3207	-9,6	4
6	Sb-649868	-9,6	5
7	Rimacalib	-9,6	4
8	Uk432097	-9,5	16
9	Mosapramine	-9,5	4
10	Devazepide	-9,5	3
11	Dihydroergotamine	-9,4	5
12	Entrectinib	-9,4	7
13	Bms-754807	-9,3	6
14	Hesperidin	-9,3	15
15	Setipiprant	-9,3	3

### 3.1.7. Análisis de toxicidad de los fármacos.

Se realizó los análisis de toxicidad de todos los fármacos demostrados en la tabla 11 mediante modelos QSAR en el paquete VEGA in Silico, cuya función analítica permite la obtención de resultados de toxicidad mediante predicción computacional. Entre los parámetros que se evalúan a los compuestos están: mutagenicidad, toxicidad del desarrollo, carcinogenicidad, intoxicación aguda, sensibilización de la piel,

aberración cromosómica, ensayos de micronúcleos, efecto del receptor de estrógeno, andrógenos y tiroideo, actividad disruptiva endócrina, NOAEL, LOAEL, clasificación Cramer y hepatotoxicidad.

A continuación, se demuestran las tablas de parámetros de toxicidad para cada fármaco tomado de los resultados del cribado virtual con mayor puntuación de afinidad.

**Tabla 12.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,8 kcal/mol.

Parámetro	FÁRMACOS					
	Zosuquidar		Seganserin		Cortisuzol	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
Mutagenecity	Seguro	2	Seguro	2	Seguro	1
Dev. Toxicity	Tóxico	1	Tóxico	2	Tóxico	1
Carcinogenicity	Tóxico	1	Seguro	1	Seguro	1
Acute toxicity	-	-	-	-	-	-
Skin sensitization	Seguro	1	Tóxico	1	Seguro	1
Chro. Aberration	Seguro	1	Seguro	1	Tóxico	1
Micro. Assay	Seguro	1	Tóxico	1	Tóxico	1
ER Effect	Seguro	1	Seguro	3	Seguro	3
AR Effect	Seguro	1	Seguro	2	Seguro	1
TR Effect	Seguro	3	Seguro	3	Seguro	3
ED Activity	Seguro	-	Seguro	-	Seguro	-
NOAEL	-	1	-	1	-	1
LOAEL	-	1	-	1	-	1
Cramer class.	-	-	-	-	-	-
Hepatotoxicity	Tóxico	1	Tóxico	2	Tóxico	2

**Tabla 13.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,7 kcal/mol.

Parámetros	FÁRMACOS	
	R428	
	Predicción	Confiabilidad
Mutagenecity	Seguro	1
Dev. Toxicity	Seguro	1
Carcinogenicity	Tóxico	1
Acute toxicity	-	-
Skin sensitization	Seguro	1
Chro. Aberration	Seguro	1
Micro. Assay	Tóxico	1
ER Effect	Seguro	1
AR Effect	Seguro	1
TR Effect	Seguro	1
ED Activity	Seguro	-
NOAEL	-	1
LOAEL	-	1
Cramer class.	-	-
Hepatotoxicity	Tóxico	1

**Tabla 14.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,6 kcal/mol.

Parámetros	FÁRMACOS					
	Mk3207		Sb-649868		Rimacalib	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
Mutagenecity	Seguro	2	Seguro	1	Seguro	1
Dev. Toxicity	Seguro	1	Seguro	1	Seguro	1
Carcinogenicity	Seguro	2	Seguro	1	Seguro	1
Acute toxicity	-	-	-	-	-	-
Skin sensitization	Seguro	1	Tóxico	1	Tóxico	1

<b>Chro. Aberration</b>	Tóxico	1	Tóxico	1	Seguro	1
<b>Micro. Assay</b>	Tóxico	1	Seguro	1	Tóxico	1
<b>ER Effect</b>	Seguro	3	Seguro	2	Intermedio	2
<b>AR Effect</b>	Seguro	2	Tóxico	2	Seguro	2
<b>TR Effect</b>	Seguro	2	Seguro	2	Seguro	3
<b>ED Activity</b>	Seguro	-	Seguro	-	Seguro	-
<b>NOAEL</b>	-	1	-	1	-	1
<b>LOAEL</b>	-	1	-	1	-	1
<b>Cramer class.</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Hepatotoxicity</b>	Tóxico	3	Tóxico	1	Tóxico	2

**Tabla 15.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,5 kcal/mol.

Parámetros	FÁRMACOS					
	Uk432097		Mosapramine		Devazepide	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
<b>Mutagenecity</b>	Seguro	2	Seguro	2	Seguro	2
<b>Dev. Toxicity</b>	Tóxico	1	Tóxico	1	Tóxico	1
<b>Carcinogenicity</b>	Seguro	1	Seguro	1	Seguro	1
<b>Acute toxicity</b>	-	-	Seguro	Moderado	Seguro	Moderado
<b>Skin sensitization</b>	Seguro	1	Tóxico	1	Tóxico	1
<b>Chro. Aberration</b>	Seguro	1	Seguro	1	Seguro	1
<b>Micro. Assay</b>	Tóxico	1	Seguro	1	Seguro	1
<b>ER Effect</b>	Seguro	3	Seguro	3	Seguro	3
<b>AR Effect</b>	Seguro	2	Seguro	1	Seguro	1
<b>TR Effect</b>	Seguro	3	Seguro	3	Seguro	3
<b>ED Activity</b>	Seguro	-	Seguro	-	Seguro	-
<b>NOAEL</b>	-	1	-	1	-	1
<b>LOAEL</b>	-	1	-	1	-	1

<b>Cramer class.</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Hepatotoxicity</b>	Tóxico	2	Tóxico	2	Tóxico	2

**Tabla 16.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,4 kcal/mol.

Parámetros	FÁRMACOS			
	Dihydroergotamine		Entrectinib	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
<b>Mutagenecity</b>	Seguro	1	Seguro	2
<b>Dev. Toxicity</b>	Seguro	1	Seguro	1
<b>Carcinogenicity</b>	Tóxico	1	Seguro	1
<b>Acute toxicity</b>	Seguro	1	-	-
<b>Skin sensitization</b>	Seguro	1	Seguro	1
<b>Chro. Aberration</b>	Seguro	1	Seguro	1
<b>Micro. Assay</b>	Tóxico	1	Tóxico	1
<b>ER Effect</b>	Seguro	2	Seguro	3
<b>AR Effect</b>	Seguro	2	Seguro	2
<b>TR Effect</b>	Seguro	1	Seguro	3
<b>ED Activity</b>	Seguro	-	Seguro	-
<b>NOAEL</b>	-	-	-	1
<b>LOAEL</b>	-	-	-	1
<b>Cramer class.</b>	-	-	-	-
<b>Hepatotoxicity</b>	Tóxico	Good	Tóxico	3

