

Cuernavaca, Mor., a 24 de enero de 2023

**DRA. AVE MARÍA COTERO VILLEGAS**  
**DRA. VALERI DOMÍNGUEZ VILLEGAS**  
**DRA. MARÍA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMÍREZ**  
**MTRA. MARÍA DEL CARMEN PÉREZ REDONDO**  
**Q.I. MAYRA SÁNCHEZ ALANÍS**  
**P R E S E N T E**

Me permito comunicarles que han sido designadas integrantes del **COMITÉ REVISOR** del trabajo de **TESIS**

Titulado:

**ESTUDIO *in silico* DE IRIDOIDES DE ORIGEN NATURAL Y DERIVADOS CON POSIBLE ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA, ANTICANCERÍGENA Y ANTIPSORIASIS.**

Que presenta el **C. JOSÉ ANTONIO MENDOZA REYNA**

Del programa educativo de: **QUÍMICO INDUSTRIAL**

Para obtener el grado académico de: **LICENCIATURA EN QUÍMICO INDUSTRIAL**

**A T E N T A M E N T E**  
*Por una humanidad culta*

**DRA. VIRIDIANA AYDEÉ LEÓN HERNÁNDEZ**  
**DIRECTORA**

**Se anexa firma electrónica**

**D I C T A M E N**

**DRA. VIRIDIANA AYDEÉ LEÓN HERNÁNDEZ**  
**DIRECTORA DE LA FCQei**  
**P R E S E N T E**

En respuesta a su amable solicitud para emitir DICTÁMEN sobre el trabajo que se menciona, me permito informarle que nuestro voto es:

VOTO	NOMBRE	FIRMA
	<b>DRA. AVE MARÍA COTERO VILLEGAS</b>	
	<b>DRA. VALERI DOMÍNGUEZ VILLEGAS</b>	
	<b>DRA. MARÍA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMÍREZ</b>	
	<b>MTRA. MARÍA DEL CARMEN PÉREZ REDONDO</b>	
	<b>Q.I. MAYRA SÁNCHEZ ALANÍS</b>	

**El voto del comité es aprobatorio, se anexan firmas electrónicas**

VALH/dco

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**VIRIDIANA AYDEE LEON HERNANDEZ** | Fecha:2023-01-24 15:51:29 | Firmante

RtJppXPkB8ESqQNLa5kRvAGgpEXTexby6M/Tgkr82yCI5rv8SH3yaogQ5saojldKL0lQryj9eGpZn6XLJBjfoGe0zKCJiOjqh7TSS93OZak4ZiV5hS7pN3AyPMqw5g2mYavpaA4bYdfJbQDq82XfGIBVb9NXpY7PEsWiToAkn+Y98B/VjBqytC5yvbBf5XCHsvDU5a876r8+cteO+/suMGm6oNQ9QD7ZhU90/NVGM7hAzBUJkMTC76+UTosocltR7r4l8te2tzX3lFkdVVrifdi7PgrSp6XIET+sEDq7kEla1CnTIYn7s7lx1DjZGa5cFUtKCu/joDivfmTcYMiQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[SEliCu2l](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/qlplpcKSDfwq96aygG13KIK8pPOfn8Am>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**AVE MARIA COTERO VILLEGAS | Fecha:2023-03-01 14:17:05 | Firmante**

httVXvx6vTu/tQJb6+NB8wgS/KPH+z9S+XQ8v2KxdnBgAqG9iNQEigXGRBBg5rhW/klzdNTahL/A1kJYS8bx2WhLAq85wgdu/0+tB9CtFAVwhRMX+QqhYeASdUrGGkBVpAuQHqM4sCLQNCg5i/9x99/BQMw6nZnLlov6fvtLfa/+7JVfypeBp3S3LVoPkdcKgXR5dwJekdsNf2578P70lMqm7T2J1ZlaDwxWigHhXNR+y5WoNVe8zsSjgubO74iKOWLImAuKWVjgSh5dUVzaBY8QUQ/aCZLwZXqOJjDQH00871/kZ3WUZ6QM0AtBzg3l9vK2JFIUoL66zLpso9Eiw==

**MARIA DEL CARMEN PEREZ REDONDO | Fecha:2023-03-01 15:01:40 | Firmante**

cVV9+Lfvfjg5g5+Lj5brsR//oMvVqAqzOOArYUJdmFeer+HjbDeUJPAAndyQCjYI9EN8lUk+LloYodQofoh6u/3ht9PBBoBOM1wDIHf8agYX2FOxLuns/b6LaemuwozXqs2DRJ+MeqgKfwaN+ch9t0CNk7liX53vDt0JrppGR+4RfhSPcE5qEFvV3zYcA5Z4C1m0vhWVd6pmChfP7z2Wkruc6sjc9BS78LBA63nTQqH7hLc5SaV5qlxmqnFvXgFJL3QEYDLcWOcm6oEDfjG6ZU3c+XDBhwgGEDZTCgoNFtU4blxHZwWagR4ns8dXN8q/623qSdnKL0X2tzRVAKGcw==

**VALERI DOMINGUEZ VILLEGAS | Fecha:2023-03-01 18:06:34 | Firmante**

qu0eYpofWZSVSH1RVMOObkdZrR3S6M4uFTZsi8cV1kCiY6DhJKrXg0s/6JUJY+NT1vhAGUN38l0Z+ZGbc7ix3gHqeAdkTUEVO72tpy4w3cLh6AUPR6Kea8Sw62lSAkGv1fidslmFGK4h4io7VNrcEOuv3SLr7KP6JgNsmPNlc6IVdqGqZr1zo9w8U1kkV74MZ7Ta/Lclos/N7kR4b081mGMPfZOdctiB9yqZjwKT/OUqsqzgeo41Mc9zb4dDhGz2WGRwh6c8gQGEfXibigwwByLnZcGlucmFeHN7Os4lFjKkD1CNtXiFmDw1mBsOJsNTsbkMGNWtgVvWZlZyQ99bsQ==

**MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ | Fecha:2023-03-02 04:42:01 | Firmante**

oelEs4wF8GUytw3TYIBr5C4Fbq1OVrT5RpfK/9K3dqtkEYyhOOgBTHLkclwVzxQaanW2XxJi6G8eVp/asg1vAXp+3l4ZpinxKllynJ2kQX1Tw/3M5JCe2fmBShEukXgkwjJmj7NMROkZyBojdabAvuZoaV1VI9VnLLaXJU3HS+mw/99gth+Q2KFibFgx7JON9QHrlgX9T2CjlgMnNqP1VBoYNpMR2GXMAEXZaPwVotVljcq16dStNRyElksssj+FoLw3qpcTeSBQ+pzLI7Kp+uJokk2mm6ZovacTVS+MtO7Ppu9jX/W2kHf7P5FBRzNUg1/Mlwpd+TsZlcMKQPKD4UQ==

**MAYRA SANCHEZ ALANIS | Fecha:2023-03-06 18:17:48 | Firmante**

dcmO96uEVtnn8fldtgxq86L4KNJzSvH0m6NyKqHjI6FuDF5anEr89DCYGW9/Be6fQsJNwKdFHI66CBREEW0cnkH8pE3sNfBP1bGS7izaNkBi/jRrr3gNzuqbd7Y06gTFPXqXwfmGcjinCQB3zVdlloQ7uqfMwS707xWC+I0E4vmhUfawHCwOr6ROix0sllUbs7J4pYEHgRNJoMoA55WJE/yj13EsLNOq2WBEBV7wXvQmxd/KY+kjqVIL+pQFCOQzk6Mc9Im/eUjuizLbcJWya6suloTm9zJiuDMLkODOGx37EuXotecUlwrwt+hmeLcK1tK9lbBDRHeoNC7V+ilw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**NQPmu9UeM**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/eCXTeHgJH2O8ARJnEbcQzyHuUyGZyzCe>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

“ESTUDIO *in silico* DE IRIDOIDES DE ORIGEN NATURAL Y  
DERIVADOS CON POSIBLE ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA,  
ANTICANCERÍGENA Y ANTIPSORIASIS.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

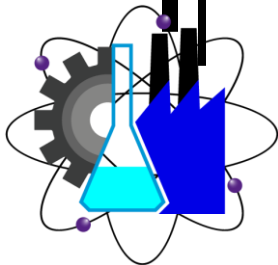
S

P R E S E N T A:

JOSÉ ANTONIO MENDOZA REYNA

*DIRECTORA DE TESIS:*

DRA. VALERI DOMÍNGUEZ VILLEGAS





El presente trabajo se realizó en la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos en el laboratorio de investigación a cargo de la Dra. Valeri Domínguez Villegas.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en la 17ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales 2022 celebrada en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Nuevo León y en Latin Chem 2022 en Twitter Conference.



LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO Y LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE INVESTIGACIÓN EN PRODUCTOS NATURALES OTORGAN LA PRESENTE :


## CONSTANCIA


**a:**

*José Antonio Mendoza Reyna*

Por su asistencia a la 17ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, que se llevó a cabo en **modalidad híbrida** (presencial y virtual) del 18 al 20 de mayo de 2022 .

Monterrey, Nuevo León; a 20 de Mayo de 2022.

  
Dra. C. María Luisa del Carmen  
Garduño Ramírez  
Presidenta de la AMIPRONAT

  
Dr. med. Edelmiro Pérez Rodríguez  
Director de la Facultad de Medicina de la  
UANL

FACULTAD  
DE MEDICINA



**Amipronat**  
Asociación Mexicana de Investigación  
en Productos Naturales

Monterrey, Nuevo León, a 05 de abril de 2022

**Asunto: Carta de aceptación**

Estimados colegas:

**José Antonio Mendoza Reyna, Berenice Andrade-Carrera, Karla Fernanda González-Pedroza, María Luisa Garduño-Ramírez, Valeri Domínguez-Villegas**

Por este conducto nos complace informarles que su trabajo titulado:

**Estudio In silico de iridoides con posible aplicación anti-psoriasis y anticancerígena**

Ha sido dictaminado como **ACEPTADO** por el Comité Científico para participar en la modalidad **Cartel**, en el área de especialización **Farmacología y Farmacognosia (FA)**, dentro de las actividades de la 17ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, en la cual se ofrece homenaje a la Dra. Noemí H. Waksman Minsky por su destacada trayectoria científica y académica. La reunión se realizará del 18 al 21 de Mayo del año en curso en la Facultad de Medicina de la UANL, en Monterrey, Nuevo León, México. El número de asignación de su trabajo se publicará en el sitio web del congreso una vez que se cierre la recepción de trabajos.

Aprovecho la ocasión para enviarles un cordial saludo e invitarles a visitar el sitio web de la 17ª RIIPN Monterrey 2022 <https://riipn-amipronat.com/>

**Atentamente**

**Dra. Verónica M. Rivas Galindo**

**Presidenta del Comité Organizador Local**



17aRIIPN.Monterrey2022@gmail.com  
amipronat@gmail.com



www.riipn-amipronat.com  
www.amipronat.org.mx



@17RIIPNMTY  
@amipronat



@17aRIIPN\_Mty  
@amipronat2019



# Latin Chem

This is to certify that

*Mendoza Reyna José Antonio, Domínguez Villegas Valeri, Castañeda Recilla Diego, Martínez Japera  
Kitzia Paola, Garduño Ramírez María Luisa del Carmen*

participated in the **#LatinXChem Twitter Conference 2022** on **Nov. 28, 2022** with the  
poster entitled:

***Estudio In silico de iridoides de origen natural y derivados con posible aplicación  
antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis***



Gabriel Merino  
On behalf of the #LatinXChem  
Organizing Committee



Barbara Herrera  
On behalf of the #LXChemComp  
Category Organizers

## **AGRADECIMIENTOS**

Durante mi formación académica profesional siempre estuve con diferentes personas que me han apoyado en este recorrido, por ello me gustaría agradecer en este proyecto.

A la facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería por darme la oportunidad de realizar dicha tesis.

A mis profesores, en especial a la Dra. Valeri Domínguez Villegas gracias por todo el apoyo, orientación en mi carrera profesional, además de creer en mí, en que pudiera realizar y finalizar este proyecto.

Mis 3 hermanos que la universidad me dio la fortuna de conocer, por todos los momentos que hemos pasado y los que nos faltan.

A mi familia. Mis padres, abuelos y mis hermanos gracias por darme todo su amor y la mejor herencia que me pueden dar, mi educación.

