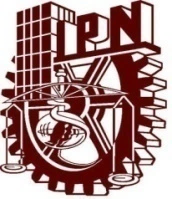
**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**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 |
| APP |  |
| IMSS |  |
| (Aβ) |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

# 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 e 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 la mayoría de las veces (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. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más prevalente de demencia, abarcando entre el 60% y el 70% de los casos. (WHO, 2023). 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 la Región de las Américas, más de 10 millones de personas conviven con esta condición. Las proyecciones indican que el número de personas afectadas por este trastorno se duplicará cada 20 años (OPS, 2023a).

## 2.2. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez en el año 1906 en Alemannia por Alois Alzheimer (Stelzmann et al., 1995). Esta es la demencia neurodegenerativa más prevalente a nivel mundial, se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones mentales. Esta enfermedad afecta las células del cerebro (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). En México, se estima que 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).

Las características principales de la enfermedad de Alzheimer (EA) son la formación de placas amiloides y la acumulación de ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides están compuestas principalmente por la proteína beta-amiloide (Aβ), que se genera a partir del procesamiento secuencial de la proteína precursora de la beta-amiloide (APP, por sus siglas en inglés "Amyloid Precursor Protein"), (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). Existen diversas teorías acerca de la patogénesis del EA. Entre ellas, se encuentran la teoría del péptido 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**

Respecto a la hipótesis de la proteína amiloide, la enfermedad se considera como una serie de anomalías en el procesamiento de la proteína precursora amiloide, donde el desequilibrio entre la producción y eliminación de la beta-amiloide es responsable de la formación anormal de las placas amiloides observadas (Cummings et al., 2007). El péptido beta-amiloide es altamente resistente a la degradación proteolítica y consta de entre 37 y 43 aminoácidos. Las isoformas más comunes son Aβ1-40 y Aβ1-42 (Deane et al., 2009), siendo la forma Aβ1-41 la más hidrofóbica y la que tiene la mayor toxicidad (Mohandas et al., 2009).

El péptido amiloide se origina a través del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP) en la membrana plasmática, como se ilustra en la figura (Sanabria-Castro et al., 2017). En el proceso normal, la APP es descompuesta principalmente por enzimas con actividad α-secretasa, pertenecientes a las familias de desintegrina y metaloproteasa (ADAM) (De Strooper, 2010). La escisión de la APP por ADAM resulta en la formación y liberación de APPsα, que es soluble bajo ciertas condiciones (Tanzi & Bertram, 2005). En personas con EA, la primera ruptura genera una porción amino terminal más corta (APPsβ) (Velliquette et al., 2005). Esta división es realizada por BACE1, una proteasa transmembrana ubicua con actividad β-secretasa. Después, la γ-secretasa, que es un complejo con 4 subunidades: presenilinas, nicastrina, PEN-2 y APH-1 (Zhang et al., 2014) produce un corte liberando el péptido B-amiloide (Sanabria-Castro et al., 2017). Todo este proceso puede ser observado en la Figura 1.

Diagrama, Esquemático

Descripción generada automáticamente

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

La hipótesis colinérgica sugiere que la disfunción de las neuronas que contienen acetilcolina contribuye al deterioro cognitivo observado en personas de edad avanzada y en EA (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 hallazgos principales que sustentan esta hipótesis radican en que los antagonistas de estos receptores, como la escopolamina, promueven la producción de péptido beta-amiloide y disminuyen la actividad de la α-secretasa (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 servido de base para varios tratamientos y, además, hay 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. Sin embargo, esta relación no establece por sí sola una causalidad definitiva de la enfermedad (Pena et al., 2006).

