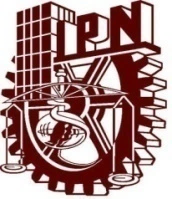
**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA GENÓMICA**



**“CRIBADO VIRTUAL INTELIGENTE PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES MULTI-BLANCO ENFOCADOS AL TRATAMIENTO DE LA**

**ASOCIACIÓN ALZHEIMER-DIABETES MELLITUS”**

ANTEPROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTA

**ELIUD ULISES AGUILAR DURÁN**

CD. REYNOSA, TAMAULIPAS, MÉXICO JUNIO, 2024

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA GENÓMICA**



**“CRIBADO VIRTUAL INTELIGENTE PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES MULTI-BLANCO ENFOCADOS AL TRATAMIENTO DE LA**

**ASOCIACIÓN ALZHEIMER-DIABETES MELLITUS”**

ANTEPROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTA

**ELIUD ULISES AGUILAR DURÁN**

CD. REYNOSA, TAMAULIPAS, MÉXICO JUNIO, 2024

**ÍNDICE**

**Sección Página**

asdasdad

# LISTA DE FIGURAS

**Figura Página**

# LISTA DE SÍMBOLOS Y/O NOMENCLATURA

|  |  |
| --- | --- |
| EA | Enfermedad de Alzheimer |
| (Aβ) | beta-amiloide |
| APP | (APP, por sus siglas en inglés "Amyloid Precursor Protein") |
| FDA | por sus siglas en inglés “Food and Drug Administration” |
| proteína precursora amiloide | (APP, por sus siglas en inglés "Amyloid Precursor Protein") |
| (NMDA). | N-metil-aspartato |
| ADAM | por sus siglas en inglés “A Disintegrin And Metalloproteinase” |
| APOE | Alipoproteína E |
| PSEN1 | Presenilina 1 |
| PSEN2 | Presenilina 2 |
| (DM1) | diabetes tipo 1 |
| (DM2) | diabetes tipo 2 |
| antígeno leucocitario humano | (HLA, por sus siglas en inglés 'human leukocyte antigen') |
| respuesta de proteínas desplegadas | (UPR, por sus siglas en inglés “Unfolded Protein Respondes”) |
| factor de crecimiento similar a la insulina | (IGF-1, por sus siglas en inglés “Insuline Grow Factor”) |
| receptor de insulina | RI |
| enzima degradadora de insulina | (IDE, por sus siglas en inglés "Insulin Degrading Enzyme") |
| (CADD) | por sus siglas en inglés “Computer, Aided Drug Design” |
| diseño de fármacos basado en la estructura | (SBDD, por sus siglas en inglés “Structure Based Drug Design”) y |
| diseño de fármacos basado en el ligando | (LBDD, por sus siglas en inglés “Ligand Based Drug Design”) |
| (IA) | inteligencia artificial |
| aprendizaje automático | (ML, por sus siglas en inglés “Machine Learning”) |
| Aprendizaje profundo | (DL, por sus siglas en inglés “Deep Learning |

# INTRODUCCIÓN

1 hoja máximo

# 2. ANTECEDENTES

## 2.1. La demencia

La demencia es un término empleado para diversas enfermedades que son crónicas y progresivas y que resultan en deterioros cognitivos que interfieren en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria (OPS, 2023a). La demencia suele manifestarse en edades avanzadas, siendo poco común en personas menores de 60 años. (Medline, 2024). En la actualidad, esta es la séptima causa de defunción y una de las principales razones de discapacidad y dependencia entre la población anciana a nivel mundial. En todo el mundo, más de 55 millones de personas viven con demencia, generando un coste anual de $1 billón de dólares en 2018. En el continente americano, más de 10 millones de personas viven con esta condición. Las proyecciones a futuro indican que el número de personas afectadas por este trastorno se duplicará cada 20 años (OPS, 2023a).

## 2.2. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más prevalente de demencia, abarcando entre el 60% y el 70% de los casos (WHO, 2023). Esta fue descrita por primera vez en el año 1906 en Alemania por el psiquiatra Alois Alzheimer (Stelzmann et al., 1995). Esta demencia neurodegenerativa se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones mentales, afectando las neuronas, provocando su degeneración y muerte. Las personas afectadas experimentan un deterioro gradual en habilidades cognitivas como la memoria, la orientación, el lenguaje, el aprendizaje, entre otros (IMSS, 2015). Se estima que en México aproximadamente un millón 300 mil personas padecen la enfermedad de Alzheimer, lo que representa entre el 60 y el 70 por ciento de los casos de demencia diagnosticados. Esta condición afecta principalmente a personas mayores de 65 años (SSA México, 2021).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés “Food and Drug Administration”) ha aprobado varios medicamentos para su uso para la enfermedad de Alzheimer. Estos medicamentos son para controlar los síntomas o tratar la enfermedad y funcionan mejor para personas en etapas tempranas o intermedias, sin embargo, no se conocen medicamentos que curen esta enfermedad. Algunos de estos medicamentos son la galantamina, la rivastigmina y el donepezilo, los cuales son inhibidores de la colinesterasa. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir o controlar algunos síntomas cognitivos y conductuales. Otro medicamento es la mematina, un antagonista del N-metil-aspartato (NMDA). Este podría permitir al paciente mantener funciones diarias por un poco más de tiempo del que lo harían sin el medicamento (Uddin et al., 2020). Sin embargo, todos estos medicamentos se recetan en dosis bajas para reducir la probabilidad de los efectos secundarios. Tienen posibles efectos secundarios, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea, reacciones alérgicas, pérdida de apetito, dolor de cabeza, confusión, mareo y caídas (NIH, 2023).

Las características principales de la EA son la formación de placas amiloides y la acumulación de ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides, compuestas principalmente por la proteína beta-amiloide (Aβ), se generan a partir del procesamiento secuencial de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés "Amyloid Precursor Protein") y se acumulan entre las neuronas. Estas placas interfieren en la comunicación entre las células nerviosas, provocan inflamación y activan una respuesta inmunitaria que contribuye a la muerte neuronal. (Sun et al., 2012). Por otro lado, los ovillos neurofibrilares son formados por la proteína tau, la cual es un grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos neuronales que se forman a través de un proceso de empalme alternativo del ARNm. Estos ovillos neurofibrilares se acumulan en el cerebro durante el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Johnson & Stoothoff, 2004). Esta acumulación de tau altera el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales dentro de las neuronas, lo que finalmente conduce a la disfunción y muerte de las células neuronales. (Zhang et al., 2021). Existen diversas teorías acerca de la fisiopatología del EA. Entre ellas, se encuentran la hipótesis amiloide, la hipótesis colinérgica, el papel de la proteína Tau y la implicación del estrés oxidativo y el calcio (Sanabria-Castro et al., 2017).

**2.3. Fisiopatología del Alzheimer**

La hipótesis de la proteína amiloide postula que la enfermedad de Alzheimer se debe a anomalías en el procesamiento de la APP. En este contexto, el desequilibrio entre la producción y la eliminación de beta-amiloide es responsable de la formación anormal de placas amiloides, las cuales provocan la muerte de las células neuronales. (Cummings et al., 2007). El péptido beta-amiloide es un péptido compuesto por entre 37 y 43 aminoácidos, conocido por ser altamente resistente a la degradación proteolítica. Las isoformas más comunes son Aβ1-40 y Aβ1-42 (Deane et al., 2009), siendo la isoforma Aβ1-42 la más hidrofóbica y la que tiene la mayor toxicidad (Mohandas et al., 2009).

La beta-amiloide se origina a través del procesamiento de la APP en la membrana plasmática, como se ilustra en la Figura 1 (Sanabria-Castro et al., 2017). En el proceso normal, la APP es descompuesta principalmente por enzimas con actividad α-secretasa, que pertenecen a las familias de desintegrina y metaloproteasa (ADAM, por sus siglas en inglés “A Disintegrin And Metalloproteinase”). La escisión de la APP por las ADAM resulta en la formación y liberación de APPsα, una forma soluble bajo ciertas condiciones. (Tanzi & Bertram, 2005). Durante el proceso de producción de beta-amiloide, la primera escisión de APP genera un fragmento amino terminal más corto conocido como APPsβ. Esta división es realizada por la enzima BACE1, una proteasa transmembrana ubicua con actividad de β-secretasa. Posteriormente, la γ-secretasa, un complejo compuesto por cuatro subunidades: presenilinas, nicastrina, PEN-2 y APH-1, lleva a cabo otra escisión que libera el péptido beta-amiloide (Aβ). (Sanabria-Castro et al., 2017).

Diagrama, Esquemático

Descripción generada automáticamente

Figura 1. (Sanabria-Castro et al., 2017)

La proteína tau es el componente principal de los filamentos helicoidales que conforman los ovillos neurofibrilares en el cerebro de personas con EA, y en estos, esta proteína se encuentra anormalmente fosforilada (Grundke-Iqbal et al., 1986). Tau es una fosfoproteína, y su fosforilación anormal impide su capacidad para estimular el ensamblaje de microtúbulos. Además, la proteína Tau es una proteína neuronal que presenta hasta seis isoformas distintas. (Johnson & Stoothoff, 2004). Esta proteína contiene 80 residuos de serina o treonina y 5 residuos de tirosina, lo que significa que casi el 20% de la proteína tiene el potencial de ser fosforilada por proteínas quinasas (Goedert et al., 1989). La proteína Tau probablemente desempeña un papel en la regulación de la extensión de las neuritas, ya que estudios han demostrado que la supresión de su expresión inhibe el crecimiento de estas. Además, está implicada en la regulación del transporte axonal (Ishihara et al., 1999). Sin embargo, la fosforilación inapropiada de la proteína Tau está presente en enfermedades neurodegenerativas como la EA, donde resulta en la incapacidad de esta proteína para ensamblar microtúbulos, lo que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares (Johnson & Stoothoff, 2004).

