**Principal**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Número** | **Artículo** | **Frases importantes** | **Lugar contenido** |
| 1 | Bioinformatic prediction of the molecular links between Alzheimer’s disease and diabetes mellitus | **¿Qué hicieron en este artículo?**  Determinaron 10 proteínas centrales, siete de las cuales se predijo que estaban presentes en plasma y exhibían interacción farmacológica con anticuerpos monoclonales. Se realizó mediante minería de datos de 9 bases de datos. Luego, los resultados se analizaron en STRING db y luego se realizó el análisis de ontología génica. | En la carpeta cita |
| 2 | Breast cancer therapies reduce risk of Alzheimer’s disease and promote estrogenic pathways and action in brain | **Problemática**  En todo el mundo, a un número cada vez mayor de mujeres se les recetan terapias moduladoras de estrógeno (EMT) para el tratamiento del cáncer de mama. Paralelamente, el envejecimiento de la población mundial de mujeres contribuirá al riesgo de cáncer de mama y enfermedad de Alzheimer. | [Las terapias contra el cáncer de mama reducen el riesgo de enfermedad de Alzheimer y promueven las vías estrogénicas y la acción en el cerebro - PMC (nih.gov)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10663748/) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**DEFINICIONES DE DEMENCIA, ALZHEIMER Y DIABETES**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Demencia | **Datos de demencia**  Es, en la actualidad, la séptima causa de defunción y una de las causas principales de discapacidad y dependencia entre las personas de edad en el mundo entero. | [Demencia (who.int)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia) |
| 2 | Demencia | **Demencia**  Demencia es un término general para varias enfermedades que generalmente son de naturaleza crónica y progresiva, que resultan en deterioros cognitivos e interfieren con el capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede contribuir al 60-70% de los casos. Contrariamente a la creencia popular, la demencia no es una parte normal del envejecimiento y no afecta exclusivamente a las personas mayores.  **Datos sobre demencia**  En todo el mundo, más de 55 millones de personas viven con demencia, lo que supuso un coste anual de $1 billón de dólares en 2018.  **Problema de la demencia en América latina**  La prevalencia de la demencia está creciendo rápidamente en los países de América Latina y el Caribe (ALC). Además, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) experimentados por las mujeres que viven en la Región de las Américas son un 65% más altos, en comparación con la cifra mundial del 60%. | [Demencia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org)](https://www.paho.org/es/temas/demencia) |
| 3 | Enfermedad de Alzheimer | **Alzheimer**  Es la demencia neurodegenerativa más frecuente en el mundo. Su principal característica es el deterioro progresivo de las funciones mentales.  **¿Cómo funciona el Alzheimer?**  Las neuronas de los pacientes con Alzheimer acumulan proteína amiloide, en forma de pequeñas fibrillas que se entrelazan dentro de las neuronas llamadas ovillos neurofibriales, quienes a su vez almacenan la proteína tau. Estas generan cambios en el comportamiento intelectual, así como fallas en la memoria y orientación. Síntomas que hacen que quien la padece requiera de cuidados especiales.  **¿A quién afecta?**  Es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años y tiene factores de riesgo hereditarios. | [Enfermedad de Alzheimer (imss.gob.mx)](https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/enfermedad-alzheimer) |
| 4 | Diabetes | **¿Qué es la diabetes?**  La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre), que con el tiempo conduce a daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios. La más común es la diabetes tipo 2, generalmente en adultos, que ocurre cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente insulina.  **Diabetes 1**  La diabetes tipo 1, una vez conocida como diabetes juvenil o diabetes insulinodependiente, es una afección crónica en la que el páncreas produce poca o ninguna insulina por sí mismo.  **Datos sobre diabetes**   1. Se estima que 62 millones de personas en las Américas viven con Diabetes Mellitus (DM) tipo2. Este número se ha triplicado en la Región desde 1980 y se estima que alcanzará la marca de 109 millones para el 2040, según el Diabetes Atlas (novena edición). 2. A nivel mundial, entre 2000 y 2016, hubo un aumento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes. 3. En las Américas, en 2019, la diabetes fue la sexta causa principal de muerte, con un estimado de 244,084 muertes causadas directamente por la diabetes. Es la segunda causa principal de Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), lo que refleja las complicaciones limitantes que sufren las personas con diabetes a lo largo de su vida. | [Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org)](https://www.paho.org/es/temas/diabetes) |
| 5 | Alzheimer en México | **Datos de Alzheimer en México**  Se estima que en México aproximadamente un millón 300 mil personas padecen la enfermedad de Alzheimer, cifra que representa entre 60 y 70 por ciento de los diagnósticos de demencia y afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años. | [Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx)](https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es#:~:text=Se%20estima%20que%20en%20M%C3%A9xico,personas%20mayores%20de%2065%20a%C3%B1os.) |
| 6 | Alzheimer en el mundo | **Datos de Alzheimer en Alzheimer en el mundo**  Actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo, más del 60% de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo. Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos. | [Demencia (who.int)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia) |

**PRODUCTOS DE LA DIABETES**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Póngale el freno a las complicaciones de la diabetes | **Consecuencias de la diabetes**  muchas personas con diabetes también tienen presión arterial alta, que a su vez empeora las enfermedades de los ojos y de los riñones. La diabetes tiende a reducir el colesterol HDL (el “bueno”) y aumentar los triglicéridos (un tipo de grasa en la sangre) y el colesterol LDL (el “malo”). Estos cambios pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiaca y de derrame cerebral. Fumar duplica el riesgo de enfermedad cardiaca en las personas con diabetes. | [Póngale el freno a las complicaciones de la diabetes | CDC](https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/features/prevent-complications.html#:~:text=La%20diabetes%20tiende%20a%20reducir,en%20las%20personas%20con%20diabetes.) |
| 2 | Diabetes tipo 2 | **Causas y consecuencias de la diabetes**  Es una afección que se produce por un problema en la forma en que el cuerpo regula y usa el nivel de azúcar como combustible. Ese azúcar también se conoce como glucosa. Esta afección a largo plazo aumenta la circulación de azúcar en la sangre. Eventualmente, los niveles elevados de glucosa en la sangre pueden derivar en trastornos de los sistemas circulatorio, nervioso e inmunitario. En la diabetes tipo 2, hay principalmente dos problemas. El páncreas no produce suficiente insulina, una hormona que regula el movimiento del azúcar en las células. Y las células no responden de manera adecuada a la insulina y consumen menos azúcar. | [Diabetes de tipo 2 - Síntomas y causas - Mayo Clinic](https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193) |