Respecto a la proteína Tau, esta es el componente principal de los filamentos helicoidales (PHF) emparejados que forman los ovillos neurofibrilares (NFT) en el cerebro del EA, y que la tau en los PHF y NFT está anormalmente fosforilada (Grundke-Iqbal et al., 1986). Estudios han demostrado que Tau es una fosfoproteína y que su fosforilación anormal produce que esta sea incapaz de estimular el ensamblaje de microtúbulos (Cleveland et al., 1977). La proteína Tau es una proteína neuronal que tiene hasta 6 isoformas distintas (Johnson & Stoothoff, 2004). La forma adulta de esta proteína tiene 80 residuos Ser o Thr y 5 residuos Tyr, por lo que, casi el 20% de esta proteína tiene el potencial de ser fosforilada por proteínas quinasas (Goedert et al., 1989). Es probable que la proteína Tau desempeñe un papel en la regulación de la extensión de las neuritas, pues estudios han demostrado que la supresión de la expresión de esta proteína suprime el crecimiento de neuritas (Caceres & Kosik, 1990). Asimismo, esta está involucrada 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 EA donde da a lugar a que esta sea incapaz de ensamblar microtúbulos y se formen los ovillos neurofibrilares (Johnson & Stoothoff, 2004).

**2.4. Hablar de qué puede provocar Alzheimer**

La EA es una enfermedad multifactorial con factores genéticos asociados y ambientales asociados a su patogenia. Algunos de estos factores son principalmente la edad y antecedentes familiares positivos de demencia (Kandimalla et al., 2017). Otros factores son el traumatismo craneal grave, bajo nivel de educación, el sexo femenino, depresión previa y factores vasculares (J.L. Kandimalla et al., 2012). Se han realizado diversos estudios en los que mutaciones en genes específicos de precursores de los productos que generan los ovillos y la beta-amiloide están asociados con la producción de estos. Se identificó que Una mutación puntual en el gen de APP, provoca la sustitución de Val a Ile y el estudio sugiere que en algunos casos, la EA está asociada con esta mutación (Goate et al., 1991). En otro estudio, se propuso que el gen STM2 como una de las causas del Alzheimer. Se identificó que una mutación puntual en STM2 resulta en un cambio de isoleucina por una asparagina. La presencia de estas mutaciones de sentido erróneo en sujetos con EA respalda la hipótesis (Levy-Lahad et al., 1995). En otro estudio, se identifico que las mutaciones en los genes que codifican las presenilinas (PSEN1 y PSEN2) están asociadas con formas hereditarias tempranas de la enfermedad de Alzheimer (Rogaev et al., 1995). Finalmente, se han identificado que las apolipoproteínas E influyen en el riesgo de la enfermedad de EA. La apolipoproteína E (APOE) es una proteína de unión a lípidos y es la proteína de transporte de colesterol predominante en el cerebro. Si bien, esta actúa como 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 (Huebbe & Rimbach, 2017). Las personas portadoras de los alelos ε2 tienen un menor riesgo de sufrir la EA mientras que los que tienen el alelo ε4 tienen un riesgo de 10 a 15 veces mayor. La presencia de este alelo se considera el factor de riesgo genético más fuerte para la EA (Troutwine et al., 2022). Sin embargo, la causa de la EA sigue siendo desconocida y se han identificado muchos factores de riesgo. Entre estos, la diabetes se erige como un fuerte factor de riesgo para la EA (Yang & Song, 2013).

**2.5. Diabetes**

La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por un elevado nivel de glucosa en la sangre. A largo plazo, esta aumenta el riesgo de daño a los ojos, los riñones, el páncreas, los nervios y el corazón. Existen dos principales tipos de diabetes, también llamadas diabetes mellitus, la diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2), también llamada conocida como diabetes mellitus (NIDDK, 2023). La diabetes tipo 1 se caracteriza por no producir insulina y la diabetes tipo 2 se caracteriza porque el cuerpo no produce o utiliza la insulina de manera adecuada. Sin insulina, la glucosa permanece en la sangre (Medline, 2020). Se estima que 62 millones de personas en las Américas viven con DM2. Además, se estima que este número se ha triplicado desde 1980 y que se alcanzarán los 109 millones de pacientes en el 2040. Esta fue la sexta causa principal de muerte, con un estimado de 244,084 muertes causadas directamente por la diabetes (OPS, 2023b).