**Tabla 17.** Análisis de toxicidad de fármacos con afinidad de -9,3 kcal/mol.

Parámetros	FÁRMACOS					
	Bms-754807		Hesperidin		Setipiprant	
	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad	Predicción	Confiabilidad
<b>Mutagenecity</b>	Seguro	1	Seguro	GOOD	Seguro	2
<b>Dev. Toxicity</b>	Seguro	1	Tóxico	3	Tóxico	1



<b>Carcinogenicity</b>	Seguro	1	Seguro	2	Seguro	1
<b>Acute toxicity</b>	-	-	Seguro	1	-	-
<b>Skin sensitization</b>	Seguro	1	Seguro	1	Seguro	1
<b>Chro. Aberration</b>	Seguro	1	Tóxico	2	Seguro	1
<b>Micro. Assay</b>	Seguro	1	Tóxico	3	Tóxico	1
<b>ER Effect</b>	Seguro	3	Tóxico	1	Seguro	3
<b>AR Effect</b>	Seguro	2	Seguro	2	Seguro	3
<b>TR Effect</b>	Seguro	2	Seguro	GOOD	Seguro	3
<b>ED Activity</b>	Seguro	-	Seguro	-	Seguro	-
<b>NOAEL</b>	-	1	-	1	-	1
<b>LOAEL</b>	-	1	-	1	-	1
<b>Cramer class.</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Hepatotoxicity</b>	Tóxico	1	Tóxico	GOOD	-	-

De acuerdo con los resultados obtenidos en las tablas de análisis de toxicidad de los fármacos, se observa hepatotoxicidad en la mayoría y toxicidad en menor frecuencia, incluyendo el efecto en los receptores de andrógenos, por lo que los fármacos seleccionados son aquellos con menor nivel de fiabilidad en predicción de toxicidad, y mayor número de predicciones de seguridad y su fiabilidad. Entre estos, se encuentran Zosuquidar, Rimacalib, Uk-432097, Mosapramine, Devazepide y Setipiprant.

Se descartó los fármacos con toxicidad mayor o igual a 2 en parámetros críticos como la carcinogenicidad, intoxicación aguda, mutagenicidad y aberración cromosómica por las consecuencias graves que éstos ocasionan. En cuanto a la hepatotoxicidad, se escogió las opciones con la mejor puntuación disponible (máximo 2 de fiabilidad en tóxico) como se observa en la tabla 18, mientras que los demás compuestos fueron descartados por demostrar niveles altos de toxicidad de alta fiabilidad. Sin embargo, estos descriptores de modelos QSAR se obtienen a partir de cálculos de estimación y predicción, por lo que se debe realizar estudios posteriores de ensayos in vivo con el

objetivo de obtener resultados experimentales sobre la seguridad de los fármacos obtenidos del cribado virtual

**Tabla 18.** Posibles tratamientos terapéuticos.

#	Compuesto	Energía de afinidad (kcal/mol)	Estado	Aplicación
1	Zosuquidar	-9,8	Investigación	Antineoplásico
2	Rimacalib	-9,6	Investigación	Artritis reumatoide
3	Uk432097	-9,5	Investigación	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4	Mosapramine	-9,5	Aprobado	Esquizofrenia
5	Devazepide	-9,5	Desarrollo	Problemas gastrointestinales
6	Setipirant	-9,3	Investigación	Rinitis alérgica estacional

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 4.1. Conclusiones

Se estudió las bases genéticas de la diabetes mellitus tipo 2 en relación con la búsqueda de posibles dianas terapéuticas involucradas en la resistencia a la insulina desarrollada en los tejidos periféricos, tejido adiposo e hígado y la disfunción de las células  $\beta$ . Los genes identificados presentaron diversas funciones debido a que se involucra diferentes aportes proteicos cuya actividad enzimática pertenecen a diferentes rutas metabólicas y, en consecuencia, la T2DM representa un desafío en los estudios genómicos y patogénicos.

Se analizó 36 genes élite en MalaCards con disfunciones que están asociadas a la patología y patogénesis de la T2DM filtrada y validada en bases de datos como OMIM, Harmonizome y KEGG. Sin embargo, se descartó a los genes con fármacos ya estudiados con aplicación terapéutica para la T2DM como las proteínas kir6.5 (ABCC8), PPARG e INSR y a los genes con evidencia insuficiente de relación con la enfermedad.

Se observó las rutas metabólicas de la T2DM y la incidencia del gen IRS-1 como diana terapéutica principal a partir de la información extraída de las bases de datos y estudios de mutaciones puntuales asociadas a la resistencia a la insulina y datos experimentales de asociación con las células  $\beta$  debido a su participación en el control de diversos procesos celulares por la insulina ya que su disfunción causa reducción de la eficiencia de la insulina endógena y aumenta los niveles de glucosa en la sangre.

Se utilizó las herramientas bioinformáticas para encontrar posibles tratamientos terapéuticos mediante acoplamiento molecular y cribado virtual, en donde los resultados demuestran diversos fármacos como candidatos a la proteína objetivo. Adicionalmente, los modelos QSAR mediante el software VEGA in silico demostraron las diferentes toxicidades de los compuestos a partir de cálculos estadísticos de predicción en donde el grupo se redujo a 6 fármacos.

Se identificó la disponibilidad de estructuras tridimensionales empíricas en la base de datos 'Protein Data Bank' y se evaluó la viabilidad de los genes élite mediante el

servicio web 'Protein.Plus' a través del cálculo de la estimación de los sitios de unión de las proteínas mediante la herramienta DoGSiteScorer. Los estudios fueron enfocados en IRS-1 debido a que el puntaje de drugabilidad en su sitio de unión es superior al resto de las proteínas.

#### **4.2. Recomendaciones**

El desarrollo de fármacos exige procesos computacionales de alto rendimiento para estudios amplios y profundos de cribado virtual con más de 2 proteínas objetivo, por lo que se sugiere reducir el tamaño de la biblioteca de compuestos y ligandos comercialmente disponibles en softwares independientes de servicio web como PyRx o AutoDock Tools.

La diferencia entre los sistemas operativos ha provocado el desarrollo de diferentes softwares de estudios bioinformáticos y por esta razón, se recomienda establecer las diferencias analíticas en los resultados de predicción en el cribado virtual para posteriores estudios de investigación hacia la búsqueda de posibles dianas terapéuticas con el objetivo de aumentar la probabilidad de éxito en ensayos clínicos.

Autodock Tools con Vina emplea un acoplamiento molecular aleatorio en cuanto a la estructura del complejo ligando-proteína y por ende, se recomienda la instalación de la terminal y el manejo del lenguaje de programación para ejecutar los acoplamientos múltiples veces con el objetivo de realizar una media entre los resultados con una energía de afinidad promedio para aumentar la precisión y sensibilidad de la posible interacción con los diferentes fármacos.