Más que un agradecimiento, un lugar en mi corazón

# Contenido

# Página

ÍNDICE DE FIGURAS .....	9
INDICE DE TABLAS .....	11
1. INTRODUCCIÓN .....	13
2. ANTECEDENTES .....	15
2.1. Descubrimiento y desarrollo de fármacos .....	15
2.1.1. Etapas de desarrollo de fármacos .....	15
2.2. Descubrimiento del fármaco.....	16
2.2.1. Fase preclínica .....	16
2.2.2. Fases de desarrollo clínico de un fármaco nuevo .....	17
2.2.3. Tiempo y coste en los estudios clínicos.....	18
2.3. Productos Naturales.....	19
2.3.1. Fármacos de origen natural .....	19
2.3.2. Productos naturales: Uso de plantas medicinales .....	20
2.4. Estudios <i>in silico</i> .....	22
2.4.1. Ventajas de Modelos In silico.....	22
2.4.2. Software de modelos In silico .....	24
2.5. Estudios de Correlación.....	25
2.5.1. Propiedades Físicoquímicas Estructurales .....	26
2.6. La bioactividad .....	27
2.6.1. Datos predictivos de la bioactividad. ....	29
2.7. Biodisponibilidad.....	32
2.8. Propiedades que hacen a una molécula un buen fármaco.....	33
2.8.1. Regla de Lipinski .....	33
2.9. Iridoides.....	34
2.10. Actividad Antiinflamatoria .....	37
2.10.1. Proceso inflamatorio .....	37
2.10.2. Cascada del ácido araquidónico.....	41
2.11. Antiinflamatorios.....	45
2.12. Actividad Anticancerígena general.....	46
2.12.1. Tratamientos: Neoplásicos.....	47
2.12.2. Clasificación de los antineoplásicos .....	48
2.13. Actividad psoriasis.....	51

2.13.1.	Tratamiento contra la psoriasis.....	53
2.14.	Estudios SAR.....	57
2.15.	Estudios de similitud .....	57
3.	JUSTIFICACION.....	59
4.	HIPÓTESIS.....	61
5.	OBJETIVO GENERAL.....	61
5.1.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	61
6.	METODOLOGÍA.....	62
6.1.	Selección de iridoides en estudio.....	62
6.2.	Construcción de iridoides.....	68
6.3.	Obtención de Smiles.....	70
6.4.	Nombres IUPAC de los iridoides.....	71
6.5.	Cálculo de parámetros .....	71
7.	RESULTADOS .....	76
7.1.	Estructuras .....	80
7.2.	Smile, Nombre del estudio y Nombre IUPAC.....	91
7.3.	Propiedades farmacológicas .....	94
7.3.1.	Propiedades fisicoquímicas estructurales.....	95
7.3.2.	Datos predictivos de bioactividad .....	96
7.3.3.	Datos porcentuales de actividad biológica .....	97
7.3.4.	Datos metabólicos.....	107
8.	Análisis de resultados.....	110
9.	Conclusiones.....	117
	Bibliografía .....	118

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fase de desarrollo de un nuevo medicamento (Ciencia para llevar: 28/Mar/2022)	15
Figura 2. Plantas medicinales con mayor uso en México (Capital Mexic. 09/01/2017)	21
Figura 3. Propiedades físicoquímicas de la molécula del grupo 1 en nuestro estudio (Molécula de SwissTargetPrediction)	26
Figura 4. Área Superficial Molecular (PSA) de una molécula del grupo 1 en este estudio marcada de color rojo (Molinspiration)	27
Figura 5. Fuentes de extracción de moléculas bioactivas que tengan una utilidad farmacológica (Síntesis de Fármacos y Compuestos Bioactivos en Digital.CSIC.)	28
Figura 6. Estructuras moleculares de fármacos (penicilinas) que tienen similitud farmacológica (Cruz-Cruz, E., M., Modelación molecular de cuatro penicilinas)	28
Figura 7. Ubicación del ligantes GPCR en la membrana de una célula (Molecular devices, GPCR-Receptores acoplados a proteínas G).	29
Figura 8. Estados conformacionales del canal iónico (ITACA-CM, Canales voltaje-dependientes de Ca <sup>2+</sup> Tipo- )	30
Figura 9. Estructura de las Tirosin Quinasa (Laila Y. Bielski, Revista argentina de endocrinología y metabolismo)	30
Figura 10. Estructura de receptores nucleares (Boghog2, Wikimedia Commons)	31
Figura 11. Mecanismo de acción de la proteasa de una célula de VIH en una célula CD4 (blog spot, tratamiento farmacológico preventivo)	31
Figura 12. Mecanismo de acción de un inhibidor enzimático (Fundacion H.A. Barcelo, Facultad de Medicina):	32
Figura 13. Estructura general de un Iridoide (Uniiquim, UNAM).	35
Figura 14. Principales derivados de los iridoides (Congcong Wan, Iridoids: Research Advances in Their Phytochemistry, Biological Activities, and Pharmacokinetics).	35
Figura 15. Astianthus viminalis planta donde se han aislado iridoides (Oswaldo Telles/CONABIO).	36
Figura 16. Evolución posible de la inflamación aguda: resolución, cicatrización, inflamación crónica (Douglas Laboratories, Vida Saludable).	37
Figura 17. Activación de mastocitos (Mast Cells, British Society for Immunology).	38
Figura 18. Fases evolutivas de los procesos inflamatorios. En una primera fase se produce la activación de las células inflamatorias y la liberación de sus mediadores. Si el síndrome inflamatorio progresa, se inicia una segunda fase con activación de sistemas endocrino, autocrino y paracrino que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La desfavorable evolución de este síndrome da lugar a una tercera fase de disfunción y fallo orgánico múltiple. La aparición de distrés respiratorio agudo suele marcar el inicio de esta cascada de fracasos orgánicos (A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS).	41
Figura 19. Cascada del ácido araquidónico. Una vez liberado de la membrana por la PLA2, el ácido araquidónico puede ser metabolizado a través de 3 vías principales. A través de la vía de la ciclooxygenasa (COX) se producen prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX), a través de la vía de la lipoxigenasa (LOX) se producen los ácidos hidroxicosatetraenoicos (HETE), los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) y a través de la vía del citocromo P450 (CYP) se producen los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) y sus metabolitos correspondientes, los ácidos dihidroxieicosatetraenoicos (DHET) y HETEs (Derek J. McPhee, Molecules).	42
Figura 20. Estructura de Acubina del lado izquierdo y catapol del lado derecho, (Gomes-Estrada, Boletín latinoamericano)	46
Figura 21. Estructura del clorambucilo (after Sweetman SC, Wikipedia.org)	48
Figura 22. Interacción de fármacos con el DNA (Lentz: Comprehensive Gynecology).	49
Figura 23. Actividad de anticuerpos monoclonales (Cancer.gov/Instituto Nacional del Cáncer).	50

Figura 24. En la psoriasis, el ciclo de vida de las células de tu piel se acelera en gran medida, lo que genera una acumulación de células muertas en la superficie de la epidermis (Mayo Clinic).	51
Figura 25. Modelo explicativo del papel central de la IL-17 en la patogénesis de la psoriasis. (Universidad De Valencia/www.uv.es).	53
Figura 26. Estructura química de Apremilast (Farmacosalud.com).	54
Figura 27. Estructura química del Bavachromanol (PubChem/NIH)	55
Figura 28. Estructura general de los iridoideos	62
Figura 29. Iridoide del grupo 1 donde se muestra el grupo funcional cinamoil (Círculo Rojo) y glucosa (Círculo Azul)	63
Figura 30. Iridoide del grupo 2 donde se muestra el grupo funcional cinamoil (Círculo Rojo) y glucosa esterificada (Círculo Azul)	63
Figura 31. Iridoide del grupo 3 donde se muestra que no tiene el grupo funcional, pero si glucosa (Círculo Azul)	64
Figura 32. Iridoide del grupo 3 donde se muestra que no tiene el grupo funcional, pero si glucosa esterificada (Círculo Azul)	64
Figura 33. Estructura del metrotexato en molinspiration.	65
Figura 34. Estructura de la indometacina en molinspiration.	65
Figura 35. Estructura del diclofenaco en molinspiration.	66
Figura 36. Estructura del clorambucilo en molinspiration.	66
Figura 37. Estructura del clorambucilo en molinspiration.	67
Figura 38. Interfaz general de Molinspiration donde se utilizó en la primera parte de diseño de los iridoideos	68
Figura 39. Visualización 3D y su potencial de lipófila (la superficie hidrofóbica es codificadas por colores violeta y azul, las hidrófilas en color naranja y rojo). en el programa Molinspiration en su versión Molinsporation Galaxy 3D Structure Generator v2021.01 beta.	69
Figura 40. Interfaz de SwissTargetPrediction.	69
Figura 41. Molinspiration también te proporciona un smile preliminar, cuando se obtiene el smile final pone en comparativa el smile que tu ingresas (original SMILE) y el que te proporciona molinspiration (mi SMILE)	70
Figura 42. Obtención de los smile finales en el programa SwissTargetPrediction	70
Figura 43. Interfaz de KingDraw y la obtencion del nombre IUPAC	71
Figura 44. Primeros datos fisicoquímicos de molinspiration	72
Figura 45. Datos fisicoquímicos de SwissTargetPrediction que sirven para corroborar los valores	72
Figura 46. Datos de bioactividad que se obtienen en el programa Molinspiration	73
Figura 47. Datos complementarios con SwissTargetPrediction, molinspiration no proporciona biodisponibilidad ni accesibilidad sintética.	74
Figura 48. Resultados en términos de porcentaje ordenados de mayor a menor actividad biológica	74
Figura 49. Tablas de resultados de vNN-ADMET donde se pueden analizar las propiedades metabólicas esperadas.	75

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fases de un proyecto <<típico>>, destinado a producir un fármaco comercializado estable que cubra una necesidad clínica específica. (Rang y Dale, Farmacología, 9a ed, Ritter J.M.).....	18
Tabla 2. Bases de datos en internet donde se puede consultar información de propiedades fisicoquímicas (Current Medicinal Chemistry · March 2012). .....	23
Tabla 3. Mediadores químicos y su acción.....	39
Tabla 4. Iridoides del grupo 1 cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura. ....	76
Tabla 5. Iridoides del grupo 2 cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada. ....	76
Tabla 6. Iridoides del grupo 3 que no cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura. ....	77
Tabla 7. Iridoides del grupo 4 cuenta con glucosa esterificada en su estructura. ....	78
Tabla 8. Fármacos Comercializados que se utilizaran de referencia. ....	79
Tabla 9. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 1 imágenes obtenidas en el programa Molinspiration. ....	80
Tabla 10. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 2 obtenidas en el programa Molinspiration. ....	81
Tabla 11. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 3 obtenidas en el programa Molinspiration. ....	82
Tabla 12. Iridoides del grupo 4 que no cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura obtenidas del programa molinspiration.....	84
Tabla 13. Fármacos de referencia, nombre, estructura 2D y 3D obtenidas del programa molinspiration. ....	85
Tabla 14. Muestra la lipofilia molecular del grupo 1 el cual se caracteriza porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura. ....	86
Tabla 15. Muestra la lipofilia molecular del grupo 2 se caracteriza porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura. ....	87
Tabla 16. Muestra la lipofilia molecular del grupo 3 el cual se caracteriza porque cuentan con glucosa natural en su estructura. ....	87
Tabla 17. Muestra la lipofilia molecular del grupo 4 el cual se caracteriza porque cuentan con glucosa esterificada en su estructura.....	89
Tabla 18. Muestra la lipofilia molecular de los fármacos utilizados de referencia en este estudio... ..	90
Tabla 19. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 1 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw. ....	91
Tabla 20. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 2 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw. ....	91
Tabla 21. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 3 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw. ....	92
Tabla 22. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 4 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw. ....	93
Tabla 23. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC de los fármacos de referencia obtenidos de los programas molinspiration y SwissTargetPrediction. ....	93
Tabla 24. Propiedades fisicoquímicas estructurales de cada uno de los grupos y las moléculas de referencia. ....	95
Tabla 25. Datos predictivos de la bioactividad de cada grupo y las moléculas de referencia. ....	96
Tabla 26. Resultados de actividad biológica en términos de porcentaje del grupo 1 y grupo 2 obtenidos del programa Way2Drogs-PassOnline.....	97
Tabla 27. Resultados de actividad biológica en términos de porcentaje del grupo 3 y grupo 4 obtenidos del programa Way2Drogs-PassOnline.....	102
Tabla 28. Resultados de metabolismo del grupo 1 obtenidos del programa vNN-ADMET. ....	107

<i>Tabla 29. Resultados de metabolismo del grupo 2 obtenidos del programa vNN-ADMET. ....</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 30. Resultados de metabolismo del grupo 3 obtenidos del programa vNN-ADMET. ....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 31. Resultados de metabolismo del grupo 4 obtenidos del programa vNN-ADMET. ....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 32. Resultados de metabolismo de los fármacos de referencia obtenidos del programa vNN-ADMET.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 33. Datos metabólicos predictivos, se presentan los iridoides 16, 9, 11 y 15 respectivamente donde se muestran sus posibles actividades obtenidos del programa vNN-ADMET.....</i>	<i>115</i>



## 1. INTRODUCCIÓN

Dentro del estudio y desarrollo de nuevos fármacos, se lleva a cabo un amplio y costoso proceso de investigación que empieza con la identificación de un compuesto activo con posibles propiedades farmacéuticas adecuadas para ser administradas a un paciente como baja toxicidad, solubilidad acuosa adecuada para ser administrada, amigable con el paciente, efectivo, seguro, de calidad, entre otras. Clásicamente para la selección de un compuesto de investigación comienza con las causas de una enfermedad para poder identificar la diana molecular y la optimización de la actividad biológica de dicho compuesto; estas especies pueden obtenerse bien por síntesis química o por un proceso de aislamiento a partir de fuentes naturales (1) (2).