**2.6. Patogénesis de la diabetes**

El páncreas es un órgano complejo que tiene dos funciones principales: células exocrinas que ayudan a la digestión y células endócrinas que funcionan para mantener la homeostasis de la glucosa en el cuerpo. Un elemento central del páncreas son las células β productoras de insulina encontradas en los islotes de Langherhans (Docherty & Russ, 2019). Cuando los niveles de glucosa aumentan después de comer, estas células responden al aumento liberando insulina en la sangre. La insulina es una hormona que permite que la glucosa sea utilizada como fuente de energía. Además, promueve el almacenamiento en forma de glucógeno en el hígado y los músculos (Gillespie, 2006).

En la diabetes tipo 1, las células beta productoras de insulina en el páncreas son destruidas por el sistema inmunológico (Foulis et al., 1991). A este tipo de enfermedades, se les conoce como enfermedades autoinmunes. En estas, el sistema inmune responde a un antígeno propio y causa daño celular y tisular (Erf, 2014). Del mismo modo que otras enfermedades autoinmunes, la diabetes tipo 1 tiene asociaciones con el antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés “human leukocyte antigen”). El HLA es un sistema de genes que producen proteínas que forman parte de las células del cuerpo de modo que el sistema inmunológico permite reconocerlas como propias y no atacarlas. El HLA del cromosoma 6 humano fue el que se demostró estar asociado con la diabetes tipo 1 y se estima que contribuye a la mitad de la base de este tipo de diabetes (Speight & Pouwer, 2023). Estudios han demostrado que los haplotipos del gen HLA DR4-DQ8 y DR3-DQ2 son de especial importancia, debido a que están presentes en el 90% de los casos de diabetes tipo 1 en niños (Devendra & Eisenbarth, 2003). Además, en las personas en riesgo, se cree que los virus, los factores ambientales, incluidos los dietéticos, y/u otros factores estresantes pueden desencadenar la destrucción autoinmune de las células beta (Krischer et al., 2022). Aunque se han identificado varios factores de riesgo y se comprenden algunos de los mecanismos, todavía no se conocen completamente todas las causas de la diabetes tipo 1.

En la diabetes tipo 2 los factores son más complejos. Esta se produce inicialmente por un aumento de la secreción de insulina que mantiene los niveles de glucosa en su estado normal. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, las células beta cambian y la secreción de insulina se vuelve incapaz de mantener la homeostasis de la glucosa, produciendo hiperglucemia (Henson et al., 2023). Los factores que pueden llegar a afectar son multifactoriales y pueden ser el alto nivel de ácido úrico sérico, la calidad/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**

Se han realizado varios estudios y estos han reportado vínculos comunes entre la EA y la DM2. Se ha propuesto el término “diabetes tipo 3” para referirse a la forma específica en la que la diabetes está relacionada con la EA (Kandimalla et al., 2017). En una investigación se muestra que se han realizado varios estudios sobre poblaciones diabéticas y algunos demostraron que los individuos diabéticos tuvieron un desempeño cognitivo más pobre. La capacidad más afectada en ellos fue la memoria verbal (Strachan et al., 1997). En otro estudio similar se investigó acerca de estudios sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con diabetes tipo 1. Se demostró que, en comparación con los pacientes no diabéticos de control, estos mostraban una disminución de la velocidad mental y una disminución de la flexibilidad mental mientras que el aprendizaje y memoria se conservan (Brands et al., 2005). En otra investigación sobre estudios longitudinales que describieran la evaluación de la función cognitiva en personas con diabetes se concluyó que las personas con diabetes tienen una mayor tasa de deterioro de la función cognitiva y un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Cukierman et al., 2005). En otra investigación se realizó una investigación sistemática que se basó en estudios que examinaron el riesgo de EA incidente en pacientes con diabetes y tras su examinación concluyeron con que es probable que la diabetes mellitus aumente el riesgo de padecer EA (Kopf & Frölich, 2009). Tras todas estas demostraciones significativas sobre que existe una relación entre la diabetes y el EA, los investigadores comenzaron a investigar vínculos fisiopatológicos comunes entre la EA y la DM2.