Las proteínas humanas endógenas se clasifican en drugables y no drugables, por lo que se sugiere revisar previamente esta clasificación debido a que las proteínas no drugables no contienen sitios de unión y se deben aplicar métodos diferente de cribado virtual como los factores de transcripción de alta incidencia en la aparición y desarrollo de diferentes cánceres.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *137*(December 2020), 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- Ahrén, B., & Schmitz, O. (2004). GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, *36*(11–12), 867–876. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826178>
- Alquraishi, M. (2019). AlphaFold at CASP13. *Bioinformatics*, *35*(22), 4862–4865. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz422>
- Altawallbeh, G., Khabour, O. F., Alfaqih, M. A., Abboud, M. M., Gharibeh, M. Y., & Mohammed, N. A. (2021). Association of RETN +299(G>A) polymorphism with type two diabetes mellitus. *Acta Biochimica Polonica*, *68*(1), 77–81. [https://doi.org/10.18388/abp.2020\\_5409](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5409)
- Arya, V. B., Rahman, S., Senniappan, S., Flanagan, S. E., Ellard, S., & Hussain, K. (2014). HNF4A mutation: Switch from hyperinsulinaemic hypoglycaemia to maturity-onset diabetes of the young, and incretin response. *Diabetic Medicine*, *31*(3), 11–15. <https://doi.org/10.1111/dme.12369>
- Asensio, C., Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Rohner-Jeanrenaud, F., & Muzzin, P. (2004). Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology*, *145*(5), 2206–2213. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1679>
- Bajorath, J. (2015). Computer-aided drug discovery. *F1000Research*, *4*, 1–8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6653.1>
- Bohuslavova, R., Smolik, O., Malfatti, J., Berkova, Z., Novakova, Z., Saudek, F., & Pavlinkova, G. (2021). Neurod1 is required for the early  $\alpha$  and  $\beta$  endocrine differentiation in the pancreas. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(13), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms22136713>
- Brunetti, A., Chiefari, E., & Foti, D. (2014). Recent advances in the molecular

genetics of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 5(2), 128.  
<https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.128>

Carnagarin, R., Dharmarajan, A. M., & Dass, C. R. (2015). Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle - A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 417, 52–62.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.004>

Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)

Chowdhury, M. R. H., Bhuiyan, M. I. K., Saha, A., Mosleh, I. M., Mondol, S., & Ahmed, C. M. S. (2014). Identification and analysis of potential targets in *Streptococcus sanguinis* using computer aided protein data analysis. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 7(1), 45–54.  
<https://doi.org/10.2147/AABC.S67336>

Coker, E. A., Mitsopoulos, C., Tym, J. E., Komianou, A., Kannas, C., Di Micco, P., Villasclaras Fernandez, E., Ozer, B., Antolin, A. A., Workman, P., & Al-Lazikani, B. (2019). CanSAR: Update to the cancer translational research and drug discovery knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D917–D922.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gky1129>

Congreve, M., Bortolato, A., Brown, G., & Cooke, R. M. (2017). Modeling and Design for Membrane Protein Targets. In *Comprehensive Medicinal Chemistry III* (Third Edit, Vols. 3–8). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12358-3>

Crupi, A. N., Nunnelee, J. S., Taylor, D. J., Thomas, A., Vit, P., Riera, C. E., Gottlieb, R. A., & Goodridge, H. S. (2018). *Aging-10-101643*. 10(11).

Da Silva Xavier, G., Loder, M. K., McDonald, A., Tarasov, A. I., Carzaniga, R., Kronenberger, K., Barg, S., & Rutter, G. A. (2009). TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet  $\beta$ -cells. *Diabetes*, 58(4), 894–905. <https://doi.org/10.2337/db08-1187>

De Araújo Freire, G. H., & Freire, I. M. (2017). Eventos na ciência da informação:

Agenda em 2017. *Informacao e Sociedade*, 27(2), 5–6.

<https://doi.org/10.22478/ufpb.1809-4783.2017v27n2.35758>

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(July), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>

Degawa-Yamauchi, M., Bovenkerk, J. E., Juliar, B. E., Watson, W., Kerr, K., Jones, R., Zhu, Q., & Considine, R. V. (2003). Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(11), 5452–5455. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021808>

Di Meo, S., Iossa, S., & Venditti, P. (2017). Skeletal muscle insulin resistance: Role of mitochondria and other ROS sources. *Journal of Endocrinology*, 233(1), R15–R42. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0598>

Elte, J. W. F., & Blicklé, J. F. (2020). Reprint of: Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.002>

Emdin, C. A., Klarin, D., Natarajan, P., Florez, J. C., Kathiresan, S., & Khera, A. V. (2017). Genetic variation at the sulfonylurea receptor, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Diabetes*, 66(8), 2310–2315. <https://doi.org/10.2337/db17-0149>

Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>

Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>

Flannick, J., & Florez, J. C. (2016). Type 2 diabetes: Genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature Reviews Genetics*, 17(9), 535–549. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.56>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H.,

- Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gallina, A. M., Bork, P., & Bordo, D. (2014). Structural analysis of protein-ligand interactions: The binding of endogenous compounds and of synthetic drugs. *Journal of Molecular Recognition*, *27*(2), 65–72. <https://doi.org/10.1002/jmr.2332>
- Gao, J. R., Qin, X. J., Fang, Z. H., Li-Shan, Han, L. P., Hui-Jian, Guo, M. F., & Jiang, N. N. (2019). To explore the pathogenesis of vascular lesion of type 2 diabetes mellitus based on the PI3K/Akt signaling pathway. *Journal of Diabetes Research*, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/4650906>
- Ghemrawi, R., Battaglia-Hsu, S. F., & Arnold, C. (2018). Endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Cells*, *7*(6), 1–35. <https://doi.org/10.3390/cells7060063>
- Goday, A., Bellido, D., Sajoux, I., Crujeiras, A. B., Burguera, B., García-Luna, P. P., Oleaga, A., Moreno, B., & Casanueva, F. F. (2016). Short-Term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition and Diabetes*, *6*(9), e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>
- Goldberg, I. J., Trent, C. M., & Schulze, P. C. (2012). Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metabolism*, *15*(6), 805–812. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.006>
- Guardado-Mendoza, R., Prioletta, A., Jiménez-Ceja, L. M., Sosale, A., & Folli, F. (2013). The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science*, *9*(5), 936–943. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34991>
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, *6*(1), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>



- Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014).  $\beta$ -Cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*(6), 1983–1992. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1425>
- Hammer, S., Snel, M., Lamb, H. J., Jazet, I. M., van der Meer, R. W., Pijl, H., Meinders, E. A., Romijn, J. A., de Roos, A., & Smit, J. W. A. (2008). Prolonged Caloric Restriction in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Decreases Myocardial Triglyceride Content and Improves Myocardial Function. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(12), 1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.068>
- Hetényi, C., & Van Der Spoel, D. (2006). Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Letters*, *580*(5), 1447–1450. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.01.074>
- Hishida, A., Wakai, K., Okada, R., Morita, E., Hamajima, N., Hosono, S., Higaki, Y., Turin, T. C., Suzuki, S., Motahareh, K., Mikami, H., Tashiro, N., Watanabe, I., Katsuura, S., Kubo, M., Tanaka, H., & Naito, M. (2013). Significant interaction between RETN -420 G/G genotype and lower BMI on decreased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Japanese - The J-MICC Study. *Endocrine Journal*, *60*(2), 237–243. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0307>
- Home, P., Riddle, M., Cefalu, W. T., Bailey, C. J., Bretzel, R. G., Prato, S. Del, Leroith, D., Schernthaner, G., Van Gaal, L., & Raz, I. (2014). Insulin therapy in people with type 2 diabetes: Opportunities and challenges. *Diabetes Care*, *37*(6), 1499–1508. <https://doi.org/10.2337/dc13-2743>
- Huang, X., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. Q. (2018). The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, *14*(11), 1483–1496. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>
- Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2012). *Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial*. <http://autodock.scripps.edu>.
- Hussain, K., Challis, B., Rocha, N., Payne, F., Minic, M., Thompson, A., & Daly, A.

- (2012). *Europe PMC Funders Group An Activating Mutation of AKT2 and Human Hypoglycemia*. 334(6055), 1–5.  
<https://doi.org/10.1126/science.1210878>.An
- Israili, Z. H. (2011). Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Therapeutics*, 18(2), 117–152.  
<https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181afbf51>
- Janani, C., & Ranjitha Kumari, B. D. (2015). PPAR gamma gene - A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 9(1), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.015>
- Janardhan, S., & Sastry, G. (2014). Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: A New Paradigm in Type 2 Diabetes Treatment. *Current Drug Targets*, 15(6), 600–621. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140311102638>
- Jarvie, J. L., Pandey, A., Ayers, C. R., McGavock, J. M., Sénéchal, M., Berry, J. D., Patel, K. V., & McGuire, D. K. (2019). Aerobic fitness and adherence to guideline-recommended minimum physical activity among ambulatory patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 42(7), 1333–1339.  
<https://doi.org/10.2337/dc18-2634>
- Johnson, A. M. F., & Olefsky, J. M. (2013). The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*, 152(4), 673–684. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041>
- K. Sanghera, D., & R. Blackett, P. (2012). Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 03(05).  
<https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000198>
- Kalra, S., Aamir, A. H., Raza, A., Das, A. K., Khan, A. K. A., Shrestha, D., Qureshi, M. F., Fariduddin, M., Pathan, M. F., Jawad, F., Bhattarai, J., Tandon, N., Somasundaram, N., Katulanda, P., Sahay, R., Dhungel, S., Bajaj, S., Chowdhury, S., Ghosh, S., ... Bulughapitiya, U. (2015). Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), 577–596.  
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171>

- Kim, J., Zhang, J., Cha, Y., Kolitz, S., Funt, J., Chong, R. E., Barrett, S., Kusko, R., Zeskind, B., & Kaufman, H. (2020). Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02430-9>
- Krentz, N. A. J., & Gloyn, A. L. (2020). Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(4), 202–212. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0325-0>
- Kumashiro, N., Erion, D. M., Zhang, D., Kahn, M., Beddow, S. A., Chu, X., Still, C. D., Gerhard, G. S., Han, X., Dziura, J., Petersen, K. F., Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2011). Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(39), 16381–16385. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113359108>
- Kuru T, Acar G, Elcin E, ÖzgÜl B, Demirbuken I, & AlkaÇ Ç. (2016). Association between the physical activity level and the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci [revista de Internet] 2016 [acceso de 12 Noviembre de 2016]; 28(1): 142-147.* 142–147. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/28/1/28\\_jpts-2015-742/\\_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957746%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4755992](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/28/1/28_jpts-2015-742/_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957746%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4755992)
- Labbé, C. M., Rey, J., Lagorce, D., Vavruša, M., Becot, J., Sperandio, O., Villoutreix, B. O., Tufféry, P., & Miteva, M. A. (2015). MTiOpenScreen: A web server for structure-based virtual screening. *Nucleic Acids Research*, *43*(W1), W448–W454. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv306>
- Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014). Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *43*(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>
- Lee, J. H., Bullen, J. W., Stoyneva, V. L., & Mantzoros, C. S. (2005). Circulating

resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: Lack of association with insulinemia and glycemia. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 288(3 51-3), 0–7.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00184.2004>

Ma, Z. A., Zhao, Z., & Turk, J. (2012). Mitochondrial dysfunction and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Experimental Diabetes Research*, 2012.  
<https://doi.org/10.1155/2012/703538>

Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354>

Mcateer, J. B., Prudente, S., Bacci, S., Lyon, H. N., & Joel, N. (2008). The ENPP1 K121Q Polymorphism Is Associated With. *Diabetes*, 57(April), 1125–1130.  
<https://doi.org/10.2337/db07-1336.Additional>

Meex, R. C. R., & Watt, M. J. (2017). Hepatokines: Linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(9), 509–520.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.56>

Milan, G., Granzotto, M., Scarda, A., Calcagno, A., Pagano, C., Federspil, G., & Vettor, R. (2002). Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: Effect of weight loss. *Obesity Research*, 10(11), 1095–1103.  
<https://doi.org/10.1038/oby.2002.149>

Murea, M., Ma, L., & Freedman, B. I. (2012). Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Review of Diabetic Studies*, 9(1), 6–22. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.6>

Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46(October 2020), 101102.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

Nicola, G., Liu, T., & Gilson, M. K. (2012). Public domain databases for medicinal chemistry. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 55, Issue 16, pp. 6987–

7002). <https://doi.org/10.1021/jm300501t>

Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (n.d.). *Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends*.