Históricamente los productos naturales han contribuido al descubrimiento de fármacos como fuente de moléculas activas, las plantas contienen múltiples entidades químicas que se pueden tipificar como compuestos activos los cuales provocan diversos efectos o respuestas en el organismo, la investigación y desarrollo de fármacos ha experimentado un progreso gracias a las distintas disciplinas como la Química Analítica, Biología Molecular, Químico informática que junto al desarrollo de técnicas computacionales han optimizado el proceso de investigación y desarrollo de fármacos (2).

Con la llegada de la era digital ha cambiado por completo en todas las áreas que han permitido visualizar las estructuras tridimensionales de numerosas moléculas, observar su rol y funcionamiento para predecir respuestas a estímulos de modelación con experimentos *In silico*, se podría decir que estos modelos no tienen desventajas ya que ayudan a reducir gastos y permiten progresar con mayor eficiencia sobre el fenómeno de estudio permitiendo simular situaciones reales, modificando las variables involucradas para poder contrastarlos con valores ya conocidos y de esta manera poder mostrar comportamientos que se esperan obtener en la experimentación (3).

Los iridoides son compuestos presentes en plantas y animales que se caracterizan por un anillo de seis átomos de carbono que contienen un oxígeno unido a un anillo de ciclopentano, son fitoquímicos ya que son sustancias producidas por las plantas con actividad biológica, las cuales ayudan a la planta o animal a sobrevivir, los iridoides se pueden encontrar en familias de plantas como lo es *Astianthus viminalis*, es un árbol pequeño que crece en las orillas de los ríos, es conocido popularmente en Morelos como

Azúchil la cual es una de las especies medicinales pertenecientes al estado de Morelos, donde por medio del extracto metanólico se pudo extraer distintos iridoideos (4).

Como los iridoideos poseen diversas propiedades benéficas como la capacidad para mejorar la función hepática y capacidad de estimular la excreción de ácidos biliares, actividad antitumoral, antiviral, antiinflamatoria. Se toma una serie de iridoideos extraídos de la planta *Astianthus viminalis* (4), analizando a mayor precisión la actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis mediante sus propiedades fisicoquímicas estructurales, la predicción y cuantificación de la actividad biológica, si como la predicción metabólica.

En el desarrollo de un fármaco los estudios *In silico* son parte importante ya que en este trabajo de investigación se abordan tres patologías de gran interés por el índice de mortandad, prevalencia y la relación con el desarrollo de otras enfermedades, así mediante la evaluación *In silico* de compuestos tipo iridoideos seleccionados predecir si presentar actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis.

Mediante la utilización de software de acceso libre que se utilizan son; Molispiration, Way2Drogs-Pass Online, SwissTargetPrediction, vNN-ADMET y KingDraw para realizar el análisis de los parámetros de estudios los cuales aportaran una estimación a un resultado cercano al experimental, comenzando desde la construcción de los iridoideos de estudio hasta el cálculo y análisis de las propiedades farmacológicas.

Esperando obtener la selección de los compuestos que presenten una mayor eficiencia contra las tres patologías de estudio, teniendo una de las primeras fases preclínicas en el desarrollo de un nuevo fármaco, con una gran eficiencia en el método de análisis ya que se están utilizando softwares de libre acceso el cual no tiene un impacto significativo en el coste de la investigación.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Descubrimiento y desarrollo de fármacos

Para el desarrollo de un nuevo fármaco en el mercado tiene que pasar por un proceso complejo como se observa en la figura 1, el cual inicia con la identificación de un compuesto que muestra una actividad biológica en un ensayo de tamizaje, después es encontrar un compuesto que tenga propiedades farmacéuticas viables para poder administrarse a un paciente como; baja toxicidad, solubilidad acuosa adecuada para administrarse por vía oral, entre otras (1). Tradicionalmente el descubrimiento y desarrollo de un fármaco nuevo se ha basado en la identificación de nuevas especies químicas, este método sigue siendo una de las fuentes más productivas en la obtención, estas especies pueden obtenerse bien por síntesis química o por un proceso de aislamiento a partir de distintas fuentes naturales como lo es el caso de productos naturales (2).

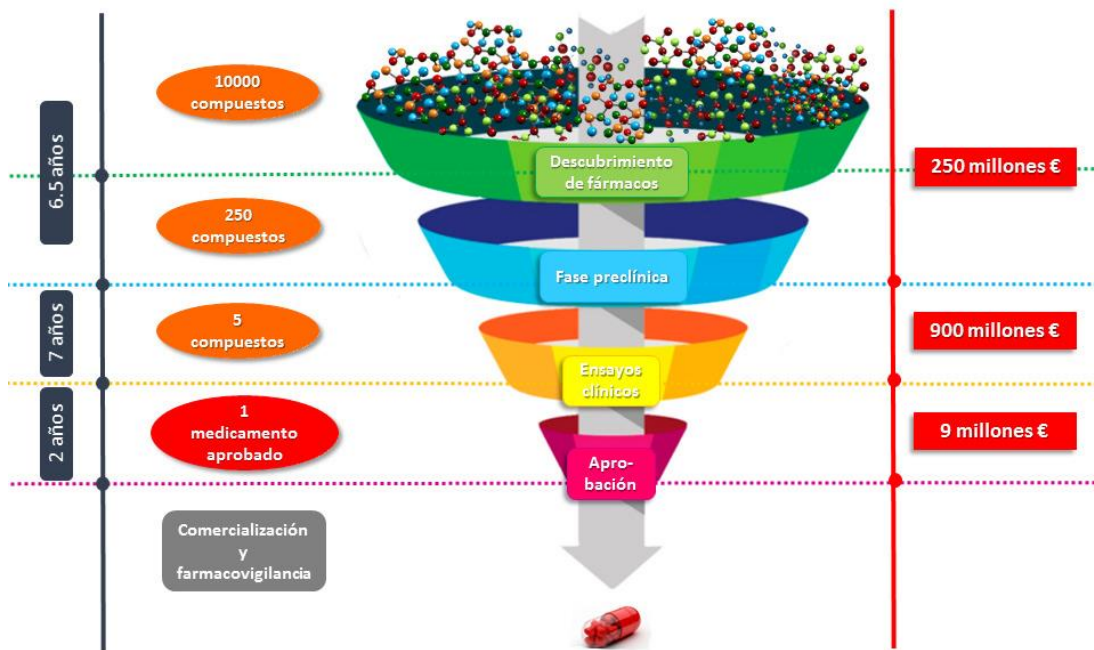


Figura 1. Fase de desarrollo de un nuevo medicamento (Ciencia para Llevar: 28/Mar/2022)

#### 2.1.1. Etapas de desarrollo de fármacos

En el modelo clásico para el desarrollo de un medicamento el proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, para poder identificar una o varias

dianas moleculares asociadas con esta enfermedad, los pasos previos a la etapa de desarrollo clínico es la identificación de los compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Los ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de células. Dichos compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales los cuales implican ensayos en líneas celulares, en animales y posteriormente pruebas clínicas en humanos (1).

## 2.2. Descubrimiento del fármaco

El descubrimiento de un nuevo fármaco comienza en un laboratorio, donde se identifica una diana específica para una enfermedad (Puede ser el origen de una patología), este será el objetivo que dirigirá a la nueva molécula o fármaco que posteriormente se desarrollará. Se identifican los primeros obstáculos ya que muchas veces la molécula o la diana no son adecuados o el compuesto seleccionado finalmente no se puede convertir en un fármaco.

Los principales objetivos de esta fase es la selección de diana dirigida hacia la enfermedad de estudio, la búsqueda de la molécula de partida puede ser desde cero o de un compuesto ya conocido, una vez encontrada se procede a la optimización de la molécula y evaluación de características farmacológicas (5).

### 2.2.1. Fase preclínica

Los estudios se realizan en animales y modelos fisiológicos en el laboratorio, se analizan las propiedades fisicoquímicas y el comportamiento del compuesto en métodos *in vivo*, *in vitro* e *In silico*, el propósito primario sigue siendo la evaluación de la actividad biológica.

En esta etapa, las moléculas se ensayan en dos o más especies de animales, debido a que una droga puede afectarlas en forma diferente. Estos estudios preclínicos evalúan un gran rango de parámetros de la molécula, e incluyen estabilidad, niveles plasmáticos, tisulares y propiedades farmacocinéticas.

Se realizan estudios de toxicidad aguda y crónica y sobre el efecto en la reproducción y su progenie. Basado en los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos y se proponen evaluaciones farmacológicas más extensas. Estos estudios duran un promedio de 3.5 años para un exitoso compuesto, pero sólo 1 de 1.000

compuestos avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres humanos.

Si estos complejos estudios preliminares son prometedores, normalmente el propietario solicita la patente del compuesto. En este momento se decide si se solicita un permiso al FDA (en EEUU) o EMEA (Europa) para desarrollar la droga y comenzar con los estudios en seres humanos también conocidos como fases de desarrollo clínico, solicitando el correspondiente IND (6).

### *2.2.2. Fases de desarrollo clínico de un fármaco nuevo*

Se requieren elementos básicos del estudio antes de continuar con la fase clínica donde se especifique; Los propósitos del estudio; los procedimientos a seguir, incluyendo los experimentales; la descripción de los riesgos y beneficios anticipados; la revelación de procedimientos alternativos apropiados que pudieran ser una ventaja para el sujeto ante el estudio (2). En esta fase, se utilizan modelos informáticos y pruebas de laboratorio.

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización se inician las fases de investigación:

Fase 1.- En esta fase se inicia en un grupo pequeño de voluntarios sanos, alrededor de 20 a 80 individuos en esta fase se evalúan datos farmacológicos y toxicológicos, los principales objetivos son:

- a) Revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos.
- b) La tolerancia de dosis clínicas seguras.
- c) La farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio.

Fase 2.- Cuando se obtengan resultados confiables, el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada a tratar, tienen como propósito valorar la eficiencia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado.

Fase 3.- Los estudios obtenidos en la fase 1 y 2 proporcionaran información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco.






Fase 4.- La vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes (7).

Cada fase de estudio conlleva un tiempo establecido y por consecuencia un gasto de dinero el cual influye en el producto final, así como los periodos de tiempo en el que se lanza un medicamento nuevo al mercado.

**2.2.3. Tiempo y coste en los estudios clínicos.**

En el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, en general el tiempo que transcurre entre la presentación de una solicitud de patente al lanzamiento de un medicamento al mercado son entre 10-15 años (8). Además de un coste entre 500–1000 millones de dólares, ambos factores no detienen el hecho de que las empresas sigan investigando un mayor número de fármacos (7), como se observa en la tabla 1.

*Tabla 1. Fases de un proyecto <<típico>>, destinado a producir un fármaco comercializado estable que cubra una necesidad clínica específica. (Rang y Dale, Farmacología, 9a ed, Ritter J.M.).*

Fases de un proyecto <<típico>>						
 DESCUBRIMIENTO DEL FARMACO	 DESARROLLO PRECLÍNICO	 DESARROLLO CLÍNICO			 APROBACIÓN POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS	 FASE IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución de la diana</li> <li>Búsqueda de la molécula de partida</li> <li>Búsqueda de la molécula de partida</li> <li>Optimización de la molécula de partida</li> <li>Evaluación de características farmacológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacocinética</li> <li>Toxicología a corto plazo</li> <li>Formulación</li> <li>Síntesis a gran escala</li> </ul>	Fase I farmacocinética, tolerabilidad, efectos secundarios en voluntarios sanos	Fase II Ensayos a pequeña escala en pacientes para valorar eficacia y dosis Estudios toxicológicos a largo plazo	Fase II Ensayos clínicos controlados a gran escala	Se remiten los datos completos y son revisados por las autoridades sanitarias	Vigilancia tras la comercialización
2-5 años	1-5 años	5-7 años			1-2 años	
100 proyectos	20 compuestos	10	5	2	1,2	1
Fármaco candidato						
Compuesto en desarrollo				Remisión a la comisión de registro sanitario		
				Fármaco aprobado para su comercialización		

Tan solo 1 de cada 5 000 moléculas llegan a ser un medicamento comercializado, se esperaría que, con el paso de los años, el tiempo de desarrollo de una nueva droga se reduzca; sin embargo, ha aumentado a través de los años en vez de acortarse. En 1960, el tiempo promedio de desarrollo era de 8.1 años contra los 15.3 años que tomó en 1995. El tiempo prolongado también tiene costos asociados que han ido en aumento. Los controles

más rigurosos, por parte de las agencias regulatorias para asegurar la eficiencia y eficacia de los fármacos, debido a esto, anualmente sólo 30-51 nuevas entidades moleculares han sido aprobadas comercialmente en el año 2000 (9).