La hipótesis colinérgica propone que la disfunción de las neuronas que contienen acetilcolina contribuye al deterioro cognitivo observado tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer (Terry & Buccafusco, 2003). Los receptores muscarínicos son un tipo de receptor de acetilcolina presentes en las células del sistema nervioso y en diversos tejidos corporales. Los antagonistas de estos receptores, como la escopolamina, bloquean la acción de la acetilcolina en estos receptores, lo que afecta la vía de señalización de la acetilcolina y, por ende, la memoria y otras funciones cognitivas (Liskowsky & Schliebs, 2006). Además, se ha comprobado que tanto los agonistas muscarínicos selectivos como los no selectivos mejoran el aprendizaje y la memoria. Se han identificado agonistas selectivos para los receptores muscarínicos M1, los cuales han demostrado reducir los niveles de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (Fisher, 2008). Actualmente, esta hipótesis ha sido la base de varios tratamientos, y existe un consenso en que la relación entre el deterioro cognitivo y la reducción de la transmisión colinérgica en el cerebro desempeña un papel crucial en la enfermedad de Alzheimer. (Pena et al., 2006).

**2.4. Patogénesis del Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer es una afección multifactorial que involucra tanto factores genéticos como ambientales en su patogenia. Entre estos factores se encuentran principalmente la edad y los antecedentes familiares positivos de demencia (Kandimalla et al., 2017). Los tipos de Alzheimer se dividen en dos grandes grupos según el momento en que aparecen los primeros signos. En el caso del Alzheimer de inicio temprano, los síntomas surgen por primera vez entre los 30 y los 65 años, mientras que, en el Alzheimer de inicio tardío, los signos comienzan a manifestarse alrededor de los 65 años (NIH, 2017). Existen cuatro subtipos de la enfermedad de Alzheimer (EA), clasificados según el gen afectado (Bird, 2008). El primer subtipo, conocido como EA1, implica mutaciones en el gen de la APP. Estas mutaciones pueden llevar a una producción excesiva del péptido beta-amiloide, lo que contribuye a la formación de placas amiloides en el cerebro. (Weggen & Beher, 2012). La apolipoproteína está implicada en el subtipo 2. La apolipoproteína E (APOE) es una proteína de unión a lípidos y constituye la principal proteína de transporte de colesterol en el cerebro. Aunque su función principal es el transporte, también interactúa con la beta amiloide, los betaglucanos y los ácidos lipoteicoicos (Mahley & Rall, 2000). En los seres humanos, existen tres isoformas de APOE, conocidas como ε2, ε3 y ε4. Las personas portadoras del alelo ε2 tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que aquellas con el alelo ε4 tienen un riesgo de 10 a 15 veces mayor. La presencia del alelo ε4 se considera el factor de riesgo genético más fuerte para la EA. (Troutwine et al., 2022). En el subtipo EA3, el gen implicado es el PSEN1, también conocido como STM2, como una de las causas del Alzheimer. Este es el subtipo de EA más común. Este gen humano codifica la proteína presenilina 1. Se ha identificado que una mutación puntual en el gen PSEN1 resulta en un cambio de isoleucina por una asparagina. Estas mutaciones pueden alterar la actividad de la γ-secretasa, una enzima que participa en el procesamiento de la APP, lo que puede llevar a un aumento en la producción de beta-amiloide y a la formación de placas amiloides características de la enfermedad de Alzheimer (Levy-Lahad et al., 1995). El subtipo 4 de la enfermedad de Alzheimer (EA) está relacionado con mutaciones en el gen PSEN2. Al igual que las mutaciones en PSEN1, estas mutaciones también afectan la función de la γ-secretasa. Sin embargo, este subtipo es menos común que el subtipo EA3 (Rogaev et al., 1995). Sin embargo, la causa de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío sigue siendo desconocida, aunque se han identificado muchos factores de riesgo. Entre estos, la diabetes se destaca como un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de la EA (Yang & Song, 2013).

**2.5. Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre. A largo plazo, esto incrementa el riesgo de daño a los ojos, riñones, páncreas, nervios y corazón. Existen dos principales tipos de diabetes, también conocidas como diabetes mellitus: la diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2). (NIDDK, 2023). La diabetes tipo 1 se caracteriza principalmente por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, las cuales son responsables de la producción de insulina, mientras que la diabetes tipo 2 se distingue principalmente por dos defectos fisiológicos: la resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta del páncreas. (Medline, 2020). Se estima que 62 millones de personas en el continente americano viven con diabetes tipo 2. Además, se calcula que este número se ha triplicado desde 1980 y podría alcanzar los 109 millones de pacientes para el año 2040. En 2020, la DM2 fue la sexta causa principal de muerte en la región, con aproximadamente 244,084 muertes atribuidas directamente a esta enfermedad (OPS, 2023b).

**2.6. Fisiopatología y patogénesis de la diabetes mellitus**

El páncreas es un órgano complejo que desempeña dos roles principales: por un lado, sus células exocrinas participan en la digestión, mientras que, por otro, sus células endocrinas regulan la homeostasis de la glucosa en el cuerpo. Dentro del páncreas, los islotes de Langerhans albergan células β especializadas en la producción de insulina, un componente que regula los niveles de glucosa en la sangre. (Docherty & Russ, 2019). Después de una ingesta de alimentos, cuando se elevan los niveles de glucosa, las células β pancreáticas responden liberando insulina en la sangre. La insulina permite la utilización de la glucosa como fuente de energía en las células. Además, promueve el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el hígado y los músculos (Gillespie, 2006).

En la diabetes tipo 1, las células β productoras de insulina en el páncreas son atacadas y destruidas por el sistema inmunológico. Este tipo de enfermedades son denominadas enfermedades autoinmunes, en las cuales el sistema inmunitario responde de manera anómala a antígenos propios, lo que resulta en daño celular y tisular (Erf, 2014). Del mismo modo que otras enfermedades autoinmunes, la diabetes tipo 1 está asociada con el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés 'human leukocyte antigen'). El HLA es un conjunto de genes que codifican proteínas presentes en la superficie de las células del cuerpo, permitiendo que el sistema inmunológico las reconozca como propias y no las ataque. Se ha demostrado que el HLA localizado en el cromosoma 6 humano está asociado con la diabetes tipo 1 y se estima que contribuye a la mitad de la predisposición genética a esta enfermedad. (Speight & Pouwer, 2023). Los haplotipos del gen HLA DR4-DQ8 y DR3-DQ2 son especialmente importantes, ya que están presentes en el 90% de los casos de diabetes tipo 1 en niños. Estos alelos pueden predisponer a un individuo a una respuesta autoinmune contra las células β pancreáticas, provocando la DM1 (Devendra & Eisenbarth, 2003). Asimismo, en las personas en riesgo, se cree que los virus, los factores ambientales (incluidos los dietéticos) y otros factores estresantes pueden desencadenar la destrucción autoinmune de las células β. Sin embargo, aunque se han identificado varios factores de riesgo y se comprenden algunos de los mecanismos, las causas de la diabetes tipo 1 aún no se conocen completamente (Krischer et al., 2022).

En la diabetes tipo 2 los factores son más complejos. Su desarrollo se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales, y se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta del páncreas. Esta resistencia ocurre cuando las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, Este hecho conduce a que la glucosa se acumule en el torrente sanguíneo en lugar de emplearse como energía. Inicialmente, la resistencia a la insulina es compensada con un aumento en la secreción de insulina, lo que permite mantener los niveles de glucosa dentro de un rango normal. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, las células beta del páncreas comienzan a fallar y la secreción de insulina ya no es suficiente para mantener la homeostasis de la glucosa, resultando en hiperglucemia (Henson et al., 2023). La resistencia a la insulina puede causar estrés en ciertos orgánulos de las células beta, como el retículo endoplásmico, debido a la sobreproducción de insulina. Este estrés activa la respuesta de proteínas desplegadas (UPR, por sus siglas en inglés “Unfolded Protein Respondes”), el cual es un mecanismo que intenta restaurar la función normal del RE. Sin embargo, si el estrés persiste, la UPR puede inducir la apoptosis en las células beta (de Boer et al., 2024).

Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Entre estos se encuentran los altos niveles de ácido úrico sérico, la calidad y cantidad del sueño, el tabaquismo, la depresión, las enfermedades cardiovasculares, la dislipidemia, la hipertensión, el envejecimiento, el origen étnico, los antecedentes familiares de diabetes, la inactividad física y la obesidad (Ismail et al., 2021).

**2.7. Relación Alzheimer-Diabetes Mellitus**

En las últimas décadas, numerosos estudios han identificado vínculos comunes entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de estos estudios utilizan pruebas estandarizadas, como el Mini-Mental State Examination (MMSE), para evaluar el rendimiento cognitivo tanto en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos. Estos estudios comparan los resultados de las pruebas para observar las diferencias en el desempeño cognitivo entre ambos grupos. Los resultados de estos estudios han revelado vínculos significativos entre la EA y la DM2. Incluso, se ha propuesto el término "diabetes tipo 3" para describir la forma específica en que la diabetes está relacionada con la EA (Kandimalla et al., 2017).