Osawa, H., Yamada, K., Onuma, H., Murakami, A., Ochi, M., Kawata, H., Nishimiya, T., Niiya, T., Shimizu, I., Nishida, W., Hashiramoto, M., Kanatsuka, A., Fujii, Y., Ohashi, J., & Makino, H. (2004). The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *American Journal of Human Genetics*, 75(4), 678–686. <https://doi.org/10.1086/424761>

Owens, J. (2007). Determining druggability. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(3), 187–187. <https://doi.org/10.1038/nrd2275>

Pájaro-Castro, N., Bustamante-Díaz, J., & Ibáñez-Bersinger, C. (2017). Identificación in silico de moléculas potencialmente inhibitoras de CDK5, proteína relacionada con la enfermedad de Alzheimer TT - Identification in silico of potentially inhibitive molecules of CDK5, protein related with the Alzheimer's disease. *Rev. Habanera Cienc. Méd*, 16(3), 325–336. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&amp%0Apid=S1729-519X2017000300004%0Ahttp://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/issue/view/70](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp%0Apid=S1729-519X2017000300004%0Ahttp://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/issue/view/70)

Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*, 23(8), 1DUMMY. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

Porzio, O., Federici, M., Hribal, M. L., Lauro, D., Accili, D., Lauro, R., Borboni, P., & Sesti, G. (1999). The Gly972→Arg amino acid polymorphism in IRS-1 impairs insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells. *Journal of Clinical Investigation*, 104(3), 357–364. <https://doi.org/10.1172/JCI5870>

- Radaeva, M., Ton, A. T., Hsing, M., Ban, F., & Cherkasov, A. (2021). Drugging the 'undruggable'. Therapeutic targeting of protein–DNA interactions with the use of computer-aided drug discovery methods. *Drug Discovery Today*, 26(11), 2660–2679. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.018>
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(11), 3577–3585. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- Saito, R., Smoot, M. E., Ono, K., Ruscheinski, J., Wang, P. L., Lotia, S., Pico, A. R., Bader, G. D., & Ideker, T. (2012). A travel guide to Cytoscape plugins. In *Nature Methods* (Vol. 9, Issue 11, pp. 1069–1076). <https://doi.org/10.1038/nmeth.2212>
- Snel, M., Sleddering, M. A., Vd Peijl, I. D., Romijn, J. A., Pijl, H., Edo Meinders, A., & Jazet, I. M. (2012). Quality of life in type 2 diabetes mellitus after a very low calorie diet and exercise. *European Journal of Internal Medicine*, 23(2), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.07.004>
- Soccio, R. E., Chen, E. R., & Lazar, M. A. (2014). Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metabolism*, 20(4), 573–591. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.005>
- Sorli, C., & Heile, M. K. (2014). Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 7, 267–282. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S64084>
- Sosale, A., Prasanna Kumar, K., Sadikot, S., Nigam, A., Bajaj, S., Zargar, A., & Singh, S. (2014). Chronic complications in newly diagnosed patients with Type 2 diabetes mellitus in India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(3), 355–360. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.131184>
- Spaeth, J. M., Walker, E. M., & Stein, R. (2016). Impact of Pdx1-associated chromatin modifiers on islet  $\beta$ -cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(Suppl 1), 123–127. <https://doi.org/10.1111/dom.12730>

- Stafeev, I. S., Vorotnikov, A. V., Ratner, E. I., Menshikov, M. Y., & Parfyonova, Y. V. (2017). Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *International Journal of Endocrinology*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5076732>
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 566–592. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>
- Tanabe, M., Nomiya, T., Motonaga, R., Murase, K., & Yanase, T. (2015). Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea: Study in a Japanese Hospital Database. *BMC Endocrine Disorders*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0045-y>
- Teixeira De Lemos, E., Oliveira, J., Páscoa Pinheiro, J., & Reis, F. (2012). Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: Benefits in type 2 diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/741545>
- Vendrell, J., Vilarrasa, N., Molina, A., Go, J. M., Gutie, C., & Molina, A. N. A. (2004). *and Proinflammatory Cytokines : Relationships in Obesity*. 12(6).
- Volkamer, A., Kuhn, D., Grombacher, T., Rippmann, F., & Rarey, M. (2012). Combining global and local measures for structure-based druggability predictions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(2), 360–372. <https://doi.org/10.1021/ci200454v>
- Wheeler, E., & Barroso, I. (2011). Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Briefings in Functional Genomics*, 10(2), 52–60. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elr008>
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., MacIejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., ... Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

Xia, X. (2017). Bioinformatics and Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(15), 1709–1726.

<https://doi.org/10.2174/1568026617666161116143440>

Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine in China*, 7(1), 14–24. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6>

Zhou, Y., Zhang, Y., Lian, X., Li, F., Wang, C., Zhu, F., Qiu, Y., & Chen, Y. (2022). Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D1398–D1407. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab953>



# ANEXOS

#	Symbol	Description	Category	Score	Evidence	PubMed IDs
1	IRS1 *	Insulin Receptor Substrate 1	Protein Coding	1422.19	Molecular basis known <sup>56</sup> Pathogenic <sup>6</sup> Causative variation <sup>21</sup> Genetic Tests <sup>42</sup> Susceptibility factor <sup>56</sup> Risk factor <sup>6</sup> DISEASES inferred <sup>15</sup> Novoseek inferred <sup>53</sup> GeneCards inferred via (show sections)	8723689 12679424 7623569 (more)
2	HNF4A *	Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha	Protein Coding	1388.73	Molecular basis known <sup>56</sup> Pathogenic <sup>6</sup> Causative variation <sup>21</sup> Genetic Tests <sup>42</sup> Susceptibility factor <sup>56</sup> DISEASES inferred <sup>15</sup> Novoseek inferred <sup>53</sup> GeneCards inferred via (show sections)	9449683 17054605 10333942 (more)
	HNF4A:GH20J044350	TSS distance: -1.1kb Elite enhancer with elite association with HNF4A			Curated enhancer-disease association <sup>24 14</sup>	25910213
3	NEUROD1 *	Neuronal Differentiation 1	Protein Coding	1379.21	Molecular basis known <sup>56</sup>	10545951