Uno de los métodos más utilizados para desarrollar un nuevo fármaco a partir de productos naturales, básicamente comienza con el estudio de moléculas con actividad farmacológica encontradas en plantas o animales.

### 2.3. Productos Naturales

Un producto natural es un compuesto químico o sustancia producida por un organismo vivo el cual se encuentra en la naturaleza que tiene generalmente una actividad farmacológica o biológica para su uso en el descubrimiento de fármacos y drogas de diseño. Los productos naturales pueden ser extraídos de los tejidos de las plantas terrestres, organismos marinos o caldos de fermentación de microorganismos entre otros (10).

#### 2.3.1. Fármacos de origen natural

Los medicamentos de origen biológico son productos obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. En los últimos años la aprobación de fármacos biológicos ha representado más del 25 % de los nuevos fármacos aprobados en el periodo 2015-2019. Tradicionalmente el descubrimiento de un nuevo fármaco se basa en la identificación de nuevas entidades químicas, el número de nuevas entidades químicas derivadas de productos naturales aprobadas fue de 1328 en el periodo de 1981-2014, la mayoría de los fármacos fueron antibacterianos, antitumorales o antivirales. Se estima más de la mitad de los fármacos que tienen un uso clínico son derivados de productos naturales (2).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia a la medicina tradicional se incluyen medicamentos a base de hierbas, materiales elaborados con hierbas, preparados con base de hierbas y productos acabados a base de hierbas que contiene ingredientes activos u otros materiales vegetales. Las plantas contienen múltiples entidades químicas que se pueden tipificar como activos los cuales provocan diversos efectos o respuestas en el organismo. En general, se propone que la actividad es derivada de las entidades químicas presentes en la planta, en su forma natural (9).

Algunas plantas todavía constituyen la fuente para fármacos empleados en la terapéutica actual, ya que se logra tipificar un compuesto activo a partir de preparación natural. En los laboratorios farmacéuticos, diversos materiales vegetales son sometidos a procesos como extracción, purificación, estandarización y verificación de la actividad.

Los productos naturales han contribuido históricamente al descubrimiento de fármacos como fuente de moléculas activas, aportando una gran diversidad de entidades químicas que han sido optimizadas para interactuar con distintas biomoléculas que desempeñan funciones biológicas específicas.

La investigación y desarrollo de nuevos fármacos ha experimentado un progreso, gracias a los avances en distintas disciplinas como la Química Analítica, Biología Molecular, Químico informática, junto al desarrollo de técnicas computacionales y la revolución tecnológica en el procesamiento de datos han contribuido a implementar la medicina de precisión con poderosas herramientas que permitirán analizar el potencial farmacológico de los productos naturales o de productos derivados de ellos y llegar a convertir a estas moléculas en productos activos con baja toxicidad. Los productos naturales tienen un gran potencial en el desarrollo farmacéutico (2).

### *2.3.2. Productos naturales: Uso de plantas medicinales*

Las hierbas medicinales o remedios herbales, son plantas usadas como medicamento. Las personas las usan para ayudar a prevenir o curar una enfermedad, también para aliviar algunos síntomas, incrementar la energía, relajarse o perder peso; sin embargo, las plantas medicinales no son reguladas ni aprobadas como medicamentos.

Muchas personas creen que usar plantas para tratar una enfermedad es más seguro que tomar un medicamento, aunque “natural” no siempre significa seguro, ya que se debe de tomar de manera indicada, debido a que algunas plantas pueden interactuar con otros medicamentos o ser tóxicas en dosis altas o pueden causar efectos secundarios (11).

De acuerdo con la Secretaría de Salud, el 90 % de la población mexicana ha adoptado por alguna de las 4 500 plantas medicinales de México por lo menos una vez a lo largo de su vida, nuestro país ocupa el segundo lugar a nivel mundial en este tipo de flora documentada, la Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (Conabio) menciona el registro del Instituto Mexicano del Seguro Social de 3 000 especies de plantas con



atributos medicinales, de las 4 000 que se calcula que existen en México, y que representan el 15 % del total de la flora mexicana (12).

El uso de las plantas medicinales en México a través de la medicina tradicional es ancestral. Se utiliza las diferentes partes de la planta, según sea la afectación o la receta en cuestión. La más común es usar las hojas y las flores, el tallo o la raíz, algunos ejemplos mencionados en la figura 2.



Figura 2. Plantas medicinales con mayor uso en México (Capital Mexic. 09/01/2017)

En la mayoría de los casos se desconoce el o los principios activos químicos relacionados con los efectos benéficos que se les atribuyen. En los últimos años, diversos grupos de investigadores han realizado estudios para identificar compuestos con actividad biológica con el fin de caracterizar los compuestos de miles de especies utilizadas en la medicina tradicional (13).

Los fármacos creados a base de productos naturales son una opción para reducir el tiempo en el desarrollo de fármacos, sin embargo, aún se puede mejorar esta metodología, con la llegada de nuevas tecnologías se han desarrollado nuevas herramientas digitales que ayudan a ser más eficientes dichos procesos, como lo son los modelos de estudios *in silico* en los que se pueden realizar simulaciones que permiten estimar cualitativamente propiedades de los principios activos encontrados en la naturaleza.

La naturaleza ha sido fuente de fármacos desde el inicio de la historia y en muchas culturas lo sigue siendo hoy en día, un 50% de los fármacos actualmente usados en la medicina del mundo occidental derivan directa o indirectamente de la naturaleza, como la Aspirina o el Taxol (14) implicando que a partir de un grupo de moléculas encontradas en la naturaleza sea más eficiente que cumplan con una actividad biológica considerable, incluidos los iridoides.

#### 2.4. Estudios *in silico*

Con el paso del tiempo el modelo tradicional de investigación y desarrollo de nuevos fármacos ha evolucionado con la llegada de la era digital, la cual cambio por completo el método de estudio en todas las áreas.

Los estudios *in silico* pertenecen a una rama de la biología computacional cuyo objetivo es explorar y experimentar con procesos biológicos por medio de simulaciones hechas en computadora. Este nuevo enfoque digital ha permitido: visualizar las estructuras tridimensionales de numerosas moléculas, observar el rol y función hasta poder llegar a predecir respuestas a estímulos a través de modelación con experimentos *In silico*(3).

Comprenden las bases de datos, la relación cuantitativa entre la estructura y actividad (QSAR), los farmacóforos, los modelos de homología, los análisis de redes de datos y prospección informática de datos, entre otros recursos. Se pueden definir como estrategias globales, sistemas expertos que apoyan al razonamiento humano y permite formalizar los conocimientos ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción), así como los locales. Los modelos *In silico* permiten estimar las propiedades fisicoquímicas, la permeabilidad digestiva y de la barrera hematoencefálica, la unión a proteínas plasmáticas, la afinidad por transportadores, la depuración, la capacidad para inhibir o inducir enzimas vinculadas con el metabolismo y la producción de metabolito activo (15).

##### 2.4.1. Ventajas de Modelos *In silico*

Con el avance tecnológico, la posibilidad de modernizar los fenómenos naturales se ha hecho cada vez más común utilizar modelos *in silico* para el desarrollo de nuevos fármacos, debido a la velocidad a la que se pueden resolver los modelos con la ayuda de las ciencias informáticas. La interacción de las ciencias biológicas con las ciencias de la computación y

la ingeniería han permitido construir y resolver modelos matemáticos que permiten llevar a una computadora un determinado fenómeno.

Se podría decir que no tienen desventajas ya que no producen grandes gastos y permiten progresar intelectualmente sobre el fenómeno de estudio, estos modelos matemáticos computacionales o modelos *In silico* permiten simular situaciones reales, modificando los valores de las variables involucradas en un amplio rango de valores y contrastarlos con valores ya conocidos, de esta manera poder mostrar comportamientos que se esperan obtener de la observación o de la experimentación.

Los experimentos *In silico* son novedosos, ya que incorporan la computadora y los softwares de simulación (16). Existen bases de datos en internet donde es posible buscar estructuras, actividades biológicas, propiedades fisicoquímicas. Como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Bases de datos en internet donde se puede consultar información de propiedades fisicoquímicas (Current Medicinal Chemistry · March 2012).

Base de datos	Breve Descripción	Página Web de Acceso
<b>ACTOR (Aggregated Computational Toxicology Resource)</b>	Recopilación por la "US EPA Computational Toxicology Research Program", a partir de fuentes de información pública. Aporta datos toxicológicos in vitro e in vivo sobre unos 500,000 productos químicos en el medio ambiente, sobre todo pesticidas y contaminantes terrestres y acuáticos	<a href="http://www.epa.gov/actor">www.epa.gov/actor</a>
<b>CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System)</b>	Resultados de ensayos de carcinogenicidad y mutagenicidad para unos 8,000 compuestos químicos. Esta base fue desarrollada por el Instituto Nacional Cáncer (NCI), a partir fundamentalmente de datos derivados de estudios citados en revistas científicas e informes de la propia NCI, y fue revisada por expertos en carcinogénesis y mutagénesis. Esta base no se actualiza desde 2011.	<a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/newtox/">http://toxnet.nlm.nih.gov/newtox/</a>
<b>CPDB (Carcinogenic Potency Database)</b>	Resultados de test de carcinogenicidad a largo plazo en animales (ratones, ratas, perros, primates) para más de 1.500 compuestos químicos. No actualizada desde 2005.	<a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/">http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/</a>
<b>DART (Developmental and Reproductive Toxicology Database)</b>	Recopilación de la <i>National Library of Medicine (NLM)</i> que aporta información específica en toxicología reproductiva y del desarrollo publicada desde 1965.	<a href="http://www.nlm.nih.gov/pubs/fact">http://www.nlm.nih.gov/pubs/fact</a>
<b>DSSTOX (Distributed Structure-Searchable Toxicity Database)</b>	Iniciativa de la <i>EPA</i> cuya principal característica es que propone un conjunto descentralizado de bases de datos de toxicidad navegables por estructura.	<a href="http://www.epa.gov/noct/dsstox/">http://www.epa.gov/noct/dsstox/</a>

#### 2.4.2. *Software de modelos In silico*

Para los estudios *In silico* se utilizan software que ayuda a estimar un resultado bastante cercano a un estudio experimental, en internet se encuentran varios softwares de acceso libre que sirven de apoyo para estimar la actividad química de un compuesto de interés, entre los softwares que se utilizan son CAESAR-VEGA, ChemProp, CORAL-SEA, QSAR-Toolbox, Lazar, RmSquare, TEST, Tox-Comp, Toxtree, Virtual Computational Chemistry Laboratory, VirtualToxLab (17). Las plataformas utilizadas en este estudio son las siguientes:

##### 2.4.2.1. *Molinspiration*

*Molinspiration* es una herramienta de *software* de química informática que ayuda en la manipulación y el procesamiento de moléculas, incluye la conversión de SMILES, el cálculo de varias propiedades moleculares necesarias en QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), el modelado molecular y el diseño de fármacos, la representación de moléculas de alta calidad, es una herramienta de base de datos moleculares que respaldan las búsquedas de subestructuras y similitudes (18).

Se utiliza para el cálculo de propiedades moleculares importantes como; Log P (El coeficiente de reparto octanol-agua), área de superficie polar, número de donantes y aceptores de enlace de hidrógeno. Así como la predicción de la puntuación de bioactividad para los objetivos farmacológicos más importantes; ligantes GPCR (G protein-coupled receptors), Inhibidores de quinasa, moduladores de canales iónicos, receptores nucleares (18).

##### 2.4.2.2. *Way2Drug- Pass Online*

Pass online ayuda a predecir más de 4000 tipos de actividad biológica, incluidos los efectos farmacológicos, mecanismos de acción, efectos tóxicos y adversos, interacción con enzimas metabólicas y transportadores, influencia en la expresión genética etc.