**¿QUÉ CAUSA EL ALZHEIMER Y PRODUCTOS DEL ALZHEIMER?**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal | **Factores de riesgo asociados al EA**  La EA es multifactorial, con factores genéticos y ambientales implicados en su patogenia. actualmente se han caracterizado mutaciones en los genes que codifican APP, presenilina 1 y presenilina 2 en casos de EA familiar de inicio temprano.  **Mejores factores de riesgo**  la edad y los antecedentes familiares positivos de demencia, ya que más de un tercio de los pacientes con EA tienen uno o más familiares afectados de primer grado. | [Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916302150) |
| 2 | Apo-Eε4 allele in conjunction with Aβ42 and tau in CSF: Biomarker for Alzheimer's disease | **Factores de riesgo para el Alzheimer**  Otros factores de riesgo que pueden estar asociados con el desarrollo de la EA incluyen traumatismo craneal grave, bajo nivel de educación, género femenino, depresión previa y factores vasculares. | [(PDF) Apo-Eε4 allele in conjunction with Aβ42 and tau in CSF: Biomarker for Alzheimer's disease (researchgate.net)](https://www.researchgate.net/publication/49744106_Apo-Ee4_allele_in_conjunction_with_Ab42_and_tau_in_CSF_Biomarker_for_Alzheimer's_disease) |
| 3 | Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease | **Causas del Alzheimer**   1. Una mutación puntual en el gen APP, provoca la sustitución de Val a Ile. Se sugiere que algunos casos de EA podrían ser causados por este genotipo. | [Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease | Nature](https://www.nature.com/articles/349704a0) |
| 4 | Candidate Gene for the Chromosome 1 Familial  Alzheimer's Disease Locus | **Causas del Alzheimer**   1. Se propuso el gen STM2 como una de las causas del Alzheimer. Se identificó 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. | [Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7638622/) |
| 5 | Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene | **Causas del Alzheimer**   1. Las presenilinas son proteínas que desempeñan un papel importante en el procesamiento del péptido beta-amiloide, que está implicado en la enfermedad de Alzheimer. Las presenilinas son componentes clave de la γ-secretasa, una enzima involucrada en la producción del péptido beta-amiloide a partir de su precursor, la proteína precursora del amiloide (APP). Las mutaciones en los genes que codifican las presenilinas (PSEN1 y PSEN2) están asociadas con formas hereditarias tempranas de la enfermedad de Alzheimer. | [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](https://www.nature.com/articles/376775a0) |
| 4 | Causative and susceptibility genes for Alzheimer’s disease: a review | **Causas del Alzheimer**   1. El gen de la proteína precursora amiloide (APP), el gen de la presenilina 1 (PSEN1) y el gen de la presenilina 2 (PSEN2). Sin embargo, las mutaciones en estos genes representan menos del 5% del número total de casos de EA. El 95% restante de los pacientes con EA son en su mayoría casos esporádicos de inicio tardío, con una etiología compleja debido a las interacciones entre las condiciones ambientales y las características genéticas del individuo. |  |
| 5 | Molecular links between Alzheimer’s disease and diabetes mellitus | **Causas del Alzheimer**   1. La causa de la EA esporádica sigue siendo desconocida y se han identificado muchos factores de riesgo asociados. Entre estos, la diabetes se erige como un fuerte factor de riesgo para la EA.   **El problema de no determinar curas para el alzheimer**  La falta de un tratamiento eficaz se debe principalmente a la etiología no dilucidada de la enfermedad. | [Molecular links between Alzheimer’s disease and diabetes mellitus - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452213005848?casa_token=MAzWNUkAn5MAAAAA:QCAcUzC-XGtVQgW9WjR9fADB0vp0s4ENxh5oj_z-bCeODdlzkfC_xJYwi5Z02ILbhVDLqLh22gY) |
| 6 | Regulation of β-site APP-cleaving enzyme 1 gene expression and its role in Alzheimer’s Disease | **¿Cuáles son los productos producidos por el Alzheimer?**   1. Las placas amiloides que consisten básicamente en la proteína B amiloide agregada (AB), que se deriva de la escición secuencia de APP (proteína precursora de la B-amiloide). | [Regulación de la expresión génica de la enzima 1 de escisión de APP‐site β‐site y su papel en la enfermedad de Alzheimer - Sun - 2012 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2011.07515.x) |
| 7 | Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction | **¿Cuáles son los productos producidos por el Alzheimer?**   1. Tau es un grupo de proteínas asociadas a microtúbulos neuronales que se forman por empalme alternativo del ARNm y se acumulan en ovillos neurofibrilares en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer. | [Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction | Journal of Cell Science | The Company of Biologists](https://journals.biologists.com/jcs/article/117/24/5721/27984/Tau-phosphorylation-in-neuronal-cell-function-and) |

**RELACIÓN ALZHEIMER Y DIABETES MELLITUS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums | **Costos alzheimer y diabetes mellitus**  son algunas de las condiciones más comunes, costosas y discapacitantes en el mundo industrializado.  **Insulina**  La insulina humana es una hormona peptídica de 51 aminoácidos producida por las células β del páncreas.  **Rol de la insulina**  Su papel más conocido es mantener la glucosa plasmática dentro de un rango fisiológico promoviendo la captación de glucosa (especialmente por el músculo esquelético) e inhibiendo la producción y liberación de glucosa por el hígado.  **Diabetes tipo 2**  la T2DM resulta de una falla de las células β para producir suficiente insulina para superar la resistencia sistémica a la insulina, generalmente asociada con obesidad, inactividad y envejecimiento. | [Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377010/) |
| 2 | Is Type II Diabetes Associated With an Increased Risk of Cognitive Dysfunction?: A critical review of published studies | **Relación Diabetes-Alzheimer**   1. Una búsqueda detallada de la literatura ha identificado 19 estudios controlados en los que se ha examinado la función cognitiva en la diabetes tipo II. Trece estudios demostraron que los individuos diabéticos tuvieron un desempeño más pobre en al menos un aspecto de la función cognitiva. La capacidad cognitiva más comúnmente afectada fue la memoria verbal. Estos hallazgos son consistentes con la asociación de la diabetes tipo II con un mayor riesgo de disfunción cognitiva. Sin embargo, las diferencias generalizadas en la metodología entre los estudios deben llevar a una interpretación cautelosa de sus conclusiones. | [Is Type II Diabetes Associated With an Increased Risk of Cognitive Dysfunction?: A critical review of published studies | Diabetes Care | American Diabetes Association (diabetesjournals.org)](https://diabetesjournals.org/care/article/20/3/438/22203/Is-Type-II-Diabetes-Associated-With-an-Increased) |
| 3 | The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance: A meta-analysis | **Relación Diabetes-Alzheimer**   1. En los pacientes con diabetes tipo 1, la disfunción cognitiva se caracteriza por una disminución de la velocidad mental y una disminución de la flexibilidad mental, mientras que el aprendizaje y la memoria se conservan. | [The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance | Diabetes Care | American Diabetes Association (diabetesjournals.org)](https://diabetesjournals.org/care/article/28/3/726/27794/The-Effects-of-Type-1-Diabetes-on-Cognitive) |
| 4 | Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies | **Relación Diabetes-Alzheimer**   1. 25 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los individuos con diabetes tuvieron un cambio de 1.2 a 1.5 veces mayor a lo largo del tiempo en las medidas de la función cognitiva que los que no tenían diabetes. Cuando se evaluó mediante las pruebas Mini-Mental State Exam y Digit Symbol Span, un diagnóstico de diabetes aumentó las probabilidades de deterioro cognitivo 1,2 veces (IC del 95%: 1,05-1,4) y 1,7 veces (IC del 95%: 1,3-2,3) | [Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies | Diabetologia (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-0023-4) |