## Anexo 1. Genes elite de la T2DM mediante MalaCards.

Phenotype-Gene Relationships							External Links
Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number	Protein mapping
2q24.1	[Type 2 diabetes mellitus, susceptibility to]	125853	AD	3	GPD2	138430	► Protein
2q31.3	[Type 2 diabetes mellitus, susceptibility to]	125853	AD	3	NEUROD1	601724	► Clinical Resources
2q36.3	[Type 2 diabetes mellitus, susceptibility to]	125853	AD	3	IRS1	147545	Clinical Trials Genetic Alliance MedlinePlus Genetics GTR
3p25.2	[Diabetes, type 2]	125853	AD	3	PPARG	601487	► Animal Models
3q26.2	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent]	125853	AD	3	SLC2A2	138160	► Cell Lines
3q27.2	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, susceptibility to]	125853	AD	3	IGFBP2	603289	
4p16.1	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, association with]	125853	AD	3	WFS1	606201	
5q34	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent]	125853	AD	2	NIDDM4	609036	
6p21.31	[Type 2 diabetes mellitus, susceptibility to]	125853	AD	3	HMG1A	600701	
6q23.2	[Diabetes mellitus, non-insulin-dependent, susceptibility to]	125853	AD	3	ENPP1	173335	
7p15.3	[Type 2 diabetes mellitus]	125853	AD	3	HLA	147630	
7p13	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, late onset]	125853	AD	3	GCK	138079	
7q31.1	Insulin resistance, severe, digenic	125853	AD	3	PPP1R3A	600917	
7q32.1	Diabetes mellitus, type 2	125853	AD	3	PAX4	167413	
8q24.11	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, susceptibility to]	125853	AD	3	SLC30A8	611145	
10q25.2	[Diabetes mellitus, type 2, susceptibility to]	125853	AD	3	TCF7L2	602228	
q25.3							
11p15.1	[Diabetes mellitus, type 2, susceptibility to]	125853	AD	3	KCNJ11	600997	
11p15.1	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent	125853	AD	3	ABCC8	600509	
11p11.2	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent]	125853	AD	3	MAFKS1P1	604641	
11q14.3	[Diabetes mellitus, type 2, susceptibility to]	125853	AD	3	MTNR1B	600804	
12q24.31	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2]	125853	AD	3	HNF1A	142410	
13q12.2	[Diabetes mellitus, type II, susceptibility to]	125853	AD	3	FDX1	600733	
13q34	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent]	125853	AD	3	IRS2	600797	
15q21.3	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent]	125853	AD	3	LIPC	151670	
17q12	Type 2 diabetes mellitus	125853	AD	3	HNF1B	189907	
19p13.2	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, susceptibility to]	125853	AD	3	RETN	605565	
19p13.2	[Hypertension, insulin resistance-related, susceptibility to]	125853	AD	3	RETN	605565	
19q13.2	Diabetes mellitus, type II	125853	AD	3	AKT2	164731	
20q13.33	[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, association with]	125853	AD	3	HNF1A	600781	

## Anexo 2. Relación fenotípica y genes asociados a la T2DM.

https://maayanlab.cloud/harmonizome/gene\_set/type+2+diabetes+mellitus/DISEASES+Text-mining+Gene-Disease+Association+Evidence+Scores

### Genes

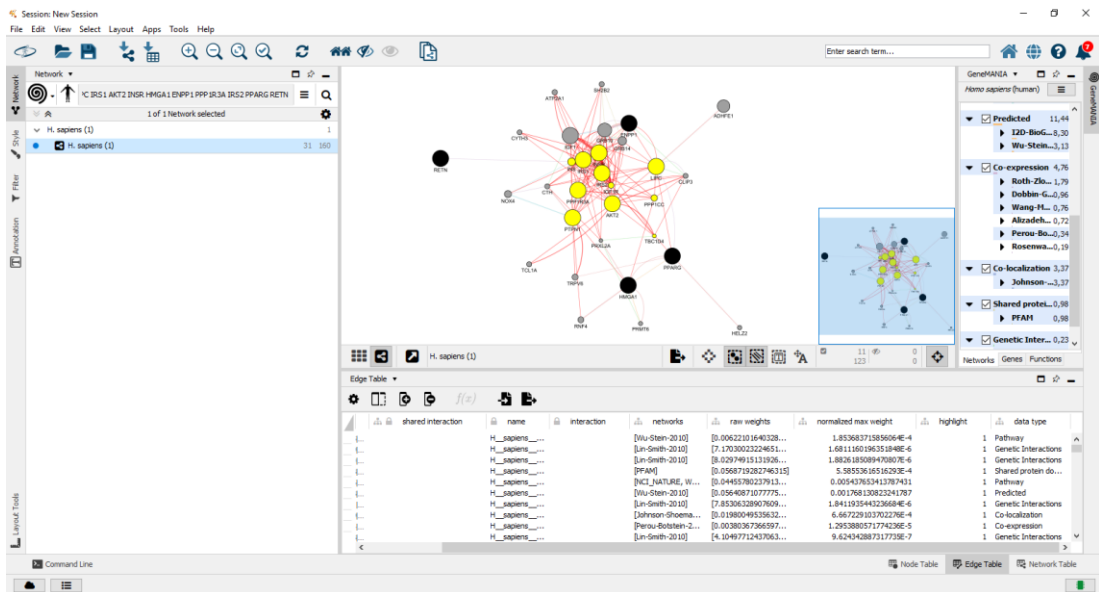
510 genes co-occurring with the disease **type 2 diabetes mellitus** in abstracts of biomedical publications from the DISEASES Text-mining Gene-Disease Association Evidence Scores dataset

Show  entries Filter

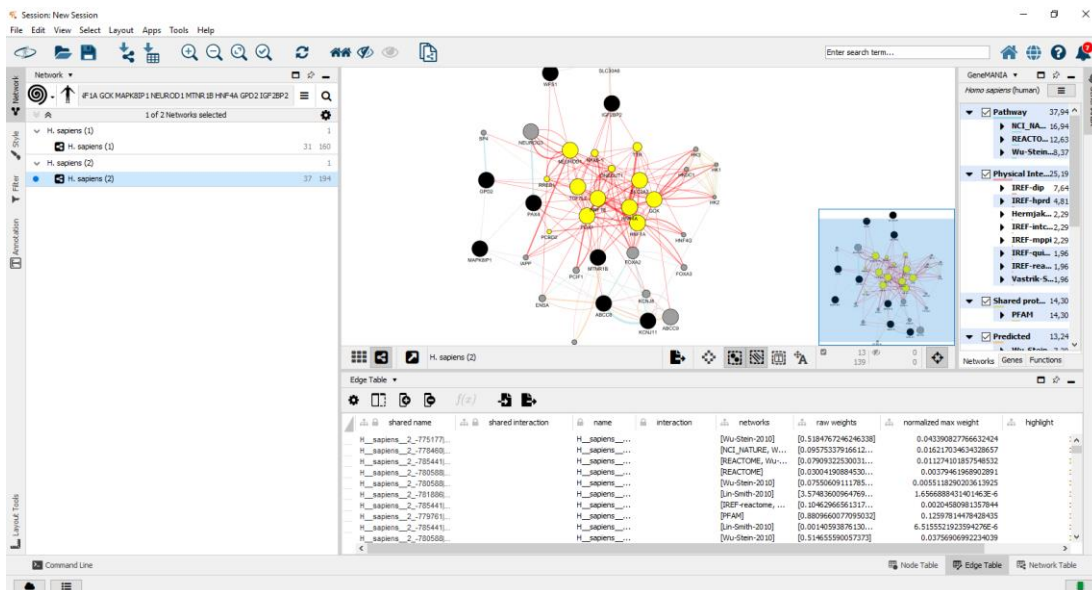
Symbol	Name	Standardized Value
INS	insulin	3.87739
DPP4	dipeptidyl-peptidase 4	2.44809
GCG	glucagon	2.38609
INSR	insulin receptor	2.1655
IAPP	islet amyloid polypeptide	2.12616
ALB	albumin	2.02839
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	1.99872
LEP	leptin	1.99826
GLP1R	glucagon-like peptide 1 receptor	1.88344
IRS1	insulin receptor substrate 1	1.8409
APOB	apolipoprotein B	1.83047
CRP	C-reactive protein, pentraxin-related	1.82549
GCK	glucokinase (hexokinase 4)	1.82413
GIIP	gastric inhibitory polypeptide	1.816
ACE	angiotensin I converting enzyme	1.79661
ADRB3	adrenoceptor beta 3	1.76864
CAPN10	calpain 10	1.63724
RETN	resistin	1.60011
COG2	component of oligomeric golgi complex 2	1.58448
TCF7L2	transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	1.57467