Este programa brinda herramientas para encontrar nuevos compuestos potenciales más probables con espectros de actividad requeridos entre los compuestos de bases de datos internas y comerciales, revelar nuevos efectos y mecanismos de acción para las viejas sustancias en bases de datos corporativas y privadas, básicamente nos proporciona la base para la selección de los compuestos más prospectivos para el cribado de alto rendimiento a partir del conjunto de muestras disponibles y así poder determinar los ensayos que son más relevantes para un compuesto en particular (19).

##### 2.4.2.3. *SwissTargetPrediction*

SwissTargetPrediction es una herramienta basada en un software de procesamiento en la Web para realizar la predicción de objetivos basada en la correlación para cualquier molécula pequeña bioactiva. SwissTargetPrediction calcula la similitud entre los

compuestos de consulta y las colecciones de los compuestos en su base de datos que son compuestos activos de ensayos con un enlace experimental bien definidos.

Es útil para predecir los objetivos macromoleculares de proteínas de humanos, ratones y ratas de moléculas pequeñas bioactivas. Esto es útil para comprender los mecanismos moléculas subyacentes a un fenotipo o bioactividad determinadas, para racionalizar los posibles efectos secundarios, para predecir objetivos extremos externos y para evaluar la posibilidad de reutilizar compuestos terapéuticamente relevantes (20).

#### 2.4.2.4. *vNN-ADMET*

El servidor web *vNN-ADMET* es una plataforma en línea disponible públicamente para predecir las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) y para construir nuevos modelos basados en nuestra metodología de vecino variable más cercano (*vNN*). desarrolla 15 modelos de predicción ADMET para evaluar rápidamente y con alta confianza algunas de las propiedades más importantes, como la citotoxicidad, la mutagenicidad, la cardiotoxicidad, las interacciones fármaco-fármaco, la estabilidad microsomal y la lesión hepática inducida por fármacos. La capacidad de predecir estas propiedades de forma rápida y fiable facilita la exclusión de compuestos con posibles problemas de ADME y, por lo tanto, ayuda a los investigadores a priorizar qué compuestos sintetizar y evaluar (21).

#### 2.4.2.5. *KingDraw*

La aplicación *KingDraw* es un editor de dibujos químicos gratuito que permite a los usuarios diseñar moléculas y reacciones, así como objetos y vías de química orgánica. Los usuarios también pueden usarlo para analizar propiedades compuestas, convertir estructuras químicas a nombres IUPAC y ver modelos 3D, *KingDraw* proporcionará un sólido soporte de software para la investigación química, incluidas más funciones relacionadas con los químicos y nuevos modos de diseño de estructuras para conectar dispositivos Android e iOS y PC (22).

### 2.5. Estudios de Correlación

Los Software utilizados son herramientas en línea que se basan en el principio de similitud que generalmente establece dos moléculas similares que son propensas a tener propiedades similares, cuantifican estadísticamente, por lo tanto, para una molécula de consulta, se identifica las moléculas más similares entre un conjunto de 370 000 activos en objetivos conocidos, los objetivos previstos son aquellos que tienen los activos que muestran la mayor similitud con la molécula de consulta (18) (20).

### 2.5.1. Propiedades Físicoquímicas Estructurales

En los estudios *In silico* se necesitan obtener diversas propiedades fisicoquímicas de nuestras estructuras de interés debido a que estas propiedades influyen en la absorción, distribución y biodisponibilidad de dicho fármaco, algunas se pueden obtener mediante software como se muestra en la figura 3, es un factor importante para la continuidad del estudio entre las cuales destacan;

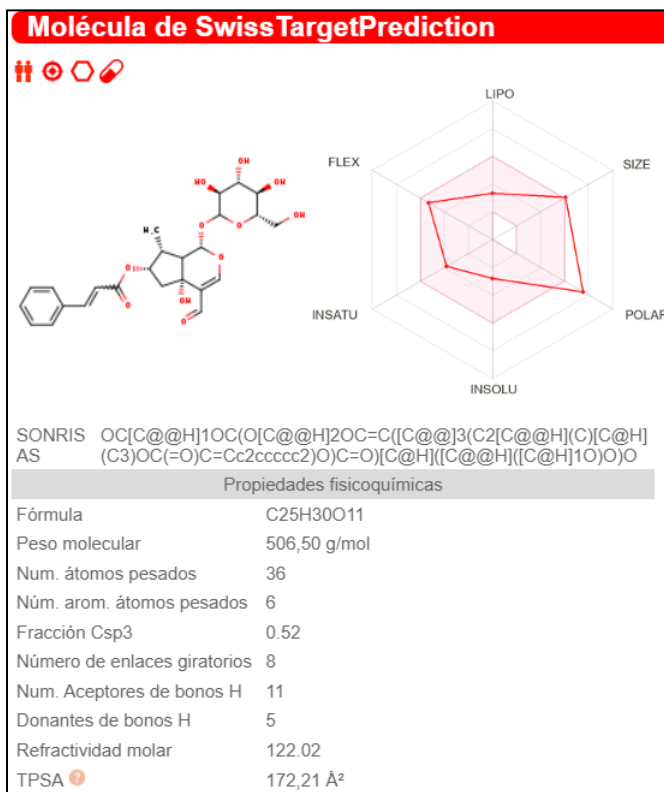


Figura 3. Propiedades fisicoquímicas de la molécula del grupo 1 en nuestro estudio (Molécula de SwissTargetPrediction)

**Fórmula molecular:** Es la composición real de un compuesto el cual nos indica el número de átomos de cada clase en la molécula. Se obtiene experimentalmente e indica la relación en que se encuentra los átomos formando parte de una molécula.

**Peso molecular:** Es la masa de un mol de molécula en unidades de masa atómica, Se puede obtener sumando las masas atómicas medias ponderadas de los elementos químicos que tiene la formula molecular.

**Número de aceptores de hidrogeno:** Son la suma de grupos átomos de átomos como N(Nitrógeno) y O (oxígeno) con pares de electrones libres que puede aceptar hidrógenos.

**Número de donadores de Hidrógenos:** Son el grupo de donadores de electrones/puentes de hidrogeno que es expresado como la suma de OH y NH, NH<sub>2</sub>.

**Coeficiente de reparto octanol-agua (LogP):** Se utiliza en el diseño racional de fármacos como medida de hidrofobicidad molecular. La hidrofobicidad afecta la absorción de

fármacos, la biodisponibilidad, las interacciones fármaco-receptor hidrófobo, el metabolismo de las moléculas, así como su toxicidad.

Área Superficial Molecular (PSA): Es un parámetro muy útil para la predicción de las propiedades de transporte de fármacos. El área de superficie polar se define como una suma de superficies de átomos polares que generalmente son Oxígenos, Nitrógenos e Hidrógenos que están unidos en una molécula como se muestra en la figura 4, Este parámetro se correlaciona muy bien con la absorción intestinal humana, la permeabilidad de las mono capas Caco-2 y la penetración de la barrera hematoencefálica.

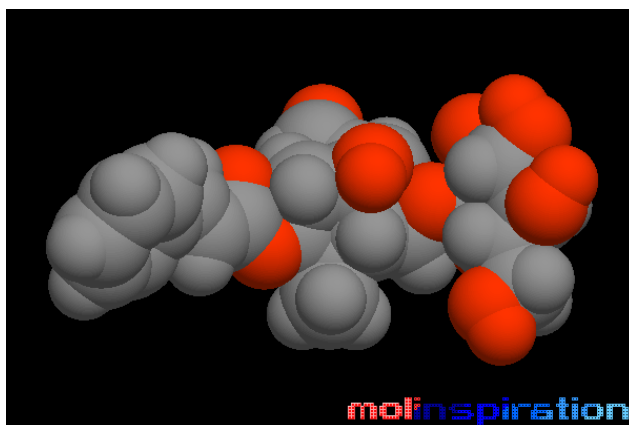


Figura 4. Área Superficial Molecular (PSA) de una molécula del grupo 1 en este estudio marcada de color rojo (Molinspiration)

Volumen molecular: El volumen molecular determina las características de transporte de las moléculas, como la absorción intestinal o la penetración de la barrera hematoencefálica (permite que ciertas sustancias como el agua, el oxígeno), por lo tanto, el volumen se utiliza a menudo para modelar las propiedades moleculares y la actividad biológica. Se pueden utilizar varios métodos para calcular el volumen molecular, incluidos los métodos que requieren la generación de geometrías moleculares 3D (18) (20).

Dichas propiedades son un punto de control para estimar si nuestra molécula de estudio tiene o pueda tener un potencial bioactivo, su bioactividad.

## 2.6. La bioactividad

La bioactividad es la capacidad que tiene el material de interactuar químicamente con los tejidos (blandos y duros) del organismo (23). Los compuestos bioactivos son sustancias químicas que se encuentran en pequeñas cantidades en las plantas y en ciertos alimentos



como se muestra en la figura 5, estos compuestos bioactivos cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover a tener a tener una mejor salud (24).

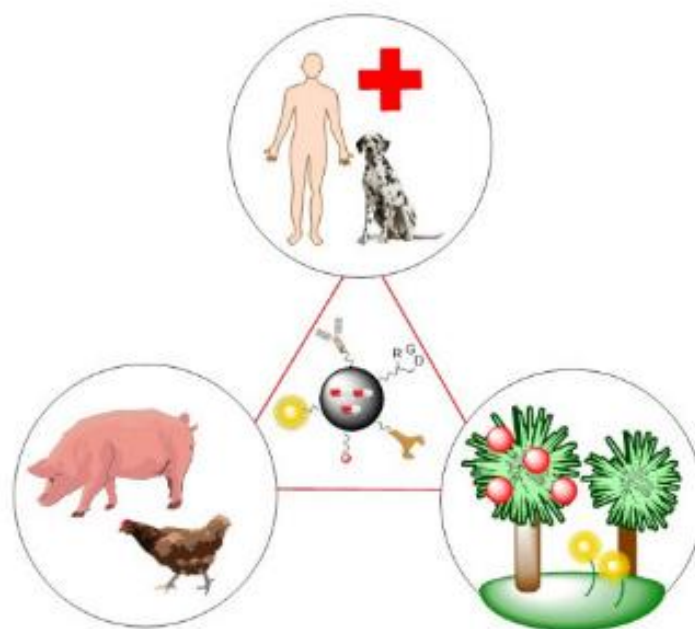


Figura 5. Fuentes de extracción de moléculas bioactivas que tengan una utilidad farmacológica (Síntesis de Fármacos y Compuestos Bioactivos en Digital.CSIC.)

La similitud farmacológica puede definirse como el equilibrio complejo de varias propiedades moleculares y características de la estructura que determina si una molécula en particular es similar a los medicamentos conocidos. Estas propiedades principalmente la hidrofobicidad, la distribución electrónica, las características de enlace de hidrógeno, el tamaño y flexibilidad de la molécula y, por supuesto, la presencia de diversas características farmacológicas influye en el comportamiento de la molécula en un organismo vivo, incluyendo su biodisponibilidad, las propiedades de transporte, la afinidad con las proteínas, la reactividad, la toxicidad, la estabilidad metabólica y muchas otras (20), como ejemplo algunas penicilinas como se muestra en la figura 6.

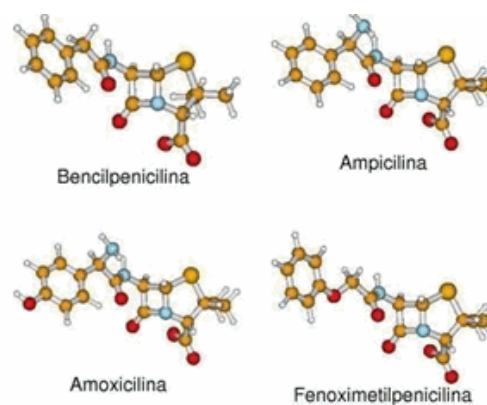


Figura 6. Estructuras moleculares de fármacos (penicilinas) que tienen similitud farmacológica (Cruz-Cruz, E., M., Modelación molecular de cuatro penicilinas)



Para identificar en una serie de compuestos con similitud farmacológica cual es el que tiene mayor bioactividad, es necesario saber diferenciar entre sus características moleculares coincidentes, es tan enorme, que es difícil encontrar un denominador común para todas ellas y exprese la semejanza molecular de la droga por un solo número, sin embargo, es posible tener una serie de datos que nos ayude a predecir su bioactividad.

### 2.6.1. Datos predictivos de la bioactividad.

Otro punto que podría valorarse en la bioactividad es el efecto toxicológico que determinado compuesto tendría en nuestro organismo, algunas características son;

Ligantes GPCR: Los receptores acoplados a proteínas G o Ligantes GPCR constituyen una de las familias más abundantes de proteínas de membrana como se muestra en la figura 7. Son sensores del medio externo (luz, olores, sabores) y del interno (iones, hormonas, neurotransmisores). Participan en el mantenimiento de la homeostasis, así como en la génesis y desarrollo de diversas enfermedades (25).