| 5 | Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review | **Relación Diabetes-Alzheimer**   1. Identificamos 14 estudios longitudinales poblacionales elegibles de calidad metodológica variable. La incidencia de "cualquier demencia" fue mayor en los individuos con diabetes que en los sin diabetes en siete de cada diez estudios que informaron este resultado agregado. Este alto riesgo incluyó tanto la enfermedad de Alzheimer como la demencia vascular. | [Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review - The Lancet Neurology](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS1474-4422(05)70284-2/abstract) |
| 6 | Risk of Incident Alzheimer's Disease in Diabetic Patients: A Systematic Review of Prospective Trials | **Relación Diabetes-Alzheimer**   1. Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en estudios prospectivos que examinaron el riesgo de enfermedad de Alzheimer incidente en pacientes diabéticos. Catorce estudios en once poblaciones diferentes cumplieron con los criterios de ingreso. Todos los estudios informaron cocientes de riesgos mayores de uno (mediana 1,59, rango 1,15–2,7). En cuatro estudios, este exceso de riesgo fue estadísticamente significativo (mediana 1,73, rango 1,59–1,9); En siete estudios, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% fue inferior a 1,0 | [Risk of Incident Alzheimer's Disease in Diabetic Patients: A Systematic Review of Prospective Trials - IOS Press](https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad01011) |
| 9 | Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease | La prevalencia de diabetes y alteración de la glucosa en ayunas (IFG) es mayor en el grupo con EA que en el que no lo es, ya que el 81% de los pacientes con EA presentan IFG (concentración de glucosa en ayunas de 110 a 125 mg/dL) o diabetes (concentración de glucosa en ayunas ⩾ 126 mg/dL) | [Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease | Diabetes | American Diabetes Association (diabetesjournals.org)](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/53/2/474/11453/Increased-Risk-of-Type-2-Diabetes-in-Alzheimer) |
| 10 | An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde" | Este artículo es el primero acerca de la enfermedad de Alzheimer. | [An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde" - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8713166/) |

**POSIBLES MECANISMOS DE ESTA ASOCIACIÓN**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review | **Generación de productos similares**  La generación de péptidos amiloides y la agregación de proteínas anormalmente plegadas es una característica patológica compartida en la diabetes y la EA | [Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442205702842) |
| 2 | Insulin and insulin-like growth factors in the CNS | **Presencia de insulina en el SNC**  Se ha reportado que la insulina, el receptor de insulina y sus sustratos están presentes en todo el sistema nervioso central.  **Insulina en el SNC**  comenzaron a surgir indicios de que la insulina puede tener funciones fisiológicas en el SNC en la década de 1960, y desde entonces se ha acumulado una impresionante cantidad de literatura sobre la insulina en el SNC. | [Insulin and insulin-like growth factors in the CNS: Trends in Neurosciences (cell.com)](https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/0166-2236(88)90155-5) |
| 3 | Role of insulin and insulin receptor in learning and memory | **Roles de la insulina en el aprendizaje y memoria**  La evidencia acumulada ha demostrado que la insulina/RI juega un papel importante en el aprendizaje asociativo, como sugieren los resultados de estudios tanto interventivos como correlativos. En la demencia de Alzheimer se observan niveles y actividades anormales de insulina/IR, mientras que la administración de insulina mejora significativamente el rendimiento cognitivo de estos pacientes. | [Role of insulin and insulin receptor in learning and memory - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720701004555) |
| 4 | Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment | **Tratamiento de insulina en ratas.**  En este estudio, a ratas diabéticas se les proporcionó insulina con el objetivo de determinar si los déficits de aprendizaje podrían revertirse. Después de proporcionar insulina por 10 semanas, tanto el aprendizaje del laberinto acuático como la LTP del hipocampo se vieron afectados en ratas diabéticas | [Aprendizaje del laberinto acuático y plasticidad sináptica del hipocampo en ratas diabéticas con estreptozotocina: efectos del tratamiento con insulina - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899398005101) |
| 5 | Role of Insulin Signaling in the Interaction Between Alzheimer Disease and Diabetes Mellitus: A Missing Link to Therapeutic Potential | **Mecanismos que explican el aumento de Alzheimer con la diabetes**   1. Mientras que los estudios neuropatológicos en humanos sugieren que la DM no aumenta la acumulación de Aβ en el cerebro (un sello distintivo importante de la EA), los trabajos anteriores en modelos animales muestran que la Aβ sí se acumula. 2. Estudios recientes que utilizan el cerebro humano indican que la señalización de la insulina se ve afectada en el cerebro. | [Role of Insulin Signaling in the Interaction Between Alzheimer Di...: Ingenta Connect](https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cas/2011/00000004/00000002/art00004) |
| 6 | Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? | **Reducción del nivel de insulina en cerebros con Alzheimer**  Se ha encontrado que los niveles de ARNm correspondientes a la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y sus receptores están reducidos en los cerebros postmortem de EA en comparación con los controles. | [Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? - IOS Press](https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad00400) |
| 7 | Memory improvement following induced hyperinsulinemia in alzheimer's disease | **Tratamiento de insulina a humanos**  el tratamiento con insulina intravenosa e intranasal sin cambiar el nivel de glucosa plasmática en ayunas mejoró el rendimiento de la memoria en pacientes con EA | [Memory improvement following induced hyperinsulinemia in alzheimer's disease - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0197458095020020) |
| 8 | The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease | **Inflamación**  La inflamación juega un papel clave en la resistencia a la insulina. | [The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease | Nature Medicine](https://www.nature.com/articles/nm.2627) |
| 9 | Type 2 diabetes as an inflammatory disease | **Relación de la diabetes con la inflamación**  La diabetes tipo 2 se ha propuesto como una enfermedad autoinflamatoria. | [Type 2 diabetes as an inflammatory disease | Nature Reviews Immunology](https://www.nature.com/articles/nri2925) |
| 10 | NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X | **Conclusión de un estudio que relaciona la diabetes con la inflamación**  Se determinó en este estudio que los pacientes con T2D tienen niveles de citosinas y quimiocinas, los cuales están relacionadas con la respuesta inflamatoria. | [NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X | Diabetologia (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s001250050822?utm_source=getftr&utm_medium=getftr&utm_campaign=getftr_pilot) |
| 11 | Inflammation and Alzheimer’s disease | **Relación entre la inflamación y el alzheimer**  Sugieren fuertemente que la inflamación de la EA contribuye significativamente a la patogénesis de la EA | [Inflammation and Alzheimer’s disease - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019745800000124X) |