Desde finales del siglo pasado, se han llevado a cabo investigaciones sobre el estado cognitivo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Strachan y sus colaboradores realizaron una revisión de la literatura sobre este tipo de estudios. Se identificaron 19 estudios de este tipo y en 13 de estos estudios, se demostró que los individuos diabéticos tenían un desempeño más pobre en al menos un aspecto de la función cognitiva, siendo la memoria verbal la capacidad más afectada (Strachan et al., 1997). En otro estudio de revisión de la literatura, se identificaron un total de 33 estudios y se procedió a calcular el tamaño del efecto utilizando el d de Cohen. Se comparó el grupo de pacientes con diabetes mellitus con un grupo de control de sujetos no diabéticos, y se encontró que el grupo diabético mostró un rendimiento significativamente menor en varias áreas cognitivas: inteligencia (d = -0.7), velocidad de procesamiento de la información (d = -0.3), eficiencia psicomotora (d = -0.6), atención visual (d = -0.4) y atención sostenida (d = -0.3), flexibilidad cognitiva (d = -0.5) y percepción visual (d = -0.4). Por lo tanto, en pacientes con diabetes mellitus, se observa una disminución en la velocidad mental y la flexibilidad cognitiva, con efectos que pueden variar de leves a moderados (Brands et al., 2005). En otra investigación, se buscaron informes publicados de estudios longitudinales que describieran la evaluación de la función cognitiva en pacientes con diabetes mellitus. Se identificaron 25 estudios en los que se aplicaron las pruebas Mini-Mental State Examination y Digit Symbol Substitution Test. Los resultados indicaron que los individuos con diabetes mellitus experimentaron un deterioro de la función cognitiva entre 1.2 y 1.5 veces mayor que aquellos sin diabetes. Por lo tanto, se concluye que, en comparación con las personas sin diabetes, las personas con diabetes tienen una mayor tasa de deterioro de la función cognitiva y un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Cukierman et al., 2005), En 2009, Kopf y Frölich realizaron una revisión sistemática de la literatura basada en estudios prospectivos que examinaron el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en pacientes diabéticos. Identificaron 14 estudios de este tipo. Todos los estudios informaron cocientes de riesgo mayores de uno (mediana de 1.59, rango de 1.15 a 2.7). Además, en cuatro de estos estudios, este exceso de riesgo fue estadísticamente significativo (mediana de 1.73, rango de 1.59 a 1.9). Por lo tanto, es probable que la diabetes mellitus aumente el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (Kopf & Frölich, 2009). Los resultados positivos sobre la asociación entre la diabetes mellitus y la enfermedad de Alzheimer llevaron a los investigadores a explorar los posibles vínculos fisiopatológicos que conectan ambas condiciones.

Uno de los vínculos fisiopatológicos que relacionan la EA con DM2 es la resistencia a la insulina con la β-amiloide. Esta implica una serie de interacciones entre la señalización de insulina y los depósitos de β-amiloide. La resistencia a la insulina y los niveles reducidos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, por sus siglas en inglés “Insuline Grow Factor”) pueden contribuir a la acumulación de β-amiloide en el cerebro. Esta acumulación, a su vez, puede antagonizar la unión de la insulina y el receptor IGF-1, desencadenando una cascada de eventos que incluyen la secreción de agentes inflamatorios y la aparición de resistencia a la insulina. Este ciclo de retroalimentación patológica conduce tanto a la resistencia a la insulina como la neurotoxicidad asociada a la β-amiloide (Mullins et al., 2017). Del mismo modo, la desregulación de la señalización de la insulina puede afectar la función de la proteína precursora amiloide, lo que conduce a la acumulación de β-amiloide en las células.(Tumminia et al., 2018). Además, se ha demostrado que la insulina y el receptor de insulina (RI) desempeñan un papel crucial en el aprendizaje asociativo. De hecho, la interrupción de la producción de insulina y de la actividad del RI provoca déficits en el aprendizaje asociativo. En pacientes con EA se han observado niveles anormales de insulina y del RI, y varios estudios han demostrado que la administración de insulina en estos pacientes mejora significativamente su rendimiento cognitivo. (Zhao & Alkon, 2001). Por otro lado, la enzima degradadora de insulina (IDE, por sus siglas en inglés "Insulin Degrading Enzyme") es la principal peptidasa responsable de la degradación tanto de la insulina como de la β-amiloide. El papel fundamental de la IDE en la resistencia a la insulina está relacionado con su capacidad para regular los niveles de insulina (Kurochkin et al., 2018). La IDE degrada la insulina, lo que ayuda a mantener su equilibrio en el cuerpo. En situaciones de resistencia a la insulina, los niveles elevados de insulina pueden sobrecargar la capacidad de la IDE para degradarla, lo que conduce a un exceso de insulina circulante. Además, la IDE también degrada la β-amiloide, una proteína que se acumula en el cerebro de los pacientes con Alzheimer. Cuando la IDE está ocupada degradando cantidades excesivas de insulina, su capacidad para descomponer la β-amiloide puede verse comprometida (De Felice, 2013). Finalmente, estudios en ratones han demostrado que la resistencia a la insulina incrementa la actividad de la γ-secretasa, lo que resulta en un aumento de la producción de β-amiloide en el cerebro. Además, se observa una disminución en la actividad de la enzima degradadora de insulina, lo que contribuye a la acumulación de β-amiloide (Starks et al., 2015).

Se han identificado vínculos moleculares entre la resistencia a la insulina y la proteína tau. La proteína tau no solo se expresa en el cerebro, sino también en otros órganos, como el endotelio pulmonar. Además, estudios han demostrado que tanto la proteína tau como la β-amiloide se expresan en el páncreas. Un análisis del tejido pancreático realizado en 21 casos de autopsias de pacientes con DM2 confirmó la presencia de estas proteínas (Balczon et al., 2024). Una investigación reveló la importancia de la tau pancreática en la regulación de la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. Se observó que los niveles de tau estaban elevados en las células de los islotes β de pacientes con DM2, y la pérdida de tau resultó en un aumento en la secreción de insulina en líneas celulares, drosófila y ratones (Balczon et al., 2024). La tasa de agregación de la proteína tau está fuertemente influenciada por su proceso de fosforilación. De acuerdo con investigaciones realizadas en humanos y animales, se ha observado que la enzima fosfatasa PP2A juega un papel crucial en este proceso. Esta enzima está implicada tanto en la fosforilación de la tau en enfermedades como la EA como en la DM2, Además, se ha descubierto que la expresión de la fosfatasa PP2A disminuye cuando se administra insulina al paciente, lo que sugiere una conexión entre la regulación de la glucosa y la fosforilación de la tau (Clodfelder-Miller et al., 2006).

Se cree que la neuroinflamación desempeña un papel crucial como nexo entre la EA y la DM2. Esta inflamación surge en las etapas iniciales de la EA y contribuye a su patología mediante el daño oxidativo, la hiperfosforilación de la proteína tau, la acumulación de β-amiloide y la disfunción del sistema colinérgico. (Kandimalla et al., 2017). La neuroinflamación es reconocida por numerosos estudios como una de las principales causas de la resistencia a la insulina y al IGF-1 observadas en el cerebro de pacientes con EA. La resistencia a la insulina inducida por DM2 y la obesidad genera altos niveles de macromoléculas lipídicas citotóxicas, las cuales, al atravesar la barrera hematoencefálica, desencadenan inflamación y resistencia a la insulina en el cerebro. Un proceso fundamental en esta neuroinflamación es la liberación de diversas células microgliales por el β-amiloide, lo que conduce a la secreción de citoquinas inflamatorias como la interleucina-6. Se destaca que ambos fenómenos median la relación entre la DM2 y la EA. (de la Monte, 2009). Mientras que por otro lado se ha demostrado que estas moléculas también provocan una disminución en la función sináptica y otros efectos, lo que respalda la teoría de que la DM2 posiblemente actúa como precursora al activar sustancias inflamatorias que conducen a la neuroinflamación y, en última instancia, a la EA (Rosenberg, 2005).

Otro proceso que establece un vínculo entre la EA y la DM2 es el estrés oxidativo. Esta se refiere a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante. (Sies, 2019). Se ha demostrado que, en condiciones de resistencia a la insulina, se observa un aumento de las reacciones oxidativas en el plasma sanguíneo (Henriksen et al., 2011). Esto es perjudicial para el cerebro humano, ya que este es particularmente vulnerable al daño por el estrés oxidativo (Cobley et al., 2018). Asimismo, algunos estudios han propuesto que el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina pueden conducir a la acumulación de la proteína β-amiloide y tau, lo que implica que haya una fuerte correlación con la patología de la EA (Gu et al., 2008).

**2.8. Diseño de fármacos**

El diseño de fármacos es el proceso de crear moléculas que tengan propiedades específicas para interactuar con objetivos biológicos, como proteínas o enzimas, con el fin de modular su actividad y producir efectos terapéuticos deseados. El proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos está compuesto de varias etapas. Estas comprenden desde la identificación del objetivo farmacológico hasta la optimización de compuestos líderes, pasando por investigaciones preclínicas y ensayos clínicos y finalizando con la puesta en el mercado del nuevo fármaco (Salazar & Gormley, 2017).

La etapa inicial del desarrollo de un fármaco, conocida como el descubrimiento de fármacos, se centra en la búsqueda de nuevos compuestos con propiedades químicas específicas destinadas al tratamiento de enfermedades (Carracedo-Reboredo et al., 2021). Este proceso inicia con una investigación sobre las causas de una enfermedad, en algunos casos conduciendo a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con dicha enfermedad. Posteriormente, se procede a la identificación de compuestos activos que interactúan con la diana molecular y a la optimización de su actividad biológica. La evaluación de estos compuestos activos comprende diversos pasos experimentales, que incluyen ensayos en líneas celulares, estudios en modelos animales, y ensayos clínicos en humanos (FDA, 2019). Finalmente, los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobadas por un agente regulatorio (Salazar & Gormley, 2017).