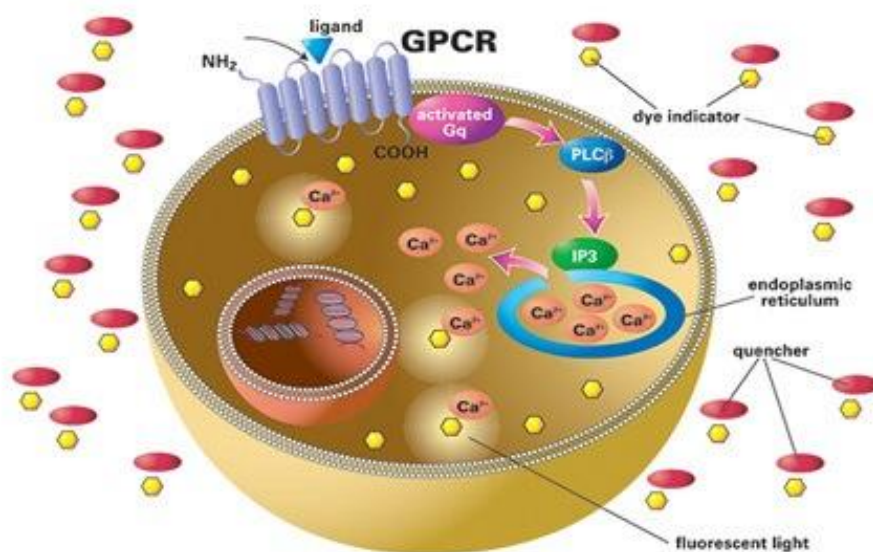


Figura 7. Ubicación del ligantes GPCR en la membrana de una célula (Molecular devices, GPCR-Receptores acoplados a proteínas G).

Modulador de Canal iónico: Los canales iónicos son un tipo de proteínas localizadas en las membranas celulares como se muestra en la figura 8, con una estructura semejante a un poro por el cual se permite el flujo de iones desde un lado de la membrana al otro. Los cambios en la concentración local de iones y por ende en el campo eléctrico celular juegan un papel central en los procesos fisiológicos, tan variados como la comunicación, la proliferación y secreción celular (26).

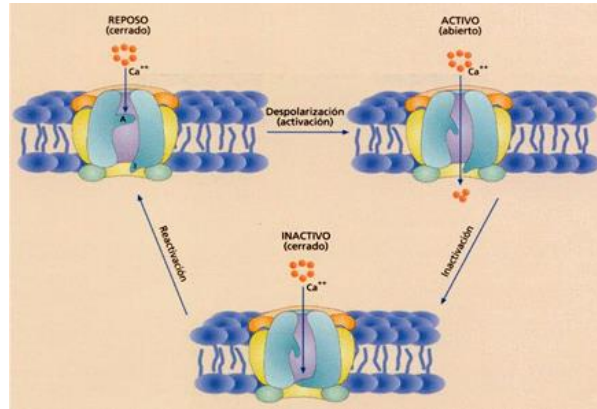


Figura 8. Estados conformacionales del canal iónico (ITACA-CM, Canales voltaje-dependientes de  $Ca^{2+}$  Tipo-)

Inhibidor de Tirosin Quinasa: Varias proteínas quinasas se activan en las células tumorales y dirigen el crecimiento y progresión del tumor como se muestra en la figura 9. Por lo tanto, el bloqueo de la tirosin-quinasa representa un enfoque racional para el tratamiento antitumoral. Los receptores de la tirosin-quinasa produce una señal mitogénica a través de la activación del gen Ras, que es un oncogén frecuentemente activado por mutaciones puntuales a diversos tumores humanos (27).

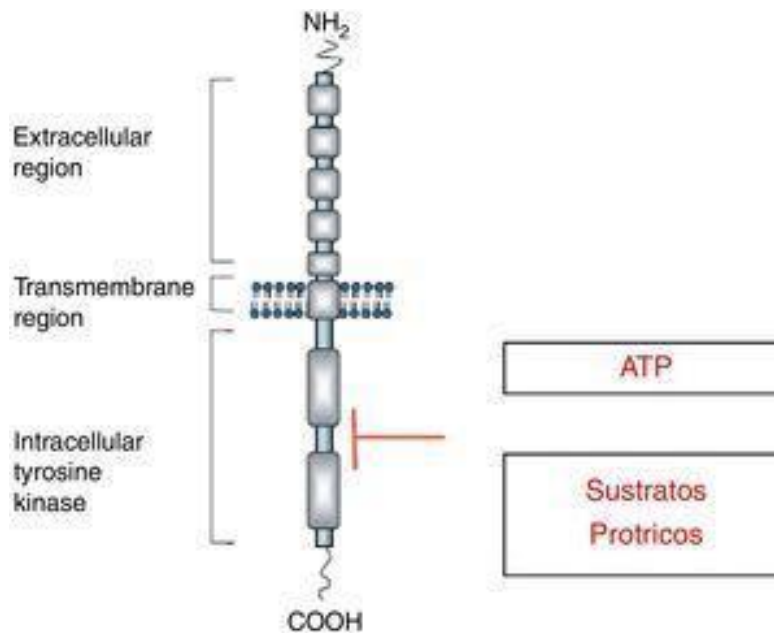


Figura 9. Estructura de las Tirosin Quinasa (Laila Y. Bielski, Revista argentina de endocrinología y metabolismo)

Ligantes de receptores nucleares: Los receptores nucleares constituyen una familia de factores transcripcionales activados por ligantes que regulan la expresión de un gran número de genes de forma dependiente del tipo y contexto celular como se muestra en la figura 10. En presencia de un ligantes en específico, los receptores nucleares se acumulan en el núcleo para modular la expresión de sus genes blanco (28).

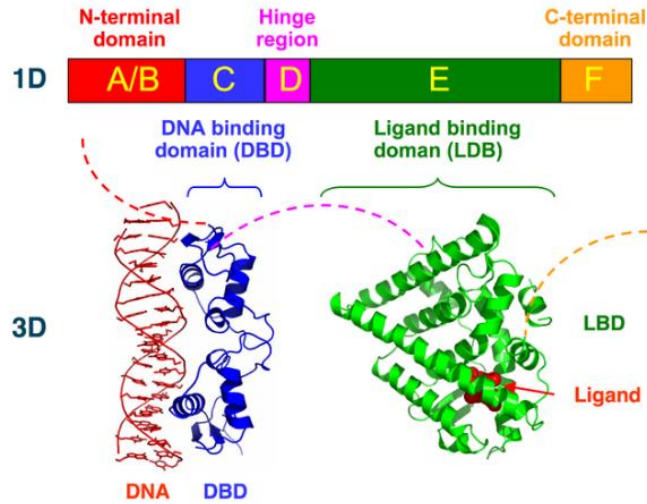


Figura 10. Estructura de receptores nucleares (Boghog2, Wikimedia Commons)

Inhibidor de proteasa: El mecanismo de acción de los inhibidores de la proteasa se basa en que se unen a una enzima viral denominada proteasa, que evita que el virus se replique en la célula, los inhibidores de la proteasa han demostrado su eficacia en el tratamiento de patógenos virales, algunos pueden impedir que las células cancerosas diseminen como se muestra en la figura 11 (29) (24).

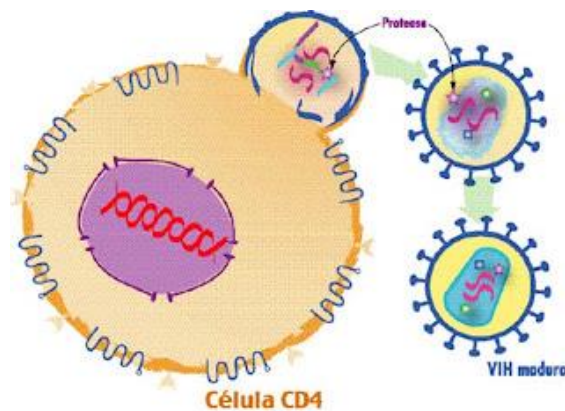


Figura 11. Mecanismo de acción de la proteasa de una célula de VIH en una célula CD4 (blog spot, tratamiento farmacológico preventivo)

Inhibidor enzimático: Son moléculas que impiden la acción de una enzima. Las enzimas ayudan a acelerar las reacciones químicas del cuerpo y participan en muchas funciones celulares como se muestra en la figura 12, como la señalización, el crecimiento y la multiplicación de las células. En el caso del tratamiento de cáncer, los inhibidores enzimáticos se pueden usar para impedir la acción de ciertas enzimas que las células cancerosas necesitan para crecer (24).

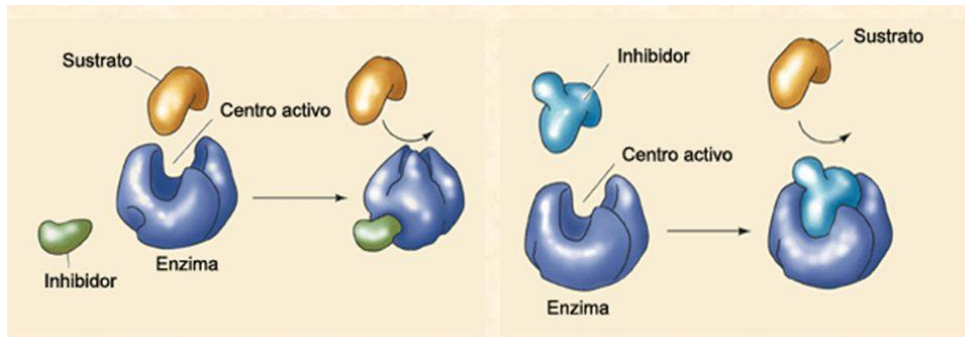


Figura 12. Mecanismo de acción de un inhibidor enzimático (Fundación H.A. Barcelo, Facultad de Medicina):

Inhibición de la inflamación en TPA: La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico de un organismo. El TPA (13-Acetato del-12-O-tetradecanoil-forbol) posee propiedades irritantes, proinflamatorias y propiedades irritantes, se utiliza como método de evaluación de la inhibición de la inflamación, Se utiliza el método Edema auricular en ratón(30).

Tener buenos parámetros de bioactividad es sinónimo de biodisponibilidad ya que facilitaría a la cantidad de fármaco activo que llega a la circulación sistémica y la velocidad con la que accede a esta, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al lugar de acción depende de las características bioactivas del fármaco (31).

### 2.7. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es el grado y velocidad con la que una forma activa de un fármaco o uno de sus metabolitos accede a la circulación, y alcanza de esta manera su lugar de acción (32). La farmacocinética, que a veces se define como los efectos del organismo sobre el fármaco, se refiere al movimiento de los medicamentos hacia el interior, a través del

organismo y hacia el exterior de este, es decir, el curso temporal de su absorción, biodisponibilidad, distribución, metabolismo y excreción; sin embargo, este debe ser absorbido en el organismo para que se pueda tener una accesibilidad y poder cumplir su función. Existen parámetros que se toman en cuenta para determinar si un fármaco tiene una buena accesibilidad cinética. Biodisponibilidad de los fármacos:

Log P se utiliza en estudios QSAR, *In silico*, para el diseño racional de fármacos como medida de hidrofobicidad molecular, la cual afecta la absorción de un fármaco, la biodisponibilidad, las interacciones fármaco-receptor hidrófobo, el metabolismo de las moléculas, así como su toxicidad (18).

### 2.8. Propiedades que hacen a una molécula un buen fármaco

La capacidad de una sustancia de actuar como fármaco está dada por su naturaleza física, que a su vez está dada por su estado: sólido, líquido, o gaseoso; por el tipo de macromolécula de que se trate: Carbohidrato, lípido, proteína o componentes de ellos; y por sus características químicas: ácido o base débil, que hace que estas sustancias sean capaces de ionizarse. La acción del fármaco también depende del tamaño ya que dependerá de la entrada en el organismo

El fármaco no solo debe tener una naturaleza y tamaño que le permitan acceder al organismo, sino que también debe ser capaz de interactuar con su receptor, lo que puede ocurrir mediante la formación de enlaces hidrofóbicos, electrostáticos y covalentes.

Las interacciones electrostáticas son fuerzas eléctricas que actúan entre el receptor y el fármaco y pueden ser muy poderosas, pero se pueden romper con facilidad, es decir, no son definitivas (33).

A lo largo del tiempo se han determinado algunas características empíricas que una molécula debe de cumplir para que pueda realizar una función eficiente de un fármaco, como lo son las reglas de Lipinski.

