

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas

Escuela profesional de Ingeniería Biotecnológica



Interacción de Antraquinonas del Aloe Vera como inhibidores potenciales de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) como alternativa a tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

Tesis presentada por el Bachiller:

Quispe Ppacco, David Jonatán

Para Optar el Título Profesional de:

Ingeniero Biotecnólogo

Asesor:

Barazorda Ccahuana, Haruna Luz

**Arequipa – Perú
2024**

Contenido

Contenido	1
1 Introducción	3
2 Planteamiento de la Investigación	4
2.1 Problemática de la investigación	5
2.2 Pregunta de investigación	5
2.3 Justificación	5
2.4 Alcance	6
2.5 Objetivos	6
2.5.1 General	6
2.5.2 Específicos	6
2.6 Hipótesis	6
2.7 Variables e indicadores	6
2.8 Tipo y Nivel de Investigación	6
3 Antecedentes	7
3.1 Estado del Arte	7
4 Marco Teórico	8
4.1 Diabetes y desafíos actuales	8
4.2 Fundamentos Moleculares y Fisiopatológicos de la Dipeptidil-Peptidasa IV	9

4.3	Estrategias Farmacológicas Contemporáneas	10
4.4	El Aloe Vera como potencial recurso natural	10
4.5	Tecnologías computacionales para simulaciones moleculares	11
4.5.1	Modelado Molecular Avanzado	11
4.6	Tendencias de Investigación Emergentes	12
4.6.1	Desarrollo de objetivos	12
5	Planteamiento Metodológico	14
5.1	Lugar en donde se desarrollará la investigación	14
5.2	Ambientes por utilizar	14
5.3	Materiales	14
5.4	Métodos	14
5.4.1	Primer método	14
5.4.2	Segundo método	14
5.5	Flujograma de actividades	14
6	Cronograma y Presupuesto de la Investigación	15
6.1	Cronograma	16
6.2	Presupuesto	17
	Referencias Bibliográficas	18

Capítulo 1

Introducción



Capítulo 2

Planteamiento de la Investigación

La Diabetes se encuentra entre las diez enfermedades con alta mortalidad en adultos, presentando una prevalencia del 9,3% en el año 2019 y según predicciones se puede esperar un aumento del 0,9% para el año 2030. Esta alarma no es indiferente a la búsqueda de soluciones alternativas para tratar mencionada enfermedad, existen diversos métodos y tratamientos que se han expuesto a la sociedad como son medicamentos asociados a reducir la glucosa en la sangre como los son la metformina que es uno de más usados actualmente. Las investigaciones nos indican que existen otros blancos disponibles como lo es el tratamiento de la DMT2 aumentando la prevalencia de la activación de la vía de señalización dependiente de GLP1, evitando su inhibición por la enzima Dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) mencionada proteína puede inhibirse por diversos fármacos del grupo de las gliptinas, como lo es la Vildagliptina entre otras.

Se ha querido encontrar diversos metabolitos que puedan evitar la interacción farmacéutica o solo reducirla para poder ser reemplazada por algún metabolito proveniente de agentes naturales como lo son las plantas. En esta investigación nos centraremos en el potencial de diversos metabolitos encontrados en el aloe vera para poder ser comparados y encontrar diferencias significativas entre el uso de los agentes farmacológicos y los agentes naturales. viendo las diferencias podremos afirmar si los agentes derivados del aloe vera podrían ser similares, o mejores que los agentes farmacológicos.

2.1 Problemática de la investigación

Según lo encontrado por Rachi et al podemos afirmar que la prevalencia de Diabetes irá en aumento hasta llegar a un nivel de aumento del 0,9-1% de prevalencia en aproximadamente 5 años, es por ello que se requiere de nuevas tecnologías que puedan ayudar al tratamiento o control de mencionada patología. Dentro de la problemática principal como lo es el aumento de la prevalencia de los casos de diabetes a nivel global, esto trae consigo problemas asociados como lo son las neuropatías, daño renal, retinopatías entre otras. Por otro lado se ha observado que la Metformina ha empezado a presentar algunos efectos secundarios en gente adulta como lo son malestares gástricos e intestinales los cuales han forzado a los tratamientos ayudarse del grupo de los fármacos como las gliptinas para poder ayudar a estos cambios siendo la solución la inhibición de la proteína DPP4.