| 12 | Oxidative stress: oxidants and antioxidants | **Estrés oxidativo**  El estrés oxidativo se produce cuando la cantidad de radicales libres producidos durante la actividad metabólica supera la capacidad antioxidante de la célula, lo que provoca un ataque a las proteínas, nucleótidos, lípidos y sus actividades biológicas dañadas, lo que podría conducir a la muerte celular | [Oxidative stress: oxidants and antioxidants - Sies - 1997 - Experimental Physiology - Wiley Online Library](https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/expphysiol.1997.sp004024) |
| 13 | Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy | **Daño oxidativo en DM**  La hiperglucemia puede conducir a una producción excesiva de radicales libres. | [Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy | Endocrine Reviews | Oxford Academic (oup.com)](https://academic.oup.com/edrv/article/25/4/612/2355264) |
| 13 | Widespread Peroxynitrite-Mediated Damage in Alzheimer’s Disease | **Daño oxidative por Alzheimer**  Por otro lado, el aumento del daño oxidativo también está bien documentado en la EA | [Widespread Peroxynitrite-Mediated Damage in Alzheimer’s Disease | Journal of Neuroscience (jneurosci.org)](https://www.jneurosci.org/content/17/8/2653.short) |
| 14 | Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy | **Función de la alipoproteína**  La apolipoproteína E (ApoE) es un regulador crucial del metabolismo del colesterol en el cerebro. Sirve como transportador de colesterol en el cerebro y media la absorción de partículas de lipoproteínas a través de receptores relacionados | [Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy | Nature Reviews Neuroscience](https://www.nature.com/articles/nrn2620) |
| 15 | Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy | **La alipoproteína más pegrilosa**  La apolipoproteína E4 (APOE4) es el factor de riesgo más fuerte para la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica de inicio tardío, que representa la gran mayoría de los casos de EA. | [Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy | Nature Reviews Neuroscience](https://www.nature.com/articles/nrn2620) |
| 16 | Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study | **Relación entre Alzheimer y diabetes**  Se sugirió que la diabetes exacerba el riesgo de EA asociado con ApoE-ε4, ya que los pacientes con diabetes que portan el alelo ApoE-ε4 tienen el doble de probabilidades de desarrollar EA que los portadores de ApoE-ε4 no diabéticos | [Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies | Diabetes | American Diabetes Association (diabetesjournals.org)](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/51/4/1256/34635/Type-2-Diabetes-APOE-Gene-and-the-Risk-for) |
| 17 | Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes | **Insulina, Diabetes y Alzheimer**  Liu et al. (2011) encontraron que los niveles y la actividad de varios componentes de la vía de la insulina - fosfoinosítido 3 quinasa (PI3K) - quinasa serina/treonina AKT disminuyeron en casos de EA y DM2, y la disminución en esta vía es más grave en casos de asociación EA-DM2 que en DM2 o EA solos. | [Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598254/) |

**EXPLORACIÓN DE LA RELACIÓN ALZHEIMER DIABETES MEDIANTE IPP**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Modeling cellular machinery through biological network comparison | **Otros métodos para determiner relaciones entre diabetes y alzheimer**  El uso de herramientas de biología de sistemas como predicciones de interacciones proteína-proteína (IPP) podría proporcionar información valiosa sobre procesos biológicos compartidos entre diferentes enfermedades | [Modeling cellular machinery through biological network comparison | Nature Biotechnology](https://www.nature.com/articles/nbt1196) |
| 2 | Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s Disease | **Exploración de las relaciones de Alzheimer y diabetes**  Este enfoque se ha utilizado para estudiar la asociación EA y DM2 (Mittal, Mani y Katare, 2016). En este estudio se identificaron alteraciones compartidas en mecanismos celulares y moleculares como el desarrollo de las células beta, la regulación negativa de la vía de señalización PI3K/AKT, la degradación del β-amiloide y la insulina. | [Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s Disease | Scientific Reports (nature.com)](https://www.nature.com/articles/srep25589) |

**Receptor de estrógenos**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Estrogen receptor alpha gene variants are associated with Alzheimer's disease | **Diabetes**  La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que comienza con un déficit leve de memoria y deterioro cognitivo que, en última instancia, conduce a una demencia grave en unos pocos años.  **Síntomas del EA**  Está bien establecido que los síntomas de la EA se deben a una grave alteración de la transmisión sináptica en el cerebro como consecuencia de una pérdida progresiva de células neuronales en el sistema nervioso central (SNC).  **EA de inicio tardío**  Se considera una enfermedad de rasgo complejo en la que múltiples factores genéticos y no genéticos deben trabajar juntos para producir el fenotipo clínico.  **Gen ESR1**  El gen ESR1 codifica para el receptor de estrógeno alfa, 1 de los 2 subtipos de receptores de estrógeno.  **Polimorfismos estudiados**   1. El polimorfismo rs2234693 (PvuII). 2. rs3844508. | [Las variantes del gen alfa del receptor de estrógeno están asociadas con la enfermedad de Alzheimer - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458010002812) |
| 2 | Apolipoprotein E is a prime suspect, not just an accomplice, in Alzheimer’s disease | **Relaciones de la alipoproteínaE (ApoE) con Alzheimer**  Ya está comprobado que uno de los causantes del Late onset AD (LOAD) es el genotipo ApoE.   1. Los dos signos patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer, las placas y los ovillos, son ambos inmunorreactivos para epítopos de apoE. 2. El genotipo de apoE modifica el riesgo de enfermedad y la extensión de la patología. 3. El genotipo de apoE también modifica el riesgo de otras enfermedades neurológicas donde no ocurre la deposición de amiloide. | [Apolipoprotein E is a prime suspect, not just an accomplice, in Alzheimer’s disease | Journal of Molecular Neuroscience (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1385/JMN:23:3:181) |
| 3 | Brain estrogen deficiency accelerates Aβ plaque formation in an Alzheimer's disease animal model | **Las mujeres tienen más probabilidad de sufrir Alzheimer que los hombres**  Se ha encontrado que las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir Alzheimer que los hombres, pero esta relación no es clara (en este artículo).  **Relación entre el receptor de estrógenos y la aceleración de la formación de placas de Alzheimer**  En este estudió se encontró que había una disminución de estrógeno en cerebros de mujeres con EA en comparación con sujetos de control.  **¿Qué hicieron y qué determinaron?**  Se crearon ratones APP23 deficientes en estrógeno. Se compararon estos con un grupo control, exhibieron una reducción significativa del estrógeno cerebral. Además, mostraron un aumento de la deposición de péptido amiloide.  **Conclusiones**  Indican que la depleción de estrógeno en el cerebro puede ser un factor de riesgo significativo para desarrollar neuropatología de la EA. | [Brain estrogen deficiency accelerates Aβ plaque formation in an Alzheimer's disease animal model | PNAS](https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0505203102) |
| 4 | [Estrogen receptor 1 polymorphisms and risk of cognitive impairment in older women - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322301012896) | **Riesgo de desarrollar enfermedades cognitivas en polimorfismos del ESR1**  Los polimorfismos ESR1, PvuII (P o p) y XbaI (X o x), se codificaron de manera que la letra mayúscula signifique la ausencia del sitio de restricción. Los polimorfismos del receptor de estrógeno 1 se asocian con el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Se observó que un mayor número de mujeres que desarrollaron deterioro cognitivo tenían el alelo "p" o el alelo "x" en comparación con aquellas que no desarrollaron deterioro. | [Estrogen receptor 1 polymorphisms and risk of cognitive impairment in older women - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322301012896) |