Uno de estos vínculos fisiopatológicos relaciona la resistencia a la insulina y la β-amiloide. La resistencia a la insulina y niveles reducidos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, por sus siglas en inglés “Insuline Grow Factor”) provocan una acumulación de β-amiloide. Asimismo, el aumento de este último antagoniza la unión de la insulina y el receptor IGF-1, dando como consecuencia secreción de agentes inflamatorios y la aparición de resistencia a la insulina, en un ciclo de retroalimentación patológica (Emmerling et al., 1997). Por otro lado, la desregularización de la señalización de la insulina puede afectar la función de la APP lo que conduce eventualmente a la acumulación de B-amiloide en la célula, que es una de las principales causas de neurodegeneración de la EA (Tumminia et al., 2018). En una investigación se discute cómo es que la interrupción de la producción de insulina y la actividad del receptor de insulina (RI) puede provocar déficits en el aprendizaje y memoria mientras que la administración de insulina en pacientes con EA mejora significativamente el rendimiento cognitivo de estos pacientes (Zhao & Alkon, 2001). La enzima degradadora de insulina (IDE, por sus siglas en inglés “Insuline Degradation Enzym”) es la principal peptidasa de la degradación de insulina y de la β-amiloide y se cree que tiene un papel vital en el enlace entre la resistencia a la insulina y la EA (Kurochkin et al., 2018). Estudios en ratones ha demostrado que el aumento de la actividad de la y-secretasa debido a la resistencia a la insulina produce un aumento de la B-amiloide en el cerebro, así como una disminución de la actividad de IDE (Starks et al., 2015).

Asimismo, se han realizado varios estudios que han relacionado la resistencia a la insulina con la proteína tau. Se ha demostrado que Tau no solo se expresa en el cerebro, sino que también está presente en otros órganos, como el endotelio pulmonar (Balczon et al., 2024). Asimismo, se ha demostrado que no solo la proteína tau también se expresa en el páncreas, sino también el β-amoloide. Esto lo demostró un estudio que realizó un análisis del tejido pancreático de 21 casos de autopsias de pacientes con DM2 (Miklossy et al., 2010). Una investigación demostró que la tau pancreática es crucial para la regulación de la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. Esto se demostró ya que los niveles de tau estaban elevados en células de los islotes β de pacientes con DM2 y la pérdida de tau aumentaba la secreción de insulina en líneas celulares, drosófila y ratones. (Balczon et al., 2024). La tasa de agregación de la proteína tau depende en gran medida de la fosforilación de esta. Según un estudio en humanos y animales, la fosfatasa PP2A está involucrada tanto en la fosforilación en la EA como en la DM2 y su expresión se suprime administrando insulina al paciente (Clodfelder-Miller et al., 2006).

Del mismo modo, se cree que la neuroinflamación también juega un papel importante como vinculo entre el EA y la DM2. Esta se presenta en las primeras etapas de la EA y contribuye a la patología de la EA a través del daño oxidativo, la hiperfosforilación de la proteína tau, la acumulación de β-amiloide y causando disfunción del sistema colinérgico (Kandimalla et al., 2017). Asimismo, la neuroinflamación es considerada por un gran número de estudios como una de las principales causas de la resistencia a la insulina y al IGF-1 observadas en el cerebro de los pacientes con EA (Bosco et al., 2011). La resistencia a la insulina provocada por la DM2 y la obesidad conduce a la producción de altos niveles de macromoléculas de lípidos citotóxicas que después atraviesan la barrera hematoencefálica causando inflamación y resistencia a la insulina en el cerebro. Un proceso fundamental implicado en la neuroinflamación es aquél donde se liberan diversas células microgliales por el beta-amiloide que conducen a la liberación de citoquinas inflamatorias como la molécula interleucina-6. Se resalta que ambos median la relación entre DM2 y la EA (de la Monte, 2009). Mientras que también se ha demostrado que estas moléculas causan una disminución de la función sináptica y otros efectos, lo que refuerza la teoría de que la DM2 probablemente actúa como precursora activando sustancias inflamatorias que conducen a la neuroinflamación y finalmente a la EA (Rosenberg, 2005).