Finalmente el consumo de fármacos seguirá en crecimiento durante este aumento de la prevalencia de Diabetes es por ello que es mejor optar por otras opciones aparte de los fármacos y tratamientos convencionales enfocándonos en la naturaleza, es por ello que haciendo un análisis de posibles inhibidores postulamos al aloe vera como uno de los posibles portadores de metabolitos secundarios que puedan contener compuestos que interaccionen a nivel del intestino y estómago con fundamento a los antecedentes que presenta mencionada planta frente a la diabetes.

2.2 Pregunta de investigación

Dentro del análisis de datos obtenidos de los antecedentes del aloe vera con la diabetes ¿Es posible mencionar que los metabolitos secundarios encontrados en el aloe vera presenten mayor capacidad inhibitoria que los fármacos convencionales que interactúan con la proteína DPP4 para el control de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)?

2.3 Justificación

Se ha visto que diversos métodos aplicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y debido a la prevalencia nacional encontrada que nos habla de 7% de prevalencia en Perú.

2.4 Alcance

2.5 Objetivos

2.5.1 General

2.5.2 Específicos

-
-
-

2.6 Hipótesis

2.7 Variables e indicadores

Tabla 2.1: Cuadro de variables

Variables	Variable	Indicadores	Unidades
Independientes			
Dependientes			

2.8 Tipo y Nivel de Investigación

Capítulo 3

Antecedentes

3.1 Estado del Arte

En el artículo titulado "Phthalate-induced testosterone/androgen receptor pathway disorder on spermatogenesis and antagonism of lycopene" publicado en el año de 2022, se detalla que la vía de señalización de testosterona (T)/receptor de andrógenos (AR) está involucrada en el mantenimiento de la espermatogénesis y la fertilidad masculina. Los resultados obtenidos en la investigación demostraron que el ftalato de mono-2-etilhexilo (MEHP) causó daño mitocondrial y daño oxidativo, por lo que se determinó que esta sustancia química sería amenaza para el progreso de la espermatogénesis. Sin embargo, en la investigación también realizaron estudios antagonistas del licopeno frente a la alteración que produce los ftalatos en el trastorno de la vía del receptor de andrógenos/ testosterona, teniendo como resultados que este suplemento LYC es una agente antioxidante natural que inhibe los cambios producidos por los ftalatos frente la función espermatogénica de los testículos. En general, este estudio reveló un papel fundamental para la transducción de señales T/AR en la fertilidad masculina y proporcionó información prometedora sobre el papel protector de LYC en los trastornos reproductivos masculinos inducidos por ftalatos.¹

Capítulo 4

Marco Teórico

4.1 Diabetes y desafíos actuales

Actualmente la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una de las mas grandes preocupaciones epidemiológicas globales. Según estadísticas revisadas en el campo de la salud pública revelan una progresión alarmante de esta enfermedad metabólica que trasciende las fronteras geográficas y socioeconómicas. En el contexto latinoamericano, investigaciones demuestran la creciente prevalencia de la DM2, particularmente en poblaciones con características demográficas y genéticas específicas, especialmente en sectores con pocos recursos de salud.

La complejidad de esta enfermedad radica no solo en su impacto directo sobre la salud individual, sino en sus profundas implicaciones socioeconómicas. El incremento sostenido de casos de DM2 representa una carga significativa para los sistemas de salud, generando costos directos e indirectos que afectan tanto a individuos como a comunidades enteras.

Siendo la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) una de las afecciones más comunes en el campo de la salud pública por los resultados encontrados en diversos estudios es prioridad de la comunidad científica el encontrar soluciones y alternativas que puedan acortar o controlar la evolución de tan preocupante epidemia silenciosa como lo nombran algunos autores.

4.2 Fundamentos Moleculares y Fisiopatológicos de la Dipeptidil-Peptidasa IV

A nivel molecular, la Diabetes Mellitus Tipo 2 se configura como un fenómeno multifactorial caracterizado por alteraciones complejas en los mecanismos de señalización metabólica. La proteína dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) emerge como un elemento central en esta intrincada red de procesos bioquímicos, debido a la forma en la que esta se relaciona con la recepción de glucosa celular y mecanismos que nos ayudan a poder controlar el nivel de glucosa en la sangre. Esta proteína presenta una afinidad por moléculas peptídicas como los son las incretinas que ayudan al metabolismo de ATP en las células.