| 5 | Estrogen receptors and human disease | **Uso del tamoxifeno**  El tamoxifeno, aunque es un agonista del RE en los huesos y el útero, es un antagonista en la mama y ha sido una terapia endocrina adyuvante segura y eficaz para el cáncer de mama durante casi 20 años.  **Raloxifen**  El raloxifeno es similar al tamoxifeno en su perfil de agonistas/antagonistas específicos de tejidos, pero exhibe una mayor actividad agonista en el hueso y menos en el útero (4), de ahí su uso para la prevención de la osteoporosis (ver "RE y osteoporosis", a continuación).  **Enfermedades del receptor de estrógenos**  El estrógeno también esté implicado en el desarrollo o la progresión de numerosas enfermedades, que incluyen, entre otras, varios tipos de cáncer (mama, ovario, colorrectal, próstata, endometrio), osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, lupus eritematoso, endometriosis y obesidad.  **Random forest**  El algoritmo de RF maneja los problemas de clasificación mediante la construcción de un conjunto de árboles de decisión (en el trabajo actual 501), y utiliza el consenso (los votos mayoritarios) de todos los árboles para tomar la decisión final. En la fase de entrenamiento, el cultivo de cada árbol utiliza una muestra aleatoria de dos tercios de los productos químicos del conjunto de datos (muestra de arranque).  **¿Qué hicieron en este artículo?**  se utilizó un enfoque de aprendizaje automático para investigar las relaciones entre la actividad del receptor de estrógeno (RE) y la estructura química para identificar las sustancias químicas que pueden interactuar con el RE. Con este fin, se utilizaron los datos consolidados de los ensayos in vitro de los proyectos ToxCast/Tox21 para desarrollar modelos de clasificación de bosques aleatorios para la unión a RE, los agonistas y los antagonistas. La precisión de la predicción de la clasificación general alcanza hasta el 82%, dependiendo de si el modelo predijo agonistas, antagonistas o compuestos que se unen al sitio activo. | [JCI - Los receptores de estrógeno y las enfermedades humanas](https://www.jci.org/articles/view/27987) |

**Inhibidores del receptor de estrógenos**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Tamoxifen | **¿Para qué sirve el Tamoxifen?**  la evidencia indica que las pacientes con tumores con receptores de estrógeno positivos tienen más probabilidades de beneficiarse del tamoxifeno.  **Indicaciones**  El tamoxifeno es un medicamento modulador selectivo de los receptores de estrógeno.  **Historia**  El fármaco se sintetizó por primera vez en 1962 e inicialmente pretendía ser un fármaco anticonceptivo, pero aunque fracasó para esa indicación, se ha convertido en un medicamento anticancerígeno muy exitoso. | [Tamoxifeno - StatPearls - Estantería NCBI (nih.gov)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532905/) |
| 2 | Inhibition of human breast cancer cell proliferation with estradiol metabolites is as effective as with tamoxifen | **Líneas celulares importantes del receptor de estrógenos**  Positiva: MCF-7  Negativa: MDA-MB 231  **Valor de IC50 del hidroxitamoxifeno**  27 uM en MCF-7.  18 uM en MDA-MB 231 | [Inhibition of human breast cancer cell proliferation with estradiol metabolites is as effective as with tamoxifen - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156405/) |
| 3 | Growth inhibition of estrogen receptor-positive and aromatase-positive human breast cancer cells in monolayer and spheroid cultures by letrozole, anastrozole, and tamoxifen | **Líneas celulares de cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo**  MCF-7aro y T-47Daro  **Valor de IC50 de inhibidores de la aromatasa**  Letrozol: 50 a 100 nM.  Anastrozol: No se logró la inhibición entre 100 a 500 nM.  Tamoxifeno: 1000 nM. | [Growth inhibition of estrogen receptor-positive and aromatase-positive human breast cancer cells in monolayer and spheroid cultures by letrozole, anastrozole, and tamoxifen - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16263272/) |
| 4 | Fulvestrant | **Valor de IC50 del fulvestrant**  9.4 nM  **Precio**  $42 USD / 10 mg | [Fulvestrant | Autophagy | Estrogen Receptor/ERR | Apoptosis | Estrogen/progestogen Receptor | TargetMol](https://www.targetmol.com/compound/Fulvestrant) |
| 5 | 4-Hydroxytamoxifen | **Precio**  $64 USD / 5 mg  IC50: 3.3 nM | [4-Hydroxytamoxifen | Estrogen/progestogen Receptor | Estrogen Receptor/ERR | TargetMol](https://www.targetmol.com/compound/%28Z%29-4-hydroxy%20Tamoxifen) |
| 6 | Raloxifene HCl | **Precio**  $50 USD / mg  IC50: 2.9 – 5.7 nM | [APExBIO - Raloxifene HCl|Estrogen receptor (ER)|CAS# 82640-04-8 (apexbt.com)](https://www.apexbt.com/raloxifene-hcl.html) |
| 7 | A New Small Molecule Inhibitor of Estrogen Receptor Binding to Estrogen Response Elements Blocks Estrogen-dependent Growth of Cancer Cells\* | **Receptor de estrógenos a**  Juega un rol importante en el cáncer humano.  **¿Cómo actúan los inhibidores?**  Se unen a donde se une el estrógeno e impiden que el cáncer se alimente de estrógeno.  **Molécula que encontraron**  teofilina, 8-[(benciltio)metil]-(7CI,8CI) TPBM, inhibio a Eralfa con IC50 de 3 uM. | En la computadora |

**ESTUDIOS DE MULTIBLANCO GENERALES CON ALZHEIMER**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Multi-Targets: An Unconventional Drug Development Strategy for Alzheimer’s Disease | **¿Cuándo es factible el enfoque de una sola diana?**  es preferible o ideal para enfermedades con causas etiológicas únicas o con un mecanismo de enfermedad claramente dominante, como la focalización de los patógenos para las enfermedades infecciosas y el tratamiento de reemplazo hormonal para una deficiencia hormonal específica. En el caso de trastornos complejos, como la EA, es evidente que es necesaria la intervención en más de un factor/vía.  **Enfoque con farmacóforos**  Esto puede lograrse mediante la hibridación molecular de diferentes fracciones de farmacoforos a partir de moléculas bioactivas ya identificadas. Cada farmacóforo del nuevo fármaco híbrido puede conservar la capacidad de interactuar con sus sitios específicos en las dianas y así generar múltiples respuestas farmacológicas específicas. Este enfoque puede eliminar la necesidad de administrar simultáneamente múltiples fármacos con grados potencialmente diferentes de biodisponibilidad, farmacocinética y metabolismo.  **Terapia coctel**  Desarrollar una terapia combinada de "cóctel" con múltiples fármacos que se dirijan a distintas vías mecanicistas de la EA. Este enfoque para la estrategia de desarrollo de fármacos multidiana para la EA es el uso de la terapia de cóctel en los ensayos clínicos de la EA. Aunque los fármacos de una sola diana, si se utilizan individualmente, pueden no ser eficaces contra la EA porque inhiben solo una de las varias vías de la enfermedad implicadas en un caso individual de EA, los tratamientos simultáneos con más de un fármaco dirigido a distintos insultos/mecanismos podrían tener una eficacia significativa, de acuerdo con la hipótesis multifactorial de la EA.  **Reutilización de fármacos**  El enfoque de reutilización no solo es muy atractivo, sino que también cuenta con el apoyo de muchos investigadores que buscan un enfoque no convencional para el desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer, así como de los NIH.  **Apoyo a la idea multidiana**  Es posible que no tenga éxito simplemente cambiar el objetivo de β amiloide a tau o a cualquier otro objetivo único. | [Multi-Targets: Una estrategia de desarrollo de fármacos no convencionales para la enfermedad de Alzheimer - PMC (nih.gov)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8864545/) |
| 2 | Multifactorial Hypothesis and Multi-Targets for Alzheimer's Disease | **El problema del desarrollo de una sola diana**  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. | [Multifactorial Hypothesis and Multi-Targets for Alzheimer's Disease - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562523/) |