Dado el alto costo económico y de tiempo requeridos, junto con la baja eficacia intrínseca de los métodos convencionales, desde finales del siglo pasado se han desarrollado herramientas computacionales para el diseño de fármacos. A los enfoques que emplean estas herramientas computacionales se conocen hoy en día como diseño de fármacos asistido por computadora (CADD, por sus siglas en inglés “Computer, Aided Drug Design”). Estos métodos permiten un descubrimiento de fármacos más preciso, sino que también se destacan por su eficiencia mejorada, constituyendo así una alternativa más efectiva en el proceso de desarrollo de fármacos (Coumar, 2021).

El diseño de fármacos asistido por computadora abarca una diversidad de enfoques teóricos y computacionales que constituyen elementos esenciales en el proceso contemporáneo de descubrimiento de fármacos (Prieto-Martínez et al., 2019). El CADD puede ser dividido en dos enfoques de acuerdo con la disponibilidad de la estructura de la proteína diana: diseño de fármacos basado en la estructura (SBDD, por sus siglas en inglés “Structure Based Drug Design”) y diseño de fármacos basado en el ligando (LBDD, por sus siglas en inglés “Ligand Based Drug Design”) (Coumar, 2021).

**2.9 La inteligencia artificial y el diseño de fármacos**

En la última década, la inteligencia artificial (IA) ha experimentado un significativo avance que la ha colocado como el centro de atención de la sociedad. Su rápido desarrollo ha despertado el interés en diversos sectores, convirtiéndola en un tema común de conversación a nivel global y en un nuevo recurso cotidiano para muchas personas. La IA nace en los años 1950 como un “esfuerzo de automatizar tareas normalmente realizadas por humanos” (Chollet, 2018). En la actualidad, la IA es definida como el estudio y la creación de máquinas inteligentes que se asemejan a los humanos, o incluso que superen su inteligencia (Singh & Khanna, 2023). El campo de la IA abarca el aprendizaje automático (ML, por sus siglas en inglés “Machine Learning”) y el Machine Learning a su vez tiene un subcampo llamado aprendizaje profundo (DL, por sus siglas en inglés “Deep Learning (Batool et al., 2019).

El aprendizaje automático representa un paradigma nuevo en comparación con la programación clásica. En esta última, se proporcionan una serie de reglas y datos a un programa, y las respuestas se generan conforme a esas instrucciones. En cambio, en el aprendizaje automático, se presentan tanto los datos como las respuestas al programa, con la expectativa de que aprenda "reglas" que luego puedan aplicarse a nuevos datos para obtener resultados (Chollet, 2018). El aprendizaje automático se puede categorizar de acuerdo con la inclusión o no de la variable dependiente (y) en los datos utilizados para entrenar el modelo. Cuando el modelo es entrenado con datos que contienen la variable dependiente (y), se le llama aprendizaje supervisado; mientras que, si carecen de ellos, se le conoce como aprendizaje no supervisado. Además, ambas categorías pueden subdividirse según la naturaleza de los datos, ya sean continuos o categóricos (Batool et al., 2019). El aprendizaje supervisado se emplea principalmente para tareas de regresión y clasificación, permitiendo la predicción de propiedades farmacocinéticas y toxicidad (Pillai et al., 2022), mientras que el aprendizaje no supervisado, en el contexto del cribado de fármacos, se puede emplear el aprendizaje no supervisado para analizar la similitud de los compuestos a través de métodos de agrupamiento, lo que ayuda a agrupar los compuestos según sus similitudes (Voicu et al., 2020).

**2.10. Tipos de aprendizaje automático**

En el aprendizaje supervisado, los datos deben ir acompañados de su respectivo resultado y. Un modelo de aprendizaje supervisado tiene como objetivo determinar una función f(x) = y a partir de una lista de pares de entrenamiento (x1, y1), (x2, y2), …, (xn, yn) (Raghunathan & Priyakumar, 2022). El aprendizaje supervisado se subdivide según la naturaleza de los datos que procesa, ya sea continua o categórica. Para datos continuos, se utilizan algoritmos de regresión, mientras que, para datos categóricos, se recurre a algoritmos de clasificación. Aunque estas son las clasificaciones principales, hay otros algoritmos que no se ajustan a estas categorías y pueden aplicarse para ambos tipos de datos.

Un ejemplo es la máquina de soporte vectorial (SVM, por sus siglas en inglés "Support Vector Machine"). Las SVM son algoritmos del aprendizaje supervisado que busca encontrar el hiperplano óptimo para separar clases en un conjunto de datos. Este tipo de algoritmos se pueden utilizar con fines de clasificación o regresión (Djuris et al., 2013). Otro algoritmo que puede emplearse para la clasificación o regresión son los árboles de decisión (DT, por sus siglas en inglés “Decision Tree”). Los DT siguen una estructura similar a la de los árboles de decisión convencionales, donde diversas condiciones conducen a una respuesta. En su configuración básica, constan de un nodo raíz, múltiples nodos internos y varias hojas. El nodo raíz y los nodos internos representan condiciones de prueba para entidades o atributos, utilizados para clasificar registros con distintas características. En contraste, las hojas del árbol reflejan la decisión final (Shang et al., 2022).

Los bosques aleatorios siguen una metodología similar a los árboles de decisión. En este algoritmo, crea árboles de decisión a partir de conjuntos de datos, genera predicciones para cada uno y luego realiza una votación para seleccionar la mejor predicción entre ellos (Chaitanya Kumar et al., 2023).

# 3.2.2. Aprendizaje no supervisado

Los enfoques de aprendizaje no supervisado buscan identificar patrones en conjuntos de datos que carecen de etiquetas y variables de salida (Raghunathan & Priyakumar, 2022). Al igual que en el aprendizaje supervisado, este tipo de enfoque puede clasificarse según la naturaleza de los datos: categóricos o continuos. En el caso de variables continuas, se lleva a cabo la reducción de dimensionalidad, un proceso que implica métodos para representar datos con menos características (Schneider & Xhafa, 2022). Para variables categóricas, se lleva a cabo el agrupamiento. Esta es una técnica que se utiliza para agrupar datos similares en conjuntos o “grupos” (Han et al., 2012).

# 3.2.3. Aprendizaje reforzado

El aprendizaje reforzado sigue un enfoque distinto a los aprendizajes supervisados y no supervisados. En este paradigma, se aprende a través de la experiencia al realizar acciones y observar las consecuencias de esas acciones en el entorno, con el objetivo de encontrar la secuencia óptima de acciones que maximice la recompensa acumulativa a lo largo del tiempo (Belyadi & Haghighat, 2021).

# 3.3. Aprendizaje profundo

El aprendizaje profundo constituye un subcampo del aprendizaje automático que transforma el paradigma de adquisición de conocimientos. Mientras que en el aprendizaje automático se busca obtener una representación de los datos, el aprendizaje profundo va más allá. En este nuevo paradigma, se obtienen capas sucesivas de representaciones para los datos. Es fundamental entender que la profundidad en el aprendizaje profundo no implica una comprensión más exhaustiva de los "datos", sino que se refiere a la presencia de múltiples capas "profundas" de representaciones. Por ende, una denominación más apropiada para el aprendizaje profundo sería "aprendizaje de representaciones en capas". (Chollet, 2018).

Los algoritmos de aprendizaje profundo emplean redes neuronales artificiales para lograr su cometido. Las redes neuronales artificiales (ANN, por sus siglas en inglés “Artificial Neural Network”) son algoritmos de aprendizaje que reciben múltiples señales de entrada, procesan la información calculando una suma ponderada de estas entradas mediante una función de activación no lineal, y luego transmiten la señal resultante a las neuronas conectadas en la siguiente capa hasta finalmente dar una respuesta (van Gerven & Bohte, 2017). Si bien, se les llama redes neuronales, no hay prueba alguna de que el cerebro funcione de esta manera (Chollet, 2018).

Las unidades fundamentales en una red neuronal son comúnmente denominadas perceptrones. Estas unidades reciben señales provenientes de otras neuronas, las cuales pueden tener valores de 0 o 1. Además, cada una de estas señales se multiplica por un factor numérico denominado "peso". Este peso, tal como su nombre sugiere, otorga mayor importancia a ciertas señales sobre otras. Después de recibir todas las señales, la neurona realiza una suma ponderada y la compara con el valor de una función interna. Si la suma ponderada supera este valor, la señal resultante del perceptrón será 1; de lo contrario, será 0 (Puri et al., 2016). La Figura 6.Esquema de un perceptrón simple. muestra el diagrama de un perceptrón simple con todas las características previamente mencionadas.

Las redes neuronales se categorizan según su arquitectura y las conexiones internas que poseen. Entre los ejemplos de estas redes se encuentran las redes neuronales recurrentes y las redes neuronales convolucionales (Paul et al., 2021). Las redes neuronales recurrentes son una red neuronal artificial especializada diseñada específicamente para procesar datos de series temporales o información que incluye secuencias de datos. Estas incorporan el concepto de "memoria", lo que les permite retener estados o información de las entradas previas para construir la salida subsiguiente de la secuencia. Las redes neuronales convolucionales se emplean para analizar imágenes. Utiliza una técnica llamada convolución, la cual es una operación matemática entre dos funciones que produce una tercera función, describiendo cómo la forma de una afecta la forma de la otra. (Batool et al., 2019).