Algunas investigaciones como las realizadas por Kathiraven, han profundizado en la comprensión de los mecanismos por los cuales los inhibidores de DPP-IV intervienen no solo en el control glucémico, sino también en las potenciales manifestaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes. Esto debido a que la DPP4 actúa como una enzima proteolítica crucial que degrada hormonas incretinas fundamentales como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), que estas a su vez están relacionadas a la fisiología principal de la generación de energía celular como controladores de la admisión de glucosa y la regulación de canales iónicos.

Esta catálisis o digestión enzimática genera la activación de las proteínas transportadoras de glucosa, mencionadas proteínas tienen el objetivo de habilitar el mecanismo de generación de ATP, es decir que si esta digestión existe por la disminución de las incretinas estaríamos teniendo mayor concentración de glucosa en el medio, es por ello la importancia de la inhibición de la proteína DPP4 para que las incretinas de los pacientes que presentan DM2 mantengan funcionando la línea metabólica de generación de ATP. En otras palabras, esta degradación enzimática impacta directamente en la capacidad del organismo para mantener una homeostasis glucémica equilibrada, alterando la secreción de insulina, la sensibilidad de los tejidos y los mecanismos de regulación metabólica.

4.3 Estrategias Farmacológicas Contemporáneas

La evolución de las estrategias terapéuticas para el manejo de la DM2 ha experimentado transformaciones significativas en las últimas décadas. Se han documentado exhaustivamente la síntesis de moléculas inhibidoras de DPP-4, destacando los avances en el desarrollo de compuestos cada vez más selectivos y con perfiles de seguridad optimizados, aparte de ser enfocados como un tratamiento complementario a tratamientos convencionales como por ejemplo a la metformina, que un fármaco muy usado para el control del avance de DM2.

Han realizado contribuciones fundamentales en la comprensión de las relaciones estructura-actividad de estos inhibidores. Sus estudios revelan la complejidad inherente al diseño de moléculas que cumplan simultáneamente criterios de eficacia, selectividad y tolerancia. Este análisis será controlado por los perfiles de Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad (ADMET) los cuales son normas que validan el uso de los ligandos e interacciones con las proteínas evaluando su farmacocinética y farmacodinámica.

4.4 El Aloe Vera como potencial recurso natural

Diversos análisis toman al Aloe vera como una fuente prometedora de compuestos bioactivos con potencial terapéutico. Las múltiples perspectivas emergentes en la biosíntesis y bioactividades de los metabolitos secundarios de esta planta, ampliando el horizonte de investigación más allá de los enfoques farmacológicos tradicionales.

Según algunos estudios en especial el desarrollado por Ushasree et al. encontraron propiedades antivirales, inmunomodulatorias, antiinflamatorias, antidiabéticas y metabolitos capaces de inhibir enzimas. Uno de los focos de investigación son metabolitos como la Aloina, Aloesin entre otros. Por ejemplo, existen contribuciones pioneras al identificar un derivado dipirrólico del Aloe vera con capacidades inhibitorias documentadas sobre la enzima DPP-IV, validando experimentalmente el potencial de los extractos naturales en el abordaje terapéutico de la diabetes.

4.5 Tecnologías computacionales para simulaciones moleculares

El campo de las simulaciones moleculares con recursos computacionales como son los softwares de dinámicas moleculares, programas de cálculos cuánticos entre otros ayudan a reducir el error de generar un resultado innecesario cuando se desea encontrar interacciones entre proteínas y ligandos o simular entornos de interacción entre proteínas, esto ayuda a acercarnos más a un resultado que ayudaría a reducir los costos de diversos materiales acortando el gasto económico entre otros aspectos.