| 3 | A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease | **Una prueba de fármacos de una sola diana**  En este estudio, se 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. | [A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease - IOS Press](https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad141959) |
| 4 | Exploring the Multi–Target Neuroprotective Chemical Space of Benzofuran Scaffolds: A New Strategy in Drug Development for Alzheimer’s Disease | **Diseño racional de fármacos en EA**  Debido a la complejidad y a los múltiples mecanismos que intervienen en la progresión de la EA, el desarrollo de fármacos por diseño racional es extremadamente difícil.  **Benzofuranos**  Los benzofuranos son heterociclos privilegiados que contienen oxígeno y que tienen un fuerte comportamiento neuroprotector, inhibiendo varios de los eventos importantes involucrados en el proceso de la EA. | [Frontiers | Exploring the Multi–Target Neuroprotective Chemical Space of Benzofuran Scaffolds: A New Strategy in Drug Development for Alzheimer’s Disease (frontiersin.org)](https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01679/full) |
| 5 | The Chemical Space Project | **Espacio químico**  Este es el espacio químico, que es un concepto importante en quimioinformática, y se refiere al conjunto de todas las pequeñas moléculas orgánicas de origen natural o sintético | [The Chemical Space Project | Accounts of Chemical Research (acs.org)](https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ar500432k) |
| 6 | A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer’s dementia | **GV-971**  En este estudio se realizó un análisis para el GV-971 sobre 818 participantes, 408 con el fármaco y 410 con placebo. Se demostró significativamente que desde el inicio este era mejor. GV-971 demostró una eficacia significativa en la mejora de la cognición con una mejora sostenida en todos los períodos de observación de un ensayo de 36 semanas. GV-971 fue seguro y bien tolerado. | [A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer’s dementia | Alzheimer's Research & Therapy (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-021-00795-7) |
| 7 | Multi-Target Drug Candidates for Multifactorial Alzheimer’s Disease: AChE and NMDAR as Molecular Targets | **Tipos de medicamentos aprobados por la FDA**  La FDA ha aprobado dos tipos: los inhibidores de la colinesterasa (ChEI) y los antagonistas del receptor del ácido N-metil-d-aspártico (NMDAR).  **¿Cuáles son estos medicamentos?**  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. | [Candidatos a fármacos multidiana para la enfermedad de Alzheimer multifactorial: AChE y NMDAR como dianas moleculares | Neurobiología Molecular (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-020-02116-9) |
|  |  |  |  |

**DISEÑO DE FÁRMACOS MULTIBLANCO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Divergent Polypharmacology-Driven Cellular Activity of Structurally Similar Multi-Kinase Inhibitors through Cumulative Effects on Individual Targets | **Aplicación al cancer**  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. | [Divergent Polypharmacology-Driven Cellular Activity of Structurally Similar Multi-Kinase Inhibitors through Cumulative Effects on Individual Targets: Cell Chemical Biology](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456(19)30204-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2451945619302041%3Fshowall%3Dtrue) |
| 2 | Chapter 27 - Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemists | **Fármaco multidiana**  Los fármacos multidiana pueden definirse como entidades químicas que combinan los farmacóforos de dos o más dianas con diferentes mecanismos de acción en una sola molécula, capaces de interactuar simultáneamente con dos o más dianas moleculares | [Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemists - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123741943000275) |
| 3 | In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives | **Polifarmacología**  consiste en el tratamiento de enfermedades complejas mediante la modulación de múltiples dianas con uno o más fármacos | [In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644615004596?casa_token=25nr1snJ3vEAAAAA:JrdEfj1I3Azg2w1UB0dhMJBkZviEptGlboacGBLBDfxqqm9SuqXNJmY94HIFgxVDuaBT9s6BpfU) |
| 4 | Predicting Targeted Polypharmacology for Drug Repositioning and Multi  Target Drug Discovery | **Método basado en la estructura más ampliamente usado**  El método basado en la estructura más ampliamente utilizado es el método de acoplamiento molecular que predice la unión ligando-proteína mediante el acoplamiento geométrico de moléculas a un sitio de destino preseleccionado, seguido de la optimización de la configuración de unión y la puntuación.  **Desventaja del molecular docking multiblanco**  En algunos casos puede tener una capacidad limitada debido a la flexibilidad estructural del objetivo y a características químicas específicas de la unión del fármaco. | [Predicting targeted polypharmacology for drug repositioning and multi- target drug discovery - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23410165/) |
| 5 | Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule | **1. Docking inverso**  El acoplamiento inverso, también conocido como "docking inverso" o "inverse docking" en inglés, es un enfoque en el diseño de fármacos que implica predecir posibles blancos moleculares para un compuesto específico en lugar de predecir cómo se unirá un ligando a un blanco conocido, que es el enfoque tradicional del acoplamiento molecular. | [Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276090/) |
| 6 | The Mycobacterium tuberculosis Drugome and Its  The Mycobacterium tuberculosis Drugome and Its  Polypharmacological Implications | **2. Análisis de los ligandos**  consiste en predecir objetivos adicionales de medicamentos existentes mediante análisis comparativo de las características estructurales del sitio de unión del objetivo del medicamento en comparación con las de otros objetivos, lo que se ha utilizado para predecir actividades polifarmacológicas de medicamentos existentes contra Mycobacterium tuberculosis | [viewcontent.cgi (cuny.edu)](https://academicworks.cuny.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1536&context=hc_pubs) |
| 7 | PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach | **3. Modelos de farmacóforos basados en receptores establecidos**  describen la disposición espacial de características esenciales para que una molécula interactúe con un objetivo específico | [PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach | Nucleic Acids Research | Oxford Academic (oup.com)](https://academic.oup.com/nar/article/38/suppl_2/W609/1095921) |
| 8 | Unify QSAR approach to antimicrobials. Part 1: Predicting antifungal activity against different species | **Desventaja de los métodos de QSAR**  Está limitado por la cantidad inadecuada de datos de los múltiples objetivos para algunos de los objetivos o especies. | [Unify QSAR approach to antimicrobials. Part 1: Predicting antifungal activity against different species - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096808960600383X) |