Las tecnologías que integran el aprendizaje automático y la IA se han convertido en herramientas versátiles que pueden ser aplicadas de manera generalizada en diversas etapas del proceso de desarrollo de fármacos. Esto incluye la identificación y validación de objetivos farmacológicos, el diseño de nuevos medicamentos, la reutilización de fármacos existentes, la mejora de la eficiencia en la investigación y desarrollo, la recopilación y análisis de información biomédica, así como la optimización del proceso de toma de decisiones para la selección de pacientes en ensayos clínicos (Huang et al., 2017). Además, se han desarrollado métodos basados en la IA para predecir la estructura tridimensional de una proteína muy prometedores que mejoran la calidad estructural acercándose a la precisión experimental (Bordin et al., 2023). Algunos ejemplos de ello son el software AlphaFold (Jumper et al., 2021), RoseTTafold (Baek et al., 2021) y CollabFold (Mirdita et al., 2022).

**2.9. Hablar del diseño de fármacos recientes para la EA (involucrar una sola diana, multidiana y aunque sean con o sin Machine Learning)**

Con los avances tecnológicos que hemos tenido durante los últimos años, ha aumentado al mismo tiempo la cantidad de datos farmacéuticos que tienen el potencial de ser empleados por la IA y la aplicación del ML en el diseño de fármacos se está generalizando cada vez más. La utilización de ML permite la extracción de características estructurales moleculares, el análisis de las interacciones fármaco-diana y el establecimiento de vínculos fármaco-enfermedad-proteína. Este enfoque permite el desarrollo de un sistema de predicción altamente preciso en varias etapas, minimizando así la incertidumbre durante cada fase de investigación (Geng et al., 2024). Gracias a los avances en los algoritmos de IA y ML, ahora las soluciones impulsadas por IA/ML tienen un potencial sin precedentes para acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos en el SNC con una mejor tasa de éxito (Vatansever et al., 2021). Uno de los principales problemas y uno de los motivos más grandes del desarrollo de fármacos para EA se debe a la gran deserción de los fármacos desarrollados. Se encontró una tasa de deserción muy alta, con una tasa de éxito general durante el período 2002-2012 del 0,4% (99,6% de fracaso) (Cummings et al., 2014).

El principal reto en el desarrollo de nuevos fármacos se deriva de la caracterización de las interacciones fármaco-diana (DTI) y de la evaluación de la probabilidad de interacción entre una molécula de fármaco y una diana designada (Ye et al., 2021). Por lo tanto, los esfuerzos de las investigaciones para descubrir moléculas de fármacos se centran en fármacos que puedan atacar uno o más objetivos específicos. Los enfoques terapéuticos actuales para la EA involucran principalmente inhibidores de la acetilcolinesterasa, que elevan los niveles de acetilcolina en el cerebro, mejorando la transmisión sináptica, anticuerpos beta amiloide y antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) que modulan la actividad del glutamato al antagonizar los receptores NMDA, aliviando así los síntomas (Parvathy Dharshini et al., 2022). La rivastigmina, el donepezilo y la galantamina son los ChEI que han sido aprobados para tratar la enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, la memantina es el único antagonista no competitivo de NMDAR aprobado en el tratamiento de la EA (Uddin et al., 2020).

Las investigaciones actuales para el tratamiento de EA se centran tanto en objetivos singulares como en múltiples objetivos, empleando diversas metodologías, que incluyan o no inteligencia artificial. Respecto a las de una sola diana, en 2022, Mukerjee y su equipo de trabajo hicieron el análisis, pero solo para 1 objetivo específico. En este estudio, tuvieron como diana el Keap1, involucrada en el estrés oxidativo. Descargaron de Chembl. Emplearon descriptores y entrenaron modelos de IA. Después, los 5 mejores modelos los pasaron a acoplamiento molecular y a dinámica molecular (Mukerjee et al., 2022). Kumar y sus colaboradores se centraron en desarrollar varios modelos de Machine learning para determinar inhibidores para el S100A9. Emplearon descriptores moleculares 2-D y en el caso de huellas dactilares, consideraron cada bit como un descriptor molecular en si mismo. El S100A9 es un objetivo potencial para diversas enfermedades como cáncer de próstata, el cáncer colorrectal y el EA (Lee et al., 2019). En ese mismo año, Cavas y colaboradores emplearon redes neuronales para predecir la actividad de inhibición de compuestos oxazolones contra la acetilcolina esterasa. Los derivados sintetizados de oxazolona portadores de carbazol inhibieron la AChE en condiciones in vitro, y se recomienda realizar más investigaciones con estudios in vivo (Cavas et al., 2019). Sin embargo, algunas aplicaciones enfocadas al tratamiento de EA mediante fármacos de una sola diana no han tenido éxito. En el año 2015, Lovestone y colaboradores realizaron un estudio en el que dividieron pacientes con EA como grupo control con un placebo y otro al que se les suministraría tideglusib, un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3 durante 26 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos activo y placebo en las variables de eficacia. El fracaso en este ensaño puede deberse a que esta proteína quinasa puede ser reemplazada por otras en la fosforilación (Lovestone et al., 2015). En el año 2015, Fang y colaboradores diseñaron modelos de machine learning como algoritmos bayesianos y de partición recursiva para hacer modelos mt-QSAR. Lo hicieron contra 25 dianas clave hacia la EA. El ROC para las pruebas de todos los algoritmos creados (crearon 100 modelos) les resultó entre 0.741 a 1, con un promedio de 0.965. Determinaron 7 inhibidores de la acetilcolinaesterasa, cuatro antagonistas de histamina 3. MTDL DL0410 se identificó como un inhibidor dual de la acetilcolinaesterasa y BuChE. Esta investigación es el primer informe que utiliza el enfoque mt-QASR para predecir la interacción químico-proteica para una sola enfermedad y descubrir MTDL altamente potentes (Fang et al., 2015).

Si bien, la mayoría aplicaciones previamente mencionadas tuvieron éxito, debido a la complejidad y a los múltiples mecanismos es crucial descubrir agentes multidirigidos capaces de abordar las diversas vías implicadas en el desarrollo de la enfermedad (Vatansever et al., 2021). Debe enfatizarse que el desarrollo y la aparición de la EA esporádica es el resultado de los efectos colectivos de múltiples factores/insultos, no de un insulto específico. Este énfasis justifica apuntar a más de una agresividad/vía simultáneamente en el desarrollo de tratamientos efectivos para la EA. Esta es probablemente la razón por la que ninguno de los fármacos anteriores para la enfermedad de Alzheimer desarrollados sobre la base de una sola hipótesis/mecanismo ha tenido éxito (Gong et al., 2018). Varios grupos han demostrado que los cánceres de pulmón de células no pequeñas con mutación KRAS, que han sido recalcitrantes al tratamiento con agentes clásicos de una sola diana, pueden tratarse eficazmente utilizando compuestos polifarmacológicos (Sumi et al., 2019). Un fármaco multidiana es aquél que puede actuar en el tratamiento de enfermedades complejas mediante la modulación de múltiples dianas con uno o más fármacos (Lavecchia & Cerchia, 2016). En 2023, Kumar y su equipo de trabajo desarrollaron modelos predictivos 2D-QSAR basados en silico contra las doce dianas principales de la EA utilizando un enfoque de regresión PLS para la exploración de las características estructurales responsables de la actividad inhibitoria hacia las dianas respectivas utilizando descriptores 2D simples y fácilmente interpretables (Kumar et al., 2023). artículo describe el desarrollo de modelos de QSAR (Relación Estructura-Actividad Cuantitativa) para predecir la actividad inhibitoria de compuestos dirigidos a las enzimas AChE y BACE1. En el año 2022, Dhamodharan y colaboradores utilizaron tres enfoques de modelado: GFA (Aproximación de la Función Genética), SVM (Máquinas de Vectores de Soporte) y ANN (Redes Neuronales Artificiales), utilizando descriptores moleculares generados a partir de los compuestos. Se evaluaron los modelos utilizando técnicas de validación cruzada y se identificaron los descriptores moleculares más importantes para predecir la actividad inhibitoria de ambas enzimas. Los modelos desarrollados mostraron una buena capacidad predictiva y se analizó la importancia de diferentes clases de descriptores moleculares en la actividad inhibitoria (Dhamodharan & Mohan, 2022). En el año 2023, Bao y colaboradores desarrollaron varios modelos de Machine learning clasificatorios, se basaron en un umbral de 100 nM basado en las curvas ROC, asimismo, fue multidiana, pues se centraron en AChE y BACE1. Desarrollaron los modelos individuales para cada uno y determinaron cuáles fueron los descriptores que conducían a la inhibición. Se diseñaron más de 250 nuevos inhibidores in silico basados en fragmentos (Bao et al., 2023). Este estudio es un intento de identificar nuevos inhibidores duales dirigidos a las enzimas BACE-1 y AChE. En 2014, Goyal y colaboradores estudiaron las características estructurales de un conjunto de derivados de la dihidropiridina mediante un novedoso análisis QSAR basado en grupos. El análisis GQSAR reveló la importancia de los descriptores 2D y mostró que las variaciones del grupo químico en las moléculas influyeron sustancialmente en su actividad biológica (Goyal et al., 2014). Concu y sus colaboradores desarrollaron modelos de análisis de discriminante lineal para las monoxidasas (MAO-A y MAO-B) que están relacionadas con la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y otros transtornos neuropsiquiátricos. Con esto, Crearon un QSAR multidiana de análisis discriminante (Concu et al., 2020).