#### 2.8.1. Regla de Lipinski

La regla de Lipinski expresa el hecho conocido de que la biodisponibilidad oral supone un balance entre la solubilidad acuosa del compuesto activo y su habilidad para difundir pasivamente a través de diferente tipo de membrana biológicas, esto resulta de suma

importancia, especialmente durante los primeros pasos de descubrimiento del fármaco tales como identificación del líder y su posterior optimización (34). Estas reglas predicen una absorción de al menos el 20 % de las moléculas las cuales deben de estar entre los siguientes parámetros:

- 1.- No más de cinco donadores de enlace por puentes de hidrógeno (átomos de nitrógeno u oxígeno con al menos un átomo de hidrógeno).
- 2.- No contener más de diez aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno (Átomos de nitrógeno, oxígeno o flúor).
3. Debe poseer un peso molecular inferior a 500 Da. El punto de corte de 500 daltons separa aquellos que tienen adecuada biodisponibilidad de aquellos que tienen biodisponibilidad aceptable, además en relación con el aumento de los enlaces rotables, la superficie de área polar y el conteo de enlaces de hidrógeno.
4. Debe poseer un coeficiente de reparto octanol-agua (logP) inferior a 5 (35).

La solubilidad controla tanto la velocidad de disolución como la concentración máxima alcanzada por la sustancia en el fluido gastrointestinal, factores ambos que contribuyen a la velocidad de absorción; sin embargo, moléculas excesivamente polares resultarán problemáticas en su paso a través de mencionadas barreras biológicas (membrana gastrointestinal, barrera hematoencefálica). Esta propiedad fisicoquímica también es crítica para la metabolización y tiempos de eliminación, que resultan ser más cortos en drogas hidrosolubles, y por tanto se espera menores toxicidades y efectos colaterales si la solubilidad acuosa de la droga se incrementa (34).

## 2.9. Iridoides

En la naturaleza se proporcionan una amplia gama de compuestos con una diversidad de actividades biológicas que no tienen una función directa en el metabolismo primario, llamadas metabolitos secundarios con las interacciones ecológicas entre plantas y medio ambiente, que tienen como función en defensa de la planta contra depredadores y patógenos, actúan como atrayentes o repelentes de animales (36).

Una de estas clases de compuestos son los iridoides. Estos metabolitos están presentes en plantas y animales; en plantas, los iridoides a menudo se encuentran unidos a la glucosa, por lo que se le denominan glucósidos iridoides. Los iridoides representan un gran grupo

de ciclopentan [c] pirano mono terpenoides que abundan en las familias de plantas como lo es *Astianthus viminalis*.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han revelado que los iridoides tienen propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias, inmunomoduladores, hepatoprotectoras, cardioprotectores, anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, colinérgicas, propiedades antiespasmódicas y purgantes (37).

En estructura química, los iridoides se caracterizan por un anillo de seis átomos de carbono que contiene un oxígeno unido a un anillo de ciclopentano Figura 13 (38).

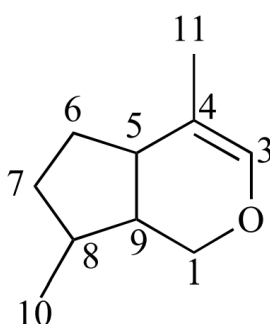


Figura 13. Estructura general de un Iridoide (Uniquim, UNAM).

Se han propuesto varias clasificaciones, pero la mayoría parece estar de acuerdo en que existen cuatro grupos principales de iridoides, Los glucosídicos iridoides, glucósidos secoiridoides, iridoides no glucosídicos y bis-iridoides, Casi todos los secoiridoides son glúcidos. Los iridoides tienen grupos hidroxilo hemiacetal y son de naturaleza activa. Además, en su mayoría se encuentra en forma de glucósidos y se combinan con glucosa en el grupo hidroxilo C-1 (39) como se muestra en la figura 14.

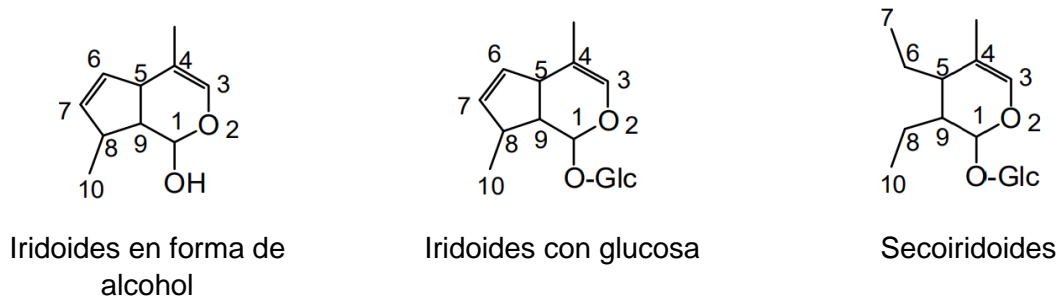


Figura 14. Principales derivados de los iridoides (Congcong Wan, *Iridoids: Research Advances in Their Phytochemistry, Biological Activities, and Pharmacokinetics*).



Los iridoides poseen diversas propiedades beneficiosas. Estos compuestos presentan capacidad para mejorar la función hepática y capacidad estimular la excreción de ácidos biliares, así como actividad antimicrobiana, actividad antitumoral, actividad antiviral, antiinflamatoria, entre otras. Existen en la naturaleza algunas plantas con propiedades farmacológicas como *Astianthus viminalis* (Figura 15), que resultan útiles precisamente porque contienen principios activos de naturaleza iridoídica, destacan el olivo, el harpagófito, la valeriana, la genciana y el fresno, un árbol rico en iridoides que, como las anteriores plantas se ha utilizado mucho en la medicina popular por sus diversas actividades farmacológicas (37).



Figura 15. *Astianthus viminalis* planta donde se han aislado iridoides (Oswaldo Telles/CONABIO).



### 2.10. Actividad Antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria es una actividad farmacológica de interés científico, principalmente por su virtud de potencial de ciertos compuestos que interfieren en la evolución de enfermedades que comienzan con un proceso inflamatorio.

#### 2.10.1. Proceso inflamatorio

El proceso inflamatorio involucra una serie de eventos inespecíficos que pueden ser provocados por numerosos estímulos o agresiones en el medio como agentes biológicos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, traumatismos, lesiones térmicas o fisicoquímica de otra índole, etc., como se muestra en la figura 16. Cada tipo de estímulo provoca una respuesta característica que constituye una variante relativamente menor al mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta esta usualmente acompañada por conocidos signos clínicos como tumefacción (edema), rubor, calor, dolor espontaneo a la palpación y desorden de la función tisular.

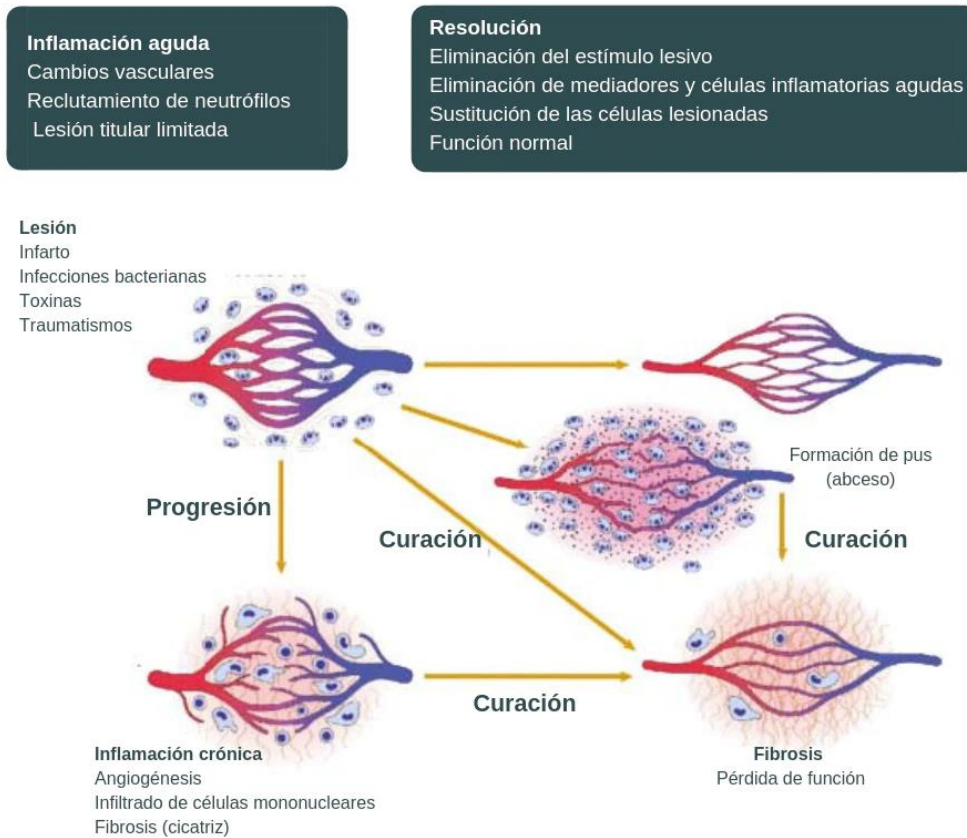


Figura 16. Evolución posible de la inflamación aguda: resolución, cicatrización, inflamación crónica (Douglas Laboratories, Vida Saludable).

La inflamación es un mecanismo fisiopatológico básico, la magnitud de la respuesta inflamatoria es crucial pues una respuesta inflamatoria insuficiente resulta en inmunodeficiencia, lo cual puede conducir desde una infección hasta cáncer. Por otro lado, una excesiva respuesta inflamatoria causa morbilidad y mortalidad en enfermedades tales como, arteriosclerosis, tromboembolismo, enfermedad arterial coronaria, cerebral y periférica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, entre otras (30).

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica. La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve; sus características fundamentales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (principalmente neutrófilos). La inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular (40).

Aunque todos los tejidos al lesionarse van a liberar mediadores de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito. Esta es una célula inmune inespecífica que también procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos. El mastocito contiene en el citoplasma gránulos con mediadores de la inflamación preformados. Cuando se activa, libera estos factores, junto con otros de carácter lipídico que son sintetizados como se muestra en la figura 17. El mastocito se detecta en casi todos los tejidos, siendo localizado principalmente alrededor de los pequeños vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados (41).

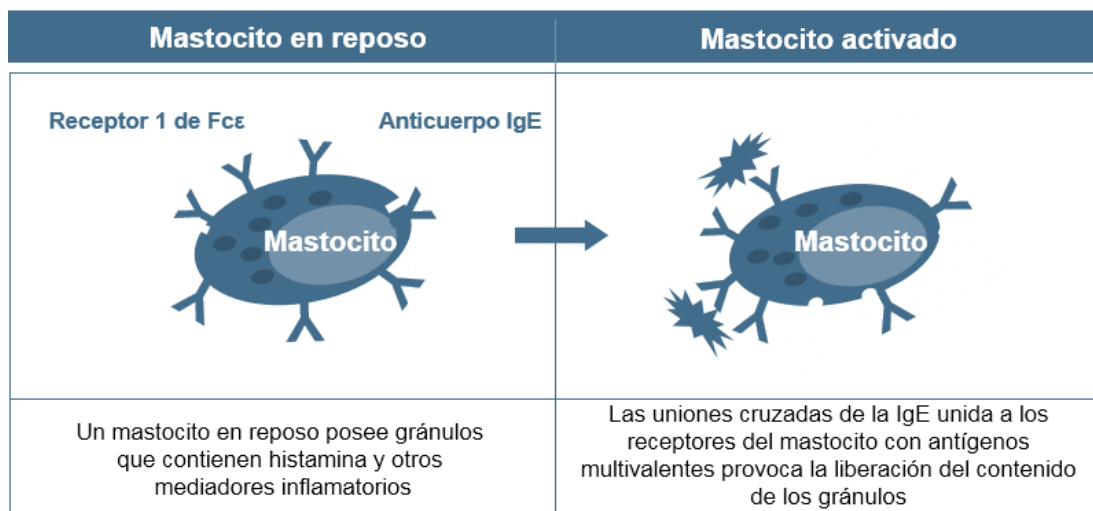


Figura 17. Activación de mastocitos (Mast Cells, British Society for Immunology).

Se conoce que la respuesta inflamatoria aguda (RIA) comprende una secuencia de eventos importantes, así como los mecanismos estructurales y moleculares que están de base a estos procesos; también se conoce que son los distintos mediadores químicos los que contribuyen a que ocurran dichos eventos.

Los mediadores químicos fundamentales en la RIA, teniendo en cuenta que son la causa de los acontecimientos, así como su origen y principales acciones se muestran en la tabla 3.