| 9 | Multi-target-based polypharmacology prediction (mTPP): An approach using virtual screening and machine learning for multi-target drug discovery | **Método de predicción polifarmacológica de múltiples objetivos (mTTP)**  Es un modelo computacional en el que se emplea el cribado virtual y el aprendizaje automático para el descubrimiento multiobjetivo. Se entrenan los modelos con los resultados multi-diana.  **Ventajas**  En comparación, el modelo basado en el algoritmo GBR tiene una mayor precisión y es adecuado para una predicción polifarmacológica basada en múltiples objetivos. | [Multi-target-based polypharmacology prediction (mTPP): An approach using virtual screening and machine learning for multi-target drug discovery - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279722004446?casa_token=zwYLA2FkpZAAAAAA:9B5ZNVuVMBSvYKHbiv1nfAceuCfdyozzkFWaYnbOEUnd4dbS4JnSEzaq3n7XYz7UjlbI_6pP9f0#bib24) |

**Articulos sobre Machine learning multidiana con EA y aunque sea sin Machine learning**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Multi-target QSAR modeling for the identification of novel inhibitors against Alzheimer's disease | **¿Qué hicieron en el artículo? (Multidiana)**  desarrollo de 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. | [Multi-target QSAR modeling for the identification of novel inhibitors against Alzheimer's disease - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169743922002453#appsec1) |
| 2 | Machine learning models for predicting the activity of AChE and BACE1 dual inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease | **¿Qué se hizo en este artículo? (multidiana)**  el 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. Se 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. | [Machine learning models for predicting the activity of AChE and BACE1 dual inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease | Molecular Diversity (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-021-10282-8) |
| 3 | Exploring Plausible Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease using Multi-omics Approach, Machine Learning and Docking | **¿En qué se enfocan actualmente los estudios de diseño de fármacos para EA?**  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 | [Exploring Plausible Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease u...: Ingenta Connect](https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ctmc/2022/00000022/00000022/art00006) |
| 4 | Recognizing novel drugs against Keap1 in Alzheimer’s disease using machine learning grounded computational studies | **¿Qué se hizo en este artículo? (Una sola diana)**  En este artículo se hizo 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. | [Frontiers | Recognizing novel drugs against Keap1 in Alzheimer’s disease using machine learning grounded computational studies (frontiersin.org)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2022.1036552/full) |
| 5 | Development of Predictive Models for Identifying Potential S100A9 Inhibitors Based on Machine Learning Methods | **¿Qué hicieron en este artículo? (Una sola diana)**  Desarrollaron 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. | [Frontiers | Development of Predictive Models for Identifying Potential S100A9 Inhibitors Based on Machine Learning Methods (frontiersin.org)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2019.00779/full#B11) |
| 6 | Neural Network Modeling of AChE Inhibition by New Carbazole-Bearing Oxazolones | **¿Qué hicieron en este artículo? (Una sola diana)**  Se 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 | [Neural Network Modeling of AChE Inhibition by New Carbazole-Bearing Oxazolones | Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s12539-017-0245-4) |
| 7 | Discovery of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease through systematic prediction of chemical-protein interactions | **El problema de las interacciones proteína-proteína**  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.  **¿Qué hicieron en este artículo? (Una sola diana)**  En este artículo 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. | [Discovery of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease through systematic prediction of chemical-protein interactions - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531792/) |
| 8 | Development of Activity Rules and Chemical Fragment Design for In Silico Discovery of AChE and BACE1 Dual Inhibitors against Alzheimer’s Disease | **¿Qué hicieron en este artículo? (multidiana)**  En este artículo 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. | [Molecules | Free Full-Text | Development of Activity Rules and Chemical Fragment Design for In Silico Discovery of AChE and BACE1 Dual Inhibitors against Alzheimer&rsquo;s Disease (mdpi.com)](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/8/3588) |
| 9 | How Is Alzheimer's Disease Treated? | **Medicamentos para el EA+**  **Para la acetilcolinaesterasa**  La galantamina, la rivastigmina y el donepezilo son inhibidores de la colinesterasa que se recetan para los síntomas leves a moderados de la enfermedad de Alzheimer. Estos medicamentos pueden ayudar a reducir o controlar algunos síntomas cognitivos y conductuales. Los inhibidores de la colinesterasa previenen la descomposición de la acetilcolina, una sustancia química del cerebro que se cree que es importante para la memoria y el pensamiento.  **Para la beta-amiloide**  El lecanemab es una inmunoterapia aprobada por la FDA para tratar la enfermedad de Alzheimer temprana. Se dirige a la proteína beta-amiloide para ayudar a reducir las placas amiloides, uno de los cambios cerebrales característicos de la enfermedad de Alzheimer. | [How Is Alzheimer's Disease Treated? | National Institute on Aging (nih.gov)](https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated) |
| 10 | Development of Dual Inhibitors against Alzheimer’s Disease Using Fragment-Based QSAR and Molecular Docking | **¿Qué hizo este estudio? (multidiana, No ML)**  Este estudio es un intento de identificar nuevos inhibidores duales dirigidos a las enzimas BACE-1 y AChE. Se 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. | [Development of Dual Inhibitors against Alzheimer’s Disease Using Fragment-Based QSAR and Molecular Docking (hindawi.com)](https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/979606/) |
| 11 | Developing a Multi-target Model to Predict the Activity of Monoamine Oxidase A and B Drugs | **¿Qué hizo este estudio? (multidiana, no ML)**  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. Crearon un QSAR multidiana de análisis discriminante. | [Developing a Multi-target Model to Predict the Activity of Monoamine Oxidase A and B Drugs - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493193/) |
| 12 | AlzhCPI: A knowledge base for predicting chemical-protein interactions towards Alzheimer’s disease | **¿Qué se hizo en este estudio? (multidiana, IPP, ML)**  **IPP**  La identificación experimental de las dianas que interactúan con múltiples proteínas es costosa, requiere mucho tiempo y mano de obra. La predicción de dianas in silico es una alternativa rápida y barata a los enfoques experimentales de identificación de dianas, que podría acelerar el descubrimiento de "ligandos dirigidos a múltiples dianas (MTDL)" contra la EA.  **Lo realizado**  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. | [AlzhCPI: A knowledge base for predicting chemical-protein interactions towards Alzheimer’s disease | PLOS ONE](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178347) |
| 13 | From in silico target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications | **Cuestión central de la predicción de objetivos**  La cuestión central de la predicción de objetivos es identificar las interacciones químico-proteico (CPI) entre los productos químicos y las proteínas. Se utilizan dos métodos computacionales principales para predecir el CPI para un ligando dado, que fueron resumidos por una revisión reciente. Los métodos son el enfoque de predicción de dianas basado en ligandos (LBTP) [11, 12] y el enfoque de predicción de dianas basado en estructuras (SBTP) [13, 14]. | [From in silico target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391911002028?casa_token=FtLJ-QfBpUYAAAAA:VPggVb6EV2Pe5Egjj2-tOzml2nSac3-EO3hC6sEjgGIrbgxehG_2_twmrhTv7-sLYnh48Vx8WJE) |