A pesar de todos estos estudios y otros más que se han realizado para diferentes objetivos, se siguen buscando nuevos objetivos. Sin embargo, determinar las interacciones químico-proteína (CPI) es costoso, requiere mucho tiempo y mano de obra. La predicción in silico de la CPI puede facilitar la identificación de dianas y el descubrimiento de fármacos. Aunque se han desarrollado muchas herramientas de predicción de dianas in silico, pocas de ellas podían predecir moléculas activas frente a múltiples dianas para una sola enfermedad (Fang et al., 2015). Un estudio abordó este problema para realizar un diseño de fármacos innovador empleando nuevos objetivos utilizando predicción de interacciónes químico-proteína. En esta investigación, nuestro objetivo fue aplicar el método mt-QSAR para ampliar la biblioteca de modelos para predecir el IPC hacia la EA. Se construyeron otros 104 clasificadores binarios para predecir el CPI para 26 objetivos preclínicos de EA basados en los algoritmos bayesianos ingenuos (NB) y de partición recursiva (RP). Se aplicó la validación cruzada interna de 5 veces y la validación externa del conjunto de pruebas para evaluar el rendimiento de los conjuntos de entrenamiento y el conjunto de pruebas, respectivamente (Fang et al., 2017).

En un estudio reciente,

**2.10. Finalizar hablando de las proteínas del artículo**

**2.10. Buscar artículos que respalden a las proteínas del artículo.**

# 3. JUSTIFICACIÓN

# 4. HIPÓTESIS

Mediante modelos de inteligencia artificial es posible predecir nuevos inhibidores con características similares a inhibidores confirmados experimentalmente para el tratamiento de la asociación Alzheimer-Diabetes Mellitus.

# 5. OBJETIVOS

**5.1. Objetivo general**

Identificar inhibidores multi-blanco con capacidad para modular múltiples blancos relacionados con la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus

**5.2. Objetivos específicos**

5.2.1. Recopilar y analizar de datos experimentales sobre inhibidores conocidos para los blancos seleccionados.

5.2.2. Desarrollar modelos de Machine Learning que predigan inhibidores específicos de los blancos seleccionados.

5.2.3. Realizar simulaciones de docking de los inhibidores predichos por los modelos de Machine Learning.

# 6. MATERIALES Y MÉTODOS

## 6.1. Selección de las proteínas diana

Se seleccionarán solo las proteínas de la lista propuesta (STAT3, EGFR, IRS1, MAPK1, SRC, HSP90AA1, PIK3R1, UBC, MAPK3 y ESR1) que cuenten con al menos 300 inhibidores en la base de datos ChEMBL (Davies et al., 2015). Aquellas que tengan menos de este valor límite serán descartadas, ya que los modelos de Machine Learning requieren una cantidad adecuada de datos de entrenamiento. Además, dado que se realizará una intersección para analizar la coincidencia de inhibidores descargados para todas las proteínas, es crucial contar con una cantidad suficiente.

## 6.2. Obtención de datos.

Para cada proteína seleccionada, se descargarán moléculas junto con su actividad de inhibición correspondiente empleando el buscador de la base de datos ChEMBL (Davies et al., 2015). En el buscador correspondiente, se introducirá el nombre de cada proteína seleccionada y se descargarán los inhibidores en el formato de actividad estándar IC50, en un archivo CSV.

**6.3. Tratamiento de datos**

Se empleará Python 3.11.0 (Van & Fred, 2009) junto con la biblioteca pandas (The pandas development team, 2020) para llevar a cabo el análisis y procesamiento de los datos recolectados para cada proteína. Los datos serán cargados utilizando la función pd.read\_csv() para cada proteína. Posteriormente, se creará un nuevo DataFrame para cada proteína con el fin de extraer las columnas relevantes del DataFrame original, que incluyen: Molecule ChEMBL ID, Molecule Name, Molecular Weight, Smiles, Standard Type, Standard Relation, Standard Value, y Standard Units. A continuación, se realizará un análisis para identificar las columnas con la mayor cantidad de valores faltantes. Se procederá a limpiar los valores faltantes en las columnas "Standard Value" y "SMILES", dado que son esenciales para el entrenamiento de los modelos de Machine Learning. Finalmente, se llevará a cabo una limpieza de los valores duplicados basada en la columna "Molecule ChEMBL ID". Esto es importante, ya que dos moléculas idénticas podrían tener distintos identificadores ChEMBL ID, lo que podría afectar el rendimiento del modelo. Los DataFrames modificados finales se guardarán en formato CSV.

**6.4. Intersección de los datos**

Una vez realizado el tratamiento para los datos obtenidos de cada proteína, se realizará la intersección de los datos obtenidos de las proteínas empleando la función merge de la librería Pandas. Esta función permite realizar la intersección entre dos DataFrames distintos basándose en una sola columna. La intersección se realizará basándose en la columna “Molecule ChEMBL ID”. El DataFrame resultante tendrá las filas cuyo ChEMBL ID coincida en ambos dataframes. Además, se tendrán las columnas tanto del primer DataFrame como del segundo DataFrame. Se eliminarán las columnas extra generadas y se quedarán únicamente las columnas de Standard Value que corresponde al valor de IC50 de la molécula en cuestión con la proteína en cuestión. Por lo tanto,

1. **Intersección de los inhibidores presentes en todas las proteínas seleccionadas.**
2. **Calcular descriptores moleculares para las moléculas.**
3. **Selección de mejores características.**
4. **Construcción de modelos que sean capaces de predecir inhibidores.**
5. **Selección del mejor modelo.**
6. **Aplicar a una base de datos externa a los datos de entrenamiento.**
7. **Docking molecular para selección de los mejores candidatos.**

Smina para el docking con su respecto puntaje de unión

# 7. BIBLIOGRAFÍA

Balczon, R., Lin, M. T., Voth, S., Nelson, A. R., Schupp, J. C., Wagener, B. M., Pittet, J. F., & Stevens, T. (2024). Lung Endothelium, Tau, and Amyloids in Health and Disease. *Physiological Reviews*, *104*(2), 533–587. https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00006.2023/ASSET/IMAGES/LARGE/PHYSREV.00006.2023\_F016.JPEG

Bao, L. Q., Baecker, D., Mai Dung, D. T., Phuong Nhung, N., Thi Thuan, N., Nguyen, P. L., Phuong Dung, P. T., Huong, T. T. L., Rasulev, B., Casanola-Martin, G. M., Nam, N. H., & Pham-The, H. (2023). Development of Activity Rules and Chemical Fragment Design for In Silico Discovery of AChE and BACE1 Dual Inhibitors against Alzheimer’s Disease. *Molecules*, *28*(8), 3588. https://doi.org/10.3390/MOLECULES28083588/S1

Batool, M., Ahmad, B., & Choi, S. (2019). A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. *International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol. 20, Page 2783*, *20*(11), 2783. https://doi.org/10.3390/IJMS20112783

Belyadi, H., & Haghighat, A. (2021). Machine learning workflows and types. *Machine Learning Guide for Oil and Gas Using Python*, 97–123. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821929-4.00001-9

Bird, T. D. (2008). Genetic Aspects of Alzheimer Disease. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *10*(4), 231. https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E31816B64DC

Brands, A. M. A., Biessels, G. J., De Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., & Kessels, R. P. C. (2005). The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive PerformanceA meta-analysis. *Diabetes Care*, *28*(3), 726–735. https://doi.org/10.2337/DIACARE.28.3.726

Carracedo-Reboredo, P., Liñares-Blanco, J., Rodríguez-Fernández, N., Cedrón, F., Novoa, F. J., Carballal, A., Maojo, V., Pazos, A., & Fernandez-Lozano, C. (2021). A review on machine learning approaches and trends in drug discovery. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *19*, 4538–4558. https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.08.011

Cavas, L., Topcam, G., Gundogdu-Hizliates, C., & Ergun, Y. (2019). Neural Network Modeling of AChE Inhibition by New Carbazole-Bearing Oxazolones. *Interdisciplinary Sciences – Computational Life Sciences*, *11*(1), 95–107. https://doi.org/10.1007/S12539-017-0245-4/FIGURES/7

Chaitanya Kumar, A., Andrew John, J., Raja, M., & Vijaya, P. (2023). Genetic factor analysis for an early diagnosis of autism through machine learning. *Data Science for Genomics*, 69–84. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98352-5.00001-X

Chollet, F. (2018). *Deep Learning with Python* (Toni Arritola, Ed.). Manning Publications Co.

Clodfelder-Miller, B. J., Zmijewska, A. A., Johnson, G. V. W., & Jope, R. S. (2006). Tau Is Hyperphosphorylated at Multiple Sites in Mouse Brain In Vivo After Streptozotocin-Induced Insulin Deficiency. *Diabetes*, *55*(12), 3320–3325. https://doi.org/10.2337/DB06-0485

Cobley, J. N., Fiorello, M. L., & Bailey, D. M. (2018). 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*, *15*, 490–503. https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2018.01.008

Concu, R., González-Durruthy, M., & Cordeiro, M. N. D. S. (2020). Developing a Multi-target Model to Predict the Activity of Monoamine Oxidase A and B Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *20*(18), 1593–1600. https://doi.org/10.2174/1568026620666200603121224

Coumar, M. S. (2021). *Molecular docking for computer-aided drug design : fundamentals, techniques, resources and applications*.