Showing 1 to 20 of 510 entries Previous 1 2 3 4 5 ... 26 Next

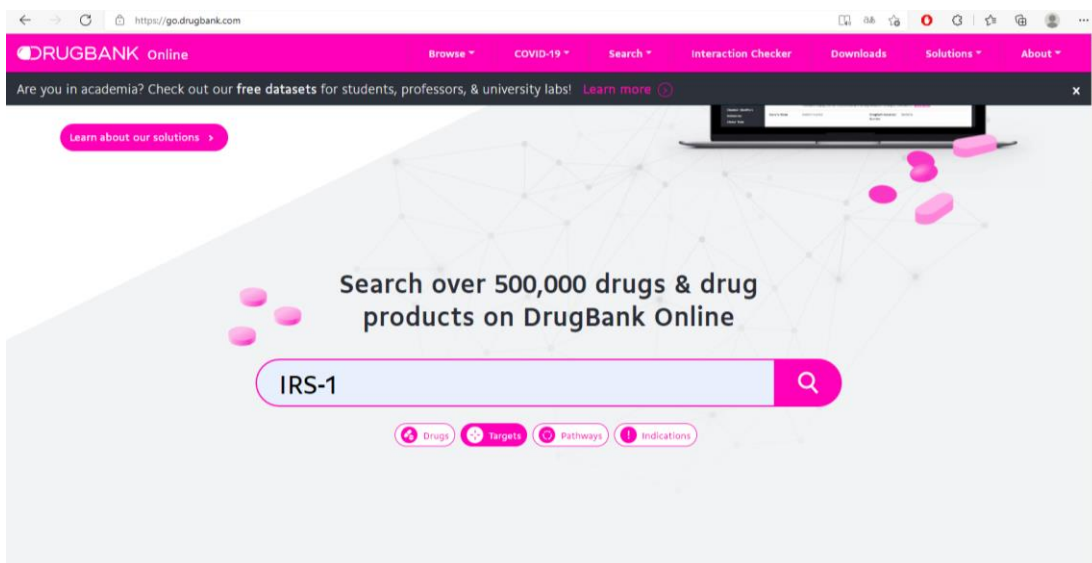
### Anexo 3. Dataset de genes de la T2DM en Harmonizome.



### Anexo 4. Construcción de red biológica de la resistencia a la insulina.



Anexo 5. Construcción de red biológica de la disfunción de células  $\beta$ .



Anexo 6. Validación de genes en DrugBank.

DRUGBANK Online

Are you in academia? Check out our free datasets for students, professors, & university labs! [Learn more](#)

Drug Relations

Show 10 entries

DRUGBANK ID	NAME	DRUG GROUP	PHARMACOLOGICAL ACTION?	ACTIONS	DETAILS
DB00197	Troglitazone	approved, investigational, withdrawn	yes	agonist	Details
DB00412	Rosiglitazone	approved, investigational	yes	agonist	Details
DB01132	Pioglitazone	approved, investigational	yes	agonist	Details
DB00159	Icosapent	approved, nutraceutical	yes	agonist	Details
DB04971	Reglitazar	investigational	unknown		Details
DB04689	2-[5-[(6-BENZOYL-1-PROPYLNAPHTHALEN-2-YLOXY)PROPOXY]INDOL-1-YL]ETHANOIC ACID	experimental	unknown		Details
DB05187	Elafibranor	investigational	unknown		Details
DB05490	AMG-131	investigational	yes	partial agonist	Details
DB05854	CLX-0921	investigational	unknown		Details
DB11811	Arhalofenate	investigational	unknown		Details

Showing 1 to 10 of 74 entries

### Anexo 7. Sección de fármacos en DrugBank.

RCSB PDB

1 to 10 of 10 Structures

Sort by Score

1AYB

CRYSTAL STRUCTURES OF PEPTIDE COMPLEXES OF THE AMINO-TERMINAL SH2 DOMAIN OF THE SYP TYROSINE PHOSPHATASE

Lee, C-H, Kurtyan, J.

(1994) Structure 2: 423-438

Released 1994-08-31

Method X-RAY DIFFRACTION 3 Å

Organisms Mus musculus

Macromolecule PEPTIDE IRS-1-895 (protein)  
PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE SYP (N-TERMINAL SH2 DOMAIN) (protein)

3D View

1IRS

IRS-1 PTB DOMAIN COMPLEXED WITH AN IL-4 RECEPTOR PHOSPHOPEPTIDE, NMR, MINIMIZED AVERAGE STRUCTURE

Zhou, M-M, Huang, B, Olejniczak, E.T., Meadows, R.P., Shuker, S.B., Miyazaki, M., Trub, T., Shoelson, S.E., Feisk, S.W.

(1996) Nat Struct Biol 3: 386-393

Released 1997-05-15

Method SOLUTION NMR

Organisms Homo sapiens

Macromolecule IL-4 RECEPTOR PHOSPHOPEPTIDE (protein)  
IRS-1 (protein)