**Machine learning y sus ventajas**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Machine learning in Alzheimer’s disease drug discovery and target identification | **¿Por qué se emplea PIC50?**  Con el fin de optimizar la actividad biológica, el CI50 valor en rango micromolar (μM) se convirtió en rango molar (M), y su logaritmo (− pIC50) como variable dependiente, es decir, (pIC50 = − logaritmo10IC50)  **Construcción y selección de variables**  La matriz de correlación muestra la distribución de la magnitud y dirección de los datos multivariados y las variables altamente correlacionadas > 0,7 no fueron seleccionadas para evitar su sobreajuste. Además, los descriptores moleculares con valores constantes o cero y los descriptores menos correlacionados con la actividad inhibidora de las enzimas AChE y BACE1 (pIC50) se eliminaron. | [Machine learning in Alzheimer’s disease drug discovery and target identification - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163723003318) |
| 2 | Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions | **Como es que la IA puede mejorar la tasa de éxito**  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. | [Artificial intelligence and machine learning‐aided drug discovery in central nervous system diseases: State‐of‐the‐arts and future directions - Vatansever - 2021 - Medicinal Research Reviews - Wiley Online Library](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.21764) |
| 3 | Machine Learning guided early drug discovery of small molecules | **Aplicaciones de Machine learning supervisado**  El aprendizaje supervisado utiliza datos con etiquetas de clasificación para entrenar modelos, lo que permite la predicción de los resultados de clasificación para nuevos datos de muestra. Se emplea principalmente para tareas de regresión y clasificación, permitiendo la predicción de propiedades farmacocinéticas y toxicidad. | [Machine Learning guided early drug discovery of small molecules - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622001271) |
| 4 | The rcdk and cluster R packages applied to drug candidate selection | **Aplicaciones de Machine learning no supervisado**  el aprendizaje no supervisado aprovecha los datos sin etiquetas de clasificación como entrada sin procesar, con el objetivo de descubrir correlaciones y patrones inherentes dentro de los datos. 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 | [The rcdk and cluster R packages applied to drug candidate selection | Journal of Cheminformatics (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1186/s13321-019-0405-0) |
| 5 | Machine learning in Alzheimer’s disease drug discovery and target identification | **Otra ventaja del Machine learning**  Con la acumulación continua de datos farmacéuticos, la capacidad de la tecnología de IA para procesar datos también está aumentando, y la aplicación del ML en el diseño de fármacos se está generalizando cada vez más, lo que hace avanzar enormemente el descubrimiento y el desarrollo de fármacos. | [Machine learning in Alzheimer’s disease drug discovery and target identification - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163723003318#bib6) |
| 4 | Alzheimer’s disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures | **Tasas de éxito de los fármacos**  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). | [Alzheimer’s disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures | Alzheimer's Research & Therapy (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1186/alzrt269) |
| 5 | A unified drug–target interaction prediction framework based on knowledge graph and recommendation system | **Principal reto del desarrollo de fármacos**  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 | [A unified drug–target interaction prediction framework based on knowledge graph and recommendation system | Nature Communications](https://www.nature.com/articles/s41467-021-27137-3) |

**Cosas útiles para la metodología**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Machine learning models for predicting the activity of AChE and BACE1 dual inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease | **¿Por qué se emplea PIC50?**  Con el fin de optimizar la actividad biológica, el CI50 valor en rango micromolar (μM) se convirtió en rango molar (M), y su logaritmo (− pIC50) como variable dependiente, es decir, (pIC50 = − logaritmo10IC50)  **Construcción y selección de variables**  La matriz de correlación muestra la distribución de la magnitud y dirección de los datos multivariados y las variables altamente correlacionadas > 0,7 no fueron seleccionadas para evitar su sobreajuste. Además, los descriptores moleculares con valores constantes o cero y los descriptores menos correlacionados con la actividad inhibidora de las enzimas AChE y BACE1 (pIC50) se eliminaron. | [Machine learning models for predicting the activity of AChE and BACE1 dual inhibitors for the treatment of Alzheimer’s disease | Molecular Diversity (springer.com)](https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-021-10282-8) |
| 2 | Implementation of the CHARMM Force Field in GROMACS: Analysis of Protein Stability Effects from Correction Maps, Virtual Interaction Sites, and Water Models | **¿Para qué sirve la dinámica molecular?**  estamos utilizando simulaciones de dinámica molecular para proporcionarnos información sobre la estabilidad conformacional | [Implementation of the CHARMM Force Field in GROMACS: Analysis of Protein Stability Effects from Correction Maps, Virtual Interaction Sites, and Water Models - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26617301/) |
| 3 | PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints | **¿Cuántos descriptores calcula PaDel?**  El software calcula 797 descriptores (663 descriptores 1D, 2D y 134 3D) y 10 tipos de huellas dactilares.  **Ventajas de PaDel**  Es gratuito y de código abierto, tiene una interfaz gráfica de usuario e interfaces de línea de comandos, puede funcionar en todas las plataformas principales (Windows, Linux, MacOS), admite más de 90 formatos de archivos moleculares diferentes y es multiproceso. | [PaDEL‐descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints - Yap - 2011 - Journal of Computational Chemistry - Wiley Online Library](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcc.21707) |
| 4 | Handbook of Molecular Descriptors | **¿Qué es un descriptor molecular?**  es el resultado final de un procedimiento lógico y matemático que transforma la información química codificada dentro de una representación simbólica de una molécula en un número útil o el resultado de algún experimento estandarizado | [PaDEL‐descriptor: Un software de código abierto para calcular descriptores moleculares y huellas dactilares - Yap - 2011 - Revista de Química Computacional - Biblioteca en línea Wiley](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcc.21707) |
| 5 | MINIMUM REDUNDANCY FEATURE SELECTION FROM MICROARRAY GENE EXPRESSION DATA | **Selección de características y evitar la redundancia**  para evitar la redundancia, las entidades con baja varianza se eliminaron después de la normalización. Entre las 2.797 características, se eliminaron 724 columnas con varianza cero (Tabla 1) para obtener un conjunto pequeño de características sin reducir el rendimiento de la predicción. En segundo lugar, se clasificó la correlación entre dos variables aleatorias para obtener la matriz de coeficientes Tau-a de Kendall. Las características con una fuerte dependencia (τ > 0.9) se eliminaron para garantizar la máxima disimilitud entre las características (Ding y Peng, 2005). | [MINIMUM REDUNDANCY FEATURE SELECTION FROM MICROARRAY GENE EXPRESSION DATA | Journal of Bioinformatics and Computational Biology (worldscientific.com)](https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/s0219720005001004) |
|  |  |  |  |