Otro proceso que vincula al Alzheimer y la DM2 es el estrés oxidativo. El estrés oxidativo es un término que se refiere a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno en relación con la defensa antioxidante (Sies, 2019). Estudios han 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. Hablar sobre el diseño de fármacos**

**2.9. Proteínas involucradas del artículo.**

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

**2.11. Buscar trabajos sobre diseño de fármacos sobre la asociación AD-DM2.**

# 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

Bosco, D., Fava, A., Plastino, M., Montalcini, T., & Pujia, A. (2011). Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer’s disease pathogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *15*(9), 1807–1821. https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2011.01318.X

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

Caceres, A., & Kosik, K. S. (1990). Inhibition of neurite polarity by tau antisense oligonucleotides in primary cerebellar neurons. *Nature*, *343*(6257), 461–463. https://doi.org/10.1038/343461A0

Cleveland, D. W., Hwo, S. Y., & Kirschner, M. W. (1977). Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *Journal of Molecular Biology*, *116*(2), 227–247. https://doi.org/10.1016/0022-2836(77)90214-5

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

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

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 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

De Strooper, B. (2010). Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiological Reviews*, *90*(2), 465–494. https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2009

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

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

Emmerling, M. R., Spiegel, K., & Watson, M. D. (1997). Inhibiting the formation of classical C3-convertase on the Alzheimer’s β-amyloid peptide. *Immunopharmacology*, *38*(1–2), 101–109. https://doi.org/10.1016/S0162-3109(97)00067-2

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

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

Foulis, A. K., McGill, M., & Farquharson, M. A. (1991). Insulitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man--macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. *The Journal of Pathology*, *165*(2), 97–103. https://doi.org/10.1002/PATH.1711650203

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

Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., … Hardy, J. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer’s disease. *Nature 1991 349:6311*, *349*(6311), 704–706. https://doi.org/10.1038/349704a0

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

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

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

Huebbe, P., & Rimbach, G. (2017). Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Research Reviews*, *37*, 146–161. https://doi.org/10.1016/J.ARR.2017.06.002

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

J.L. Kandimalla, R., Prabhakar, S., K. Binukumar, B., Y. Wani, W., Gupta, N., R. Sharma, D., Sunkaria, A., K. Grover, V., Bhardwaj, N., Jain, K., & D. Gill, K. (2012). Apo-E4 Allele in Conjunction with A&#946;42 and Tau in CSF: Biomarker for Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research*, *8*(2), 187–196. https://doi.org/10.2174/156720511795256071

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

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

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

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

Miklossy, J., Qing, H., Radenovic, A., Kis, A., Vileno, B., Làszló, F., Miller, L., Martins, R. N., Waeber, G., Mooser, V., Bosman, F., Khalili, K., Darbinian, N., & McGeer, P. L. (2010). Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiology of Aging*, *31*(9), 1503–1515. https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2008.08.019

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Velliquette, R. A., O’Connor, T., & Vassar, R. (2005). Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer’s disease pathogenesis. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(47), 10874–10883. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2350-05.2005

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

Zhang, X., Li, Y., Xu, H., & Zhang, Y. W. (2014). The γ-secretase complex: from structure to function. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*(DEC). https://doi.org/10.3389/FNCEL.2014.00427

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