3D View

1QQG

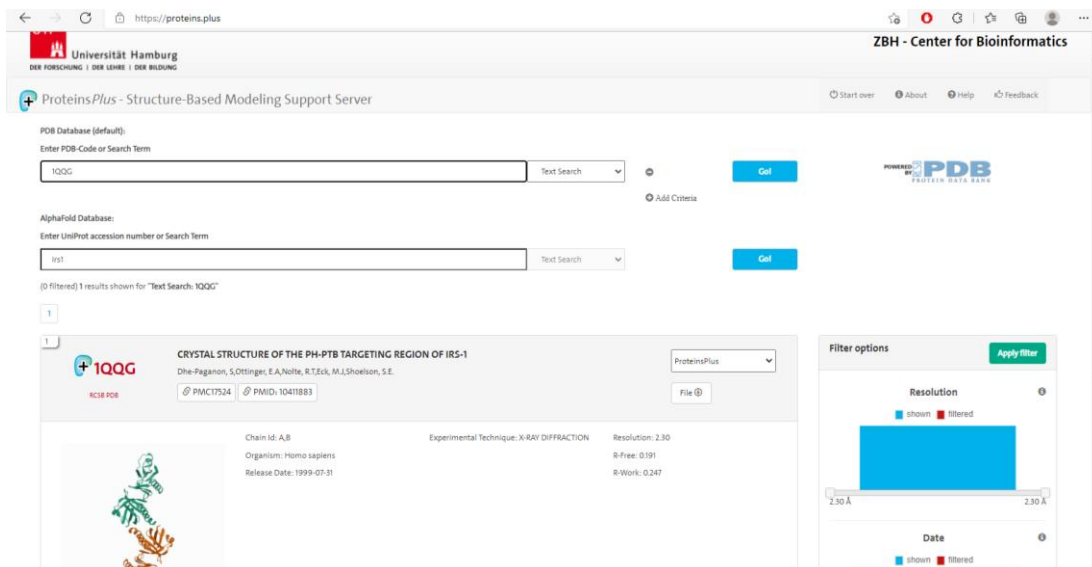
CRYSTAL STRUCTURE OF THE PH-PTB TARGETING REGION OF IRS-1

Dhe-Paganon, S., Shoelson, S.E.

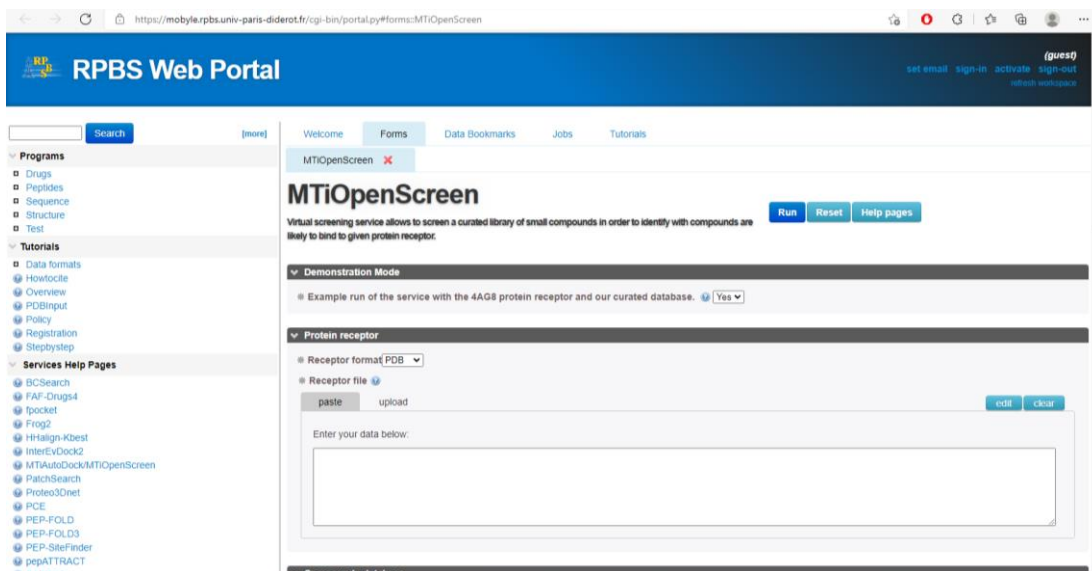
(1999) Proc Natl Acad Sci U S A 96: 8378-8383

3D View

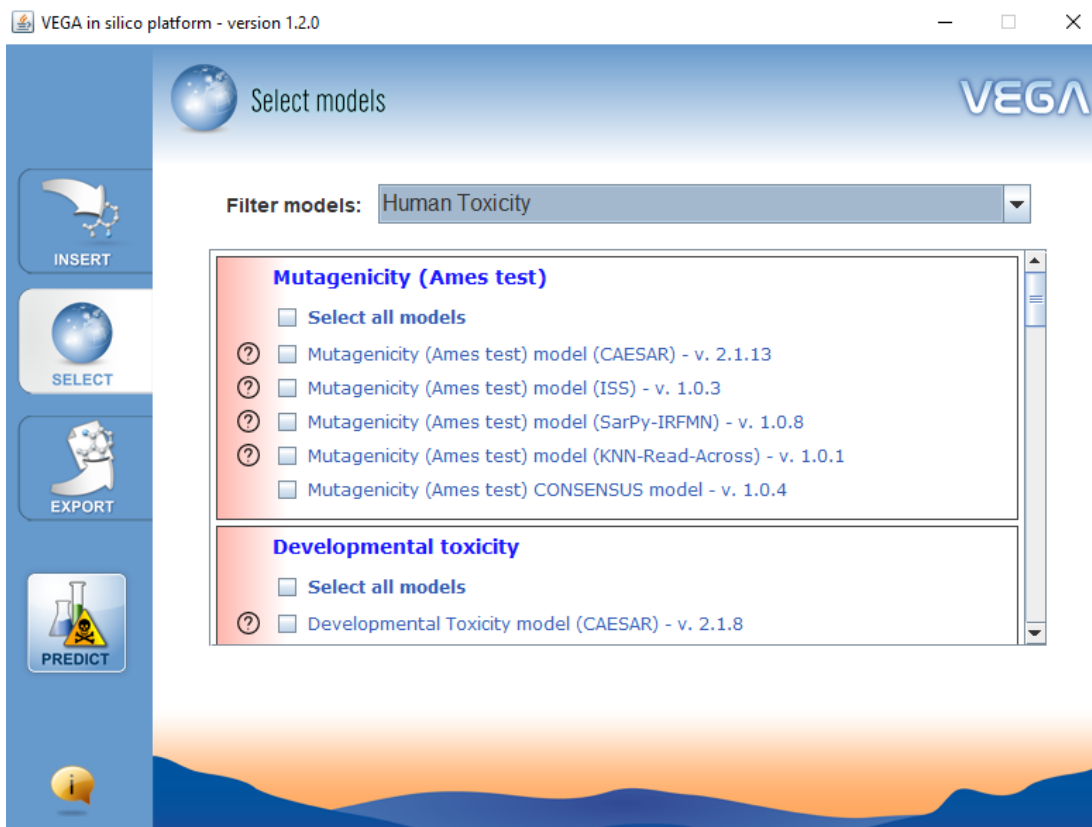
### Anexo 8. Búsqueda de la estructura proteica de IRS-1.



**Anexo 9.** Búsqueda de la estructura en Protein.Plus para el análisis del sitio de unión.



**Anexo 10.** Portal web de cribado virtual basado en la estructura tridimensional y las coordenadas de la grid.



**Anexo 11.** Modelos QSAR para evaluar las toxicidades de los fármacos obtenidos por cribado virtual web.