Cukierman, T., Gerstein, H. C., & Williamson, J. D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, *48*(12), 2460–2469. https://doi.org/10.1007/S00125-005-0023-4/FIGURES/3

Cummings, J. L., Doody, R., & Clark, C. (2007). Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, *69*(16), 1622–1634. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000295996.54210.69

Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer’s disease drug-development pipeline: Few candidates, frequent failures. *Alzheimer’s Research and Therapy*, *6*(4), 1–7. https://doi.org/10.1186/ALZRT269/TABLES/3

Davies, M., Nowotka, M., Papadatos, G., Dedman, N., Gaulton, A., Atkinson, F., Bellis, L., & Overington, J. P. (2015). ChEMBL web services: streamlining access to drug discovery data and utilities. *Nucleic Acids Research*, *43*(Web Server issue), W612. https://doi.org/10.1093/NAR/GKV352

de Boer, R. J., van Lidth de Jeude, J. F., & Heijmans, J. (2024). ER stress and the unfolded protein response in gastrointestinal stem cells and carcinogenesis. *Cancer Letters*, *587*. https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2024.216678

De Felice, F. G. (2013). Alzheimer’s disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *The Journal of Clinical Investigation*, *123*(2), 531–539. https://doi.org/10.1172/JCI64595

de la Monte, S. M. (2009). Insulin resistance and Alzheimer’s disease. *BMB Reports*, *42*(8), 475. https://doi.org/10.5483/BMBREP.2009.42.8.475

Deane, R., Bell, R., Sagare, A., & Zlokovic, B. (2009). Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer’s disease. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *8*(1), 16–30. https://doi.org/10.2174/187152709787601867

Devendra, D., & Eisenbarth, G. S. (2003). 17. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *111*(2 SUPPL. 2). https://doi.org/10.1067/mai.2003.81

Dhamodharan, G., & Mohan, C. G. (2022). Machine learning models for predicting the activity of AChE and BACE1 dual inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease. *Molecular Diversity*, *26*(3), 1501–1517. https://doi.org/10.1007/S11030-021-10282-8/TABLES/6

Djuris, J., Ibric, S., & Djuric, Z. (2013). Chemometric methods application in pharmaceutical products and processes analysis and control. *Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology*, 57–90. https://doi.org/10.1533/9781908818324.57

Docherty, F. M., & Russ, H. A. (2019). Cell–Cell Interactions Driving Differentiation of Adult Pancreatic Stem Cells. *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Volumes 1-3*, *1–3*, 367–374. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65615-5

Erf, G. F. (2014). Autoimmune Diseases of Poultry. *Avian Immunology: Second Edition*, 315–332. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396965-1.00018-2

Fang, J., Li, Y., Liu, R., Pang, X., Li, C., Yang, R., He, Y., Lian, W., Liu, A. L., & Du, G. H. (2015). Discovery of multitarget-directed ligands against Alzheimer’s disease through systematic prediction of chemical-protein interactions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *55*(1), 149–164. https://doi.org/10.1021/CI500574N

Fang, J., Wang, L., Li, Y., Lian, W., Pang, X., Wang, H., Yuan, D., Wang, Q., Liu, A. L., & Du, G. H. (2017). AlzhCPI: A knowledge base for predicting chemical-protein interactions towards Alzheimer’s disease. *PLOS ONE*, *12*(5), e0178347. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0178347

FDA. (2019). *Drugs@FDA Glossary of Terms | FDA*. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms

Fisher, A. (2008). M1 muscarinic agonists target major hallmarks of Alzheimer’s disease--the pivotal role of brain M1 receptors. *Neuro-Degenerative Diseases*, *5*(3–4), 237–240. https://doi.org/10.1159/000113712

Geng, C., Wang, Z. Bin, & Tang, Y. (2024). Machine learning in Alzheimer’s disease drug discovery and target identification. *Ageing Research Reviews*, *93*, 102172. https://doi.org/10.1016/J.ARR.2023.102172

Gillespie, K. M. (2006). Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, *175*(2), 165–170. https://doi.org/10.1503/CMAJ.060244

Goedert, M., Spillantini, M. G., Jakes, R., Rutherford, D., & Crowther, R. A. (1989). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer’s disease. *Neuron*, *3*(4), 519–526. https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90210-9

Gong, C. X., Liu, F., & Iqbal, K. (2018). Multifactorial Hypothesis and Multi-Targets for Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD*, *64*(s1), S107–S117. https://doi.org/10.3233/JAD-179921

Goyal, M., Dhanjal, J. K., Goyal, S., Tyagi, C., Hamid, R., & Grover, A. (2014). Development of dual inhibitors against Alzheimer’s disease using fragment-based QSAR and molecular docking. *BioMed Research International*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/979606

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(13), 4913. https://doi.org/10.1073/PNAS.83.13.4913

Gu, F., Zhu, M., Shi, J., Hu, Y., & Zhao, Z. (2008). Enhanced oxidative stress is an early event during development of Alzheimer-like pathologies in presenilin conditional knock-out mice. *Neuroscience Letters*, *440*(1), 44–48. https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2008.05.050

Han, J., Kamber, M., & Pei, J. (2012). Cluster Analysis: Basic Concepts and Methods. *Data Mining*, 443–495. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381479-1.00010-1

Henriksen, E. J., Diamond-Stanic, M. K., & Marchionne, E. M. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, *51*(5), 993–999. https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2010.12.005

Henson, J., Anyiam, O., & Vishnubala, D. (2023). Type 2 Diabetes. *Exercise Management for Referred Medical Conditions*, 223–252. https://doi.org/10.4324/9781315102399-12

IMSS. (2015). *Enfermedad de Alzheimer*. https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/enfermedad-alzheimer

Ishihara, T., Hong, M., Zhang, B., Nakagawa, Y., Lee, M. K., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (1999). Age-dependent emergence and progression of a tauopathy in transgenic mice overexpressing the shortest human tau isoform. *Neuron*, *24*(3), 751–762. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81127-7

Ismail, L., Materwala, H., & Al Kaabi, J. (2021). Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *19*, 1759–1785. https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.03.003

Johnson, G. V. W., & Stoothoff, W. H. (2004). Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *Journal of Cell Science*, *117*(24), 5721–5729. https://doi.org/10.1242/JCS.01558

Kandimalla, R., Thirumala, V., & Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer’s disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1863*(5), 1078–1089. https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2016.08.018

Kopf, D., & Frölich, L. (2009). Risk of Incident Alzheimer’s Disease in Diabetic Patients: A Systematic Review of Prospective Trials. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *16*(4), 677–685. https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1011

Krischer, J. P., Liu, X., Lernmark, Å., Hagopian, W. A., Rewers, M. J., She, J. X., Toppari, J., Ziegler, A. G., & Akolkar, B. (2022). Predictors of the Initiation of Islet Autoimmunity and Progression to Multiple Autoantibodies and Clinical Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care*, *45*(10), 2271. https://doi.org/10.2337/DC21-2612

Kumar, V., Saha, A., & Roy, K. (2023). Multi-target QSAR modeling for the identification of novel inhibitors against Alzheimer’s disease. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, *233*, 104734. https://doi.org/10.1016/J.CHEMOLAB.2022.104734

Kurochkin, I. V., Guarnera, E., & Berezovsky, I. N. (2018). Insulin-Degrading Enzyme in the Fight against Alzheimer’s Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, *39*(1), 49–58. https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2017.10.008

Lavecchia, A., & Cerchia, C. (2016). In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives. *Drug Discovery Today*, *21*(2), 288–298. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2015.12.007

Lee, J., Kumar, S., Lee, S. Y., Park, S. J., & Kim, M. H. (2019). Development of Predictive Models for Identifying Potential S100A9 Inhibitors Based on Machine Learning Methods. *Frontiers in Chemistry*, *7*, 453573. https://doi.org/10.3389/FCHEM.2019.00779/BIBTEX

Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., Yu, C. E., Jondro, P. D., Schmidt, S. D., Wang, K., Crowley, A. C., Fu, Y. H., Guenette, S. Y., Galas, D., Nemens, E., Wijsman, E. M., Bird, T. D., Schellenberg, G. D., & Tanzi, R. E. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer’s disease locus. *Science (New York, N.Y.)*, *269*(5226), 973–977. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.7638622

Liskowsky, W., & Schliebs, R. (2006). Muscarinic acetylcholine receptor inhibition in transgenic Alzheimer-like Tg2576 mice by scopolamine favours the amyloidogenic route of processing of amyloid precursor protein. *International Journal of Developmental Neuroscience : The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, *24*(2–3), 149–156. https://doi.org/10.1016/J.IJDEVNEU.2005.11.010

Lovestone, S., Boada, M., Dubois, B., Hüll, M., Rinne, J. O., Huppertz, H. J., Calero, M., Andrés, M. V., Gómez-Carrillo, B., León, T., & Del Ser, T. (2015). A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *45*(1), 75–88. https://doi.org/10.3233/JAD-141959

Mahley, R. W., & Rall, S. C. (2000). Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *1*(2000), 507–537. https://doi.org/10.1146/ANNUREV.GENOM.1.1.507/CITE/REFWORKS

Medline. (2020). *Diabetes: MedlinePlus en español*. https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html

Medline. (2024). *Demencia: MedlinePlus enciclopedia médica*. https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000739.htm

Mohandas, E., Rajmohan, V., & Raghunath, B. (2009). Neurobiology of Alzheimer’s disease. *Indian Journal of Psychiatry*, *51*(1), 55. https://doi.org/10.4103/0019-5545.44908