Como se expuso en el párrafo anterior, las tecnologías computacionales actuales representan actualmente una revolución metodológica en la investigación farmacológica. Algunos investigadores presentaron enfoques innovadores que integran aprendizaje automático y simulaciones de dinámica molecular para el descubrimiento de compuestos con potencial terapéutico. Otros desarrollaron estrategias de cribado virtual que permiten analizar sistemáticamente derivados de flavonoides naturales, reduciendo significativamente los tiempos y costos asociados con las metodologías experimentales tradicionales. Como puede observarse en los antecedentes existen muchas ventajas que nos ofrecen las diferentes estrategias computacionales

4.5.1 Modelado Molecular Avanzado

Los estudios computacionales contemporáneos ofrecen herramientas de una precisión sin precedentes. Por ejemplo, Suleiman et al. Han demostrado la capacidad de las simulaciones moleculares para predecir interacciones proteína-ligando con niveles de detalle que superan ampliamente las aproximaciones experimentales convencionales. Esto podría complementarse con estudios realizados por Maya y Yadav que han expandido estas metodologías incorporando perfilados ADMET que permiten evaluar no solo la potencial actividad inhibitoria, sino también parámetros fundamentales como biodisponibilidad, toxicidad y estabilidad metabólica. Finalmente podemos afirmar con toda seguridad que las ventajas que nos ofrecen las simulaciones computacionales son mas que una opción una ventaja que nos ayudará en la reducción de costos y reducción de errores experimentales.

4.6 Tendencias de Investigación Emergentes

Existen diversas aplicaciones novedosas como lo son los análisis detallados de derivados o las pruebas de screenings para encontrar metabolitos que presentan capacidad inhibitoria en la enzima DPP4. Como las encontradas por Masyita; que nos muestra que los agentes moleculares derivados de las moléculas como la emodina que se encuentra en las raíces del aloe vera, que presentan modificaciones sutiles, pueden incrementar significativamente la potencia inhibitoria sobre la DPP4. Sin embargo otros autores amplían el espectro de exploración incorporando extractos de fuentes vegetales diversas, evidenciando que la naturaleza continúa siendo una fuente inexplorada de potenciales agentes terapéuticos.

Luego de lo declarado podemos afirmar que las fuentes de metabolitos como las plantas presentan varias aplicaciones que aun no han sido desarrolladas completamente, es por ello que en esta investigación se plantea el objetivo de centrarnos en la mayoría de metabolitos encontrados en el aloe vera con aplicaciones clínicas para luego ser comparadas con los agentes farmacéuticos comúnmente recetados para el tratamiento de la DMT2 como lo son los fármacos de la familia de las -gliptinas, cuyo mecanismo es el de inhibir la proteína DPP4 y servir como tratamiento complementario a otros mayormente usados por el sector salud.

4.6.1 Desarrollo de objetivos

La presente investigación se fundamenta en la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas que combinen eficacia, seguridad, accesibilidad y origen natural. La integración de metabolitos de Aloe vera con técnicas avanzadas de biología computacional representa una aproximación innovadora y multidisciplinaria para abordar los desafíos del tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. En estas aplicaciones se presentan diversos tipos de experimentos que presentan resultados prometedores generando el fundamento que el Aloe Vera presenta metabolitos con aplicación en inhibición de enzimas como lo es en este caso, la DPP4.

Existe mucha información que afirma que la DPP4 es un blanco util en el tratamiento de la DMT2 y existen medicamentos de primera línea que interactúan con ella para producir su inhibición, pero asegurar un futuro libre de acceso farmacéutico usando

derivados naturales como lo es el aloe vera podría reducir la demanda de fármacos y generar mayor investigación sobre plantas que presenten metabolitos similares que puedan ayudar a las diversas sociedades a generar una independencia de fármacos sintéticos y complementar los tratamientos comunes con diversos extractos naturales reduciendo la carga química que presenta normalmente un paciente con DMT2.



Capítulo 5

Planteamiento Metodológico

- 5.1 Lugar en donde se desarrollará la investigación
- 5.2 Ambientes por utilizar
- 5.3 Materiales
- 5.4 Métodos
 - 5.4.1 Primer método
 - 5.4.2 Segundo método
- 5.5 Flujograma de actividades

Capítulo 6

Cronograma y Presupuesto de la Investigación



6.1 Cronograma

Actividades	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

6.2 Presupuesto

Financiado por el fondo



Referencias Bibliográficas

- [1] Zhao Y, Li XN, Zhang H, Cui JG, Wang JX, Chen MS, et al. Phthalate-induced testosterone/androgen receptor pathway disorder on spermatogenesis and antagonism of lycopene. *Journal of Hazardous Materials*. 2022 10;439:129689.