Mukerjee, N., Al-Khafaji, K., Maitra, S., Suhail Wadi, J., Sachdeva, P., Ghosh, A., Buchade, R. S., Chaudhari, S. Y., Jadhav, S. B., Das, P., Hasan, M. M., Rahman, M. H., Albadrani, G. M., Altyar, A. E., Kamel, M., Algahtani, M., Shinan, K., Theyab, A., Abdel-Daim, M. M., … Sharma, R. (2022). Recognizing novel drugs against Keap1 in Alzheimer’s disease using machine learning grounded computational studies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *15*, 1036552. https://doi.org/10.3389/FNMOL.2022.1036552/BIBTEX

Mullins, R. J., Diehl, T. C., Chia, C. W., & Kapogiannis, D. (2017). Insulin resistance as a link between amyloid-beta and tau pathologies in Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*(MAY), 251216. https://doi.org/10.3389/FNAGI.2017.00118/BIBTEX

NIDDK. (2023). *¿Qué es la diabetes? - NIDDK*. https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es

NIH. (2017). *¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer? | National Institute on Aging*. https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/causa-enfermedad-alzheimer

NIH. (2023). *¿Cómo se trata la enfermedad de Alzheimer? | National Institute on Aging*. https://www.nia.nih.gov/espanol/cuidado-medico-enfermedad-alzheimer/como-se-trata-enfermedad-alzheimer

OPS. (2023a). *Demencia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. https://www.paho.org/es/temas/demencia

OPS. (2023b). *Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. https://www.paho.org/es/temas/diabetes

Parvathy Dharshini, S. A., Sneha, N. P., Yesudhas, D., Kulandaisamy, A., Rangaswamy, U., Shanmugam, A., Taguchi, Y.-H., & Gromiha, M. M. (2022). Exploring Plausible Therapeutic Targets for Alzheimer’s Disease using Multi-omics Approach, Machine Learning and Docking. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *22*(22), 1868–1879. https://doi.org/10.2174/1568026622666220902110115

Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., & Tekade, R. K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, *26*(1), 80. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2020.10.010

Pena, F., Gutierrez-Lerma, A., Quiroz-Baez, R., & Arias, C. (2006). The role of beta-amyloid protein in synaptic function: implications for Alzheimer’s disease therapy. *Current Neuropharmacology*, *4*(2), 149–163. https://doi.org/10.2174/157015906776359531

Pillai, N., Dasgupta, A., Sudsakorn, S., Fretland, J., & Mavroudis, P. D. (2022). Machine Learning guided early drug discovery of small molecules. *Drug Discovery Today*, *27*(8), 2209–2215. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2022.03.017

Puri, M., Pathak, Y., Sutariya, V. K., Tipparaju, S., & Moreno, W. (2016). *Artificial Neural Network for Drug Design, Delivery and Disposition*. Elsevier Inc.

Raghunathan, S., & Priyakumar, U. D. (2022). Molecular representations for machine learning applications in chemistry. *International Journal of Quantum Chemistry*, *122*(7), e26870. https://doi.org/10.1002/QUA.26870

Rogaev, E. I., Sherrington, R., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., Liang, Y., Chi, H., Lin, C., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Sorbi, S., Nacmias, B., Piacentini, S., Amaducci, L., Chumakov, I., Cohen, D., Lannfelt, L., Fraser, P. E., … George-Hyslop, P. H. S. (1995). Familial Alzheimer’s disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer’s disease type 3 gene. *Nature 1995 376:6543*, *376*(6543), 775–778. https://doi.org/10.1038/376775a0

Rosenberg, P. B. (2005). Clinical aspects of inflammation in Alzheimer’s disease. *International Review of Psychiatry*, *17*(6), 503–514. https://doi.org/10.1080/02646830500382037

Salazar, D. E., & Gormley, G. (2017). Modern Drug Discovery and Development. *Clinical and Translational Science: Principles of Human Research: Second Edition*, 719–743. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802101-9.00041-7

Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I., & Monge-Bonilla, C. (2017). Molecular Pathogenesis of Alzheimer’s Disease: An Update. *Annals of Neurosciences*, *24*(1), 46–54. https://doi.org/10.1159/000464422

Schneider, Patrick., & Xhafa, Fatos. (2022). *Anomaly detection and complex event processing over IoT data streams with application to eHealth and patient data monitoring*. Academic Press. http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780128238189/anomaly-detection-and-complex-event-processing-over-iot-data-streams

Shang, W. L., Zhang, H., & Sui, Y. (2022). Data mining technologies for Mobility-as-a-Service (MaaS). *Big Data and Mobility as a Service*, 203–228. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90169-7.00008-7

Sies, H. (2019). Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology Handbook of Stress Series, Volume 3*, 153–163. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00013-8

Speight, J., & Pouwer, F. (2023). Type 1 Diabetes. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine: Third Edition*, 477–480. https://doi.org/10.29309/tpmj/2017.24.12.614

SSA México. (2021). *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx*. https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es

Starks, E. J., Patrick O’grady, J., Hoscheidt, S. M., Racine, A. M., Carlsson, C. M., Zetterberg, H., Blennow, K., Okonkwo, O. C., Puglielli, L., Asthana, S., Dowling, N. M., Gleason, C. E., Anderson, R. M., Davenport-Sis, N. J., Derungs, L. A. M., Sager, M. A., Johnson, S. C., & Bendlin, B. B. (2015). Insulin Resistance is Associated with Higher Cerebrospinal Fluid Tau Levels in Asymptomatic APOE ɛ4 Carriers. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *46*(2), 525–533. https://doi.org/10.3233/JAD-150072

Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., & Reed Murtagh, F. (1995). An English translation of Alzheimer’s 1907 paper, “Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde.” *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, *8*(6), 429–431. https://doi.org/10.1002/CA.980080612

Strachan, M. W. J., Deary, I. J., Ewing, F. M. E., & Frier, B. M. (1997). Is Type II Diabetes Associated With an Increased Risk of Cognitive Dysfunction?: A critical review of published studies. *Diabetes Care*, *20*(3), 438–445. https://doi.org/10.2337/DIACARE.20.3.438

Sumi, N. J., Ctortecka, C., Hu, Q., Bryant, A. T., Fang, B., Remsing Rix, L. L., Ayaz, M., Kinose, F., Welsh, E. A., Eschrich, S. A., Lawrence, H. R., Koomen, J. M., Haura, E. B., & Rix, U. (2019). Divergent Polypharmacology-Driven Cellular Activity of Structurally Similar Multi-Kinase Inhibitors through Cumulative Effects on Individual Targets. *Cell Chemical Biology*, *26*(9), 1240-1252.e11. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.06.003

Sun, X., Bromley-Brits, K., & Song, W. (2012). Regulation of β-site APP-cleaving enzyme 1 gene expression and its role in Alzheimer’s Disease. *Journal of Neurochemistry*, *120*(SUPPL. 1), 62–70. https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2011.07515.X

Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer’s disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, *120*(4), 545–555. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2005.02.008

Terry, A. V., & Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer’s disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *306*(3), 821–827. https://doi.org/10.1124/JPET.102.041616

The pandas development team. (2020). *pandas-dev/pandas: Pandas* (2.1.4). Zenodo.

Troutwine, B. R., Hamid, L., Lysaker, C. R., Strope, T. A., & Wilkins, H. M. (2022). Apolipoprotein E and Alzheimer’s disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *12*(2), 496–510. https://doi.org/10.1016/J.APSB.2021.10.002

Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M., & Frittitta, L. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences 2018, Vol. 19, Page 3306*, *19*(11), 3306. https://doi.org/10.3390/IJMS19113306

Uddin, M. S., Al Mamun, A., Kabir, M. T., Ashraf, G. M., Bin-Jumah, M. N., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Multi-Target Drug Candidates for Multifactorial Alzheimer’s Disease: AChE and NMDAR as Molecular Targets. *Molecular Neurobiology 2020 58:1*, *58*(1), 281–303. https://doi.org/10.1007/S12035-020-02116-9

van Gerven, M., & Bohte, S. (2017). Editorial: Artificial neural networks as models of neural information processing. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *11*, 333898. https://doi.org/10.3389/FNCOM.2017.00114/BIBTEX

Van, R., & Fred, L. (2009). *Python 3 Reference Manual*. CreateSpace.

Vatansever, S., Schlessinger, A., Wacker, D., Kaniskan, H. Ü., Jin, J., Zhou, M. M., & Zhang, B. (2021). Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions. *Medicinal Research Reviews*, *41*(3), 1427–1473. https://doi.org/10.1002/MED.21764

Voicu, A., Duteanu, N., Voicu, M., Vlad, D., & Dumitrascu, V. (2020). The rcdk and cluster R packages applied to drug candidate selection. *Journal of Cheminformatics*, *12*(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/S13321-019-0405-0/FIGURES/7

Weggen, S., & Beher, D. (2012). Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal-dominant Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research and Therapy*, *4*(2), 1–14. https://doi.org/10.1186/ALZRT107/TABLES/3

WHO. (2023). *Demencia*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia

Yang, Y., & Song, W. (2013). Molecular links between Alzheimer’s disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*, *250*, 140–150. https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.07.009

Ye, Q., Hsieh, C. Y., Yang, Z., Kang, Y., Chen, J., Cao, D., He, S., & Hou, T. (2021). A unified drug–target interaction prediction framework based on knowledge graph and recommendation system. *Nature Communications 2021 12:1*, *12*(1), 1–12. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27137-3

Zhang, H., Cao, Y., Ma, L., Wei, Y., & Li, H. (2021). Possible Mechanisms of Tau Spread and Toxicity in Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*. https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.707268

Zhao, W. Q., & Alkon, D. L. (2001). Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *177*(1–2), 125–134. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00455-5