*Tabla 3. Mediadores químicos y su acción.*

<b>Mediador químico</b>	<b>Acción</b>
<b>Histamina y serotonina (Aminas vasoactivas)</b>	Incremento de la permeabilidad
<b>Bradicina</b>	Incremento de la permeabilidad y dolor
<b>C3a (Producto del complemento, anafilotoxinas)</b>	Incremento de la permeabilidad opsonina
<b>C5a (Producto del complemento, anafilotoxinas)</b>	Incremento de la permeabilidad, quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
<b>Prostaglandinas (Metabolitos de ácido araquidónico)</b>	Quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
<b>Leucotrieno B4 (Metabolito del ácido araquidónico)</b>	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción
<b>Leucotrieno C4, D4, E4 (Metabolitos del ácido araquidónico)</b>	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, vasoconstricción
<b>Metabolitos del oxígeno (Radicales libres)</b>	Incremento de la permeabilidad, lesión endotelial y tisular.
<b>Factor activado de plaquetas (PAF)</b>	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, cebado de leucocitos
<b>Interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) (citocinas)</b>	Reacciones de fase aguda, activación endotelial, quimiotaxis
<b>Óxido nítrico</b>	Incremento de la permeabilidad, vasodilatación, citotoxicidad.

La inflamación es la respuesta inicial e inespecífica del organismo ante estímulos mecánicos, químicos o microbianos. Es una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente, desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células

endoteliales. Es una respuesta beneficiosa si el proceso inflamatorio mantiene un equilibrio entre células y mediadores.

En ocasiones, la intensidad o la repetición de la agresión provocan la pérdida del control local o la activación de unos mecanismos de respuesta que están habitualmente quiescentes (sin división celular) y que sobrepasan los sistemas de control, la pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactiva condiciona una respuesta sistémica que se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o *SIRS* (El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) como se puede observar en la figura 19 (42). Puede desencadenarse por una infección (virus, bacterias, protozoos y hongos) o por una causa no infecciosa (traumatismo, reacciones autoinmunes, cirrosis o pancreatitis).

Se describen 3 fases para el desarrollo del SIRS (figura 18).

- En la fase I, como respuesta a la agresión, se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema retículo endotelial.
- En la fase II, se liberan pequeñas cantidades de citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento. Se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece, aparece.
- En la fase III o reacción sistémica masiva. Las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad micro circulatoria y lesión en órganos diversos y distantes.

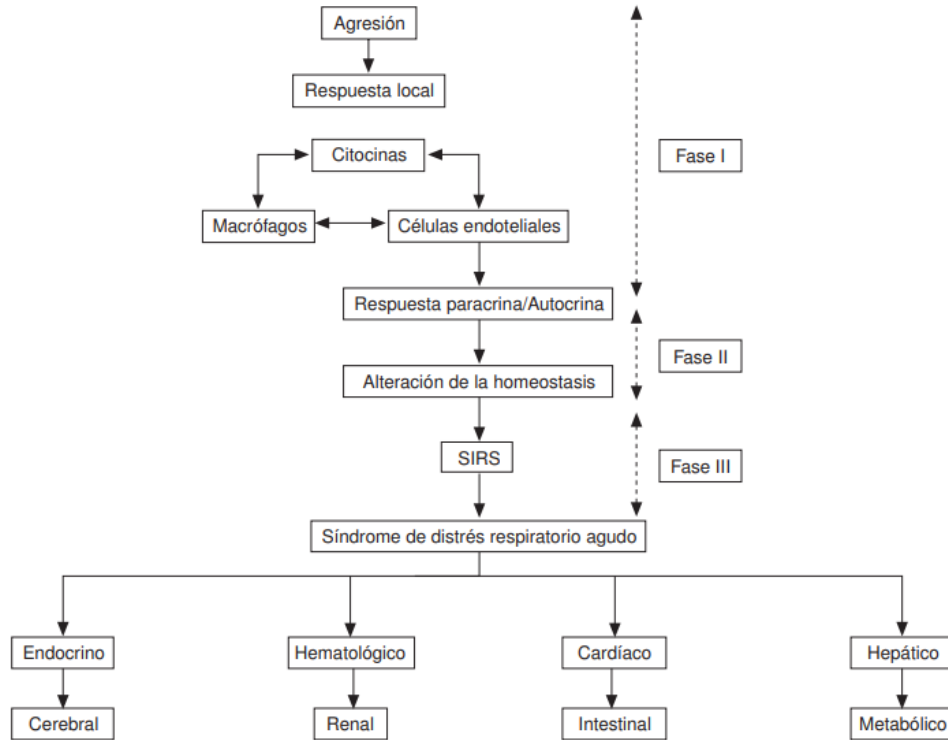


Figura 18. Fases evolutivas de los procesos inflamatorios. En una primera fase se produce la activación de las células inflamatorias y la liberación de sus mediadores. Si el síndrome inflamatorio progresa, se inicia una segunda fase con activación de sistemas endocrino, autocrino y paracrino que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La desfavorable evolución de este síndrome da lugar a una tercera fase de disfunción y fallo orgánico múltiple. La aparición de distrés respiratorio agudo suele marcar el inicio de esta cascada de fracasos orgánicos (A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS).

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-6, y actúa como precursor de numerosas prostaglandinas con efectos potenciales sobre el anabolismo muscular, el cual juega un papel importante en el proceso inflamatorio llamado cascada del ácido araquidónico.

### 2.10.2. Cascada del ácido araquidónico

El ácido araquidónico es un constituyente de las membranas celulares, En condiciones fisiológicas. La concentración en el medio interno del ácido araquidónico libre es baja. Cuando los tejidos están expuestos a estímulos fisiológicos o fisiopatológicos como citocinas, factores de crecimiento u hormonas, es liberado de la membrana celular por acción, esencialmente, de fosfolipasa A2 las cuales comprende una gran familia de

diferentes enzimas que incluyen como cuatro grupos principalmente; las secretadas, las citosólicas, las independientes de  $Ca^{2+}$  y los factores activadores de plaquetas, acetil hidrolasa/ lipoproteína lipídica oxidada asociada.

El metabolismo posterior del ácido araquidónico se produce a través de tres vías: la vía ciclooxigenasa (COX), la vía de la lipoxigenasa (LOX) y la vía del citocromo P450 mono oxigenasa (CYP) como se muestra la figura 19 (43) .

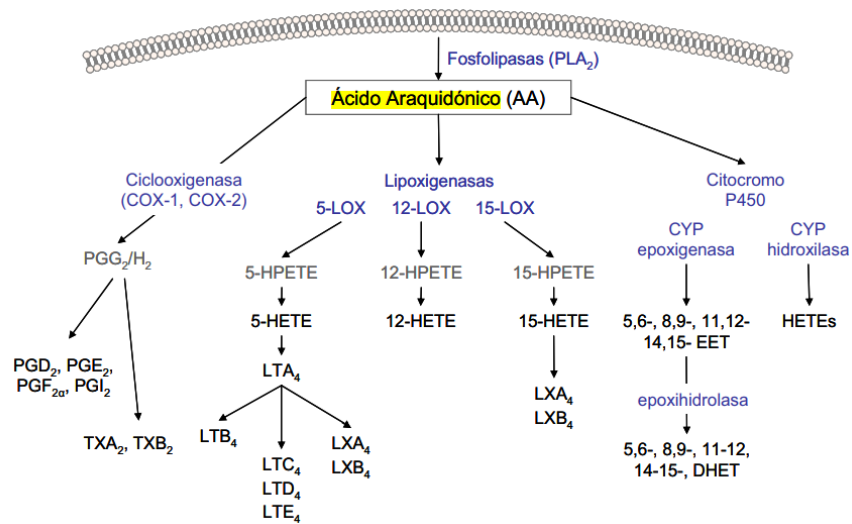


Figura 19. Cascada del ácido araquidónico. Una vez liberado de la membrana por la PLA<sub>2</sub>, el ácido araquidónico puede ser metabolizado a través de 3 vías principales. A través de la vía de la ciclooxigenasa (COX) se producen prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX), a través de la vía de la lipoxigenasa (LOX) se producen los ácidos hidroxicosatetracnoicos (HETE), los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) y a través de la vía del citocromo P450 (CYP) se producen los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) y sus metabolitos correspondientes, los ácidos dihidroxieicosatetraenoicos (DHET) y HETEs (Derek J. McPhee, Molecules).

### 2.10.2.1. Vía de la ciclooxigenasa

El ácido araquidónico se metaboliza por la prostaglandina G/H sintasa o COX dando lugar a la prostaglandina (PG) G<sub>2</sub> y posteriormente, a un endoperóxido cíclico inestable denominado PGH<sub>2</sub> que a través de diferentes procesos químicos o enzimáticos genera las PG, la prostaciclina o los tromboxanos (TX). Existen cuatro PG: PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> y PGI<sub>2</sub> que actúan de forma autocrina y paracrina como mediadores para mantener la homeóstasis local.

La producción de PG depende de la actividad de una enzima, la COX, que puede ejercer tanto la actividad ciclooxygenasa como peroxidasa y presenta dos isoformas (COX-1 y COX-2). La COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayoría de las células y mantiene la concentración fisiológica de PGs. Su expresión regula funciones como la cito protección gástrica y la hemostasia. La actividad de la COX-2 se induce por estímulos inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento, lipopolisacáridos, citocinas y promotores de tumores.

Es responsable de incrementar la producción de PGs en procesos inflamatorios y enfermedades proliferativas como cáncer. Durante el proceso inflamatorio, tanto la concentración como el perfil de la producción de PGs cambian drásticamente. Normalmente, la producción de PG es baja en tejidos no inflamatorios, pero aumenta inmediatamente en procesos agudos de inflamación de células inmunitarias, Ambas enzimas son la diana de los fármacos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

#### 2.10.2.2. *Vía de la lipoxigenasa*

Los mamíferos expresan por lo menos tres Lipoxigenasa (LOX); la 5-, 12- y 15-LOX que dan lugar a diversos regio isómeros de hidroperóxidos arílicos, los ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE). La 5-LOX da lugar al 5-HPETE, la 12-LOX al 12-HPETE y la 15-LOX al 15-HPETE. Los HPETE se convierten rápidamente al correspondiente HETE (5-, 12-, 15-HETE). Además, cada HETE puede presentar la estereo configuración R o S ya que las LOX son estereoespecíficas, las S-LOX predominan en el colon y forman más del 99 % de S-HETE y menos del 1 % de R-HETE. Las R-LOX no se han detectado en el colon, si bien los R-HETE pueden metabolizarse por otras vías como la del Citocromo P450 (CYP).

La 5-LOX es una di oxigenasa soluble que cataliza la conversión de ácido araquidónico en 5-HPETE, la 5-LOX se ve incrementada por acción de la proteína activadora de la 5-LOX (*5-lipoxygenase-activating protein*, FLAP), una proteína integral de membrana que a pesar de no tener acción enzimática aumenta la afinidad por el ácido araquidónico. La inhibición farmacológica de la FLAP previene la translocación de la 5-LOX desde el citosol a membrana e impide su activación. Existen diferentes fármacos que interaccionan en diversos puntos de la vía de la LOX. Por ejemplo, los AINES además de inhibir la COX pueden incrementar la producción de leucotrieno (LT) y los corticoides pueden incrementar la expresión del receptor BLT1 para LTB4 en neutrófilos.

La enzima 12-LOX cataliza la conversión del AA al 12-HETE y en menor proporción al 15-HETE y la conversión de EPA al ácido 12-(S)-hidroxieicosapantanoico (12-(S)-HEPE). Se han ensayado diferentes inhibidores de la 12-LOX tanto en animales como en humanos; sin embargo, debido a la falta de eficacia o los efectos adversos que presentan no han dado lugar a ningún fármaco hasta el momento.

La enzima 15-LOX metaboliza el ácido araquidónico dando lugar al 15-HETE y en menor proporción al 12-HETE y también es capaz de catalizar la conversión del ácido linoleico (LA) al ácido 13-(S)-hidroxioctadecadienoico (13-HODE) y del DHA a resolvinas y protectina. Los metabolitos de la 15-LOX se consideran con actividad antiinflamatoria, así, tanto del 15-HETE como el 13-HODE son ligandos de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (*peroxisome proliferator activated receptors*, PPAR) y cuya activación reduce la expresión de moléculas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . 15-HETE también puede ser metabolizado posteriormente por la 5-LOX dando lugar a LXA4 y LXB4, también con actividad antiinflamatoria.

### 2.10.2.3. Vía del citocromo P450

Las enzimas del CYP son oxidasas que catalizan un gran número de reacciones químicas y tienen como sustrato una elevada cantidad de moléculas, entre ellas, el ácido araquidónico. Éste se puede metabolizar a través del CYP con actividad epoxigenasa dando lugar a los ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) y a través de la oxidación bisalílica y de la hidroxilación formando HETE. Se han identificado 52 genes CYP en 15 subfamilias, en los cuales CYP2C y CYP2J son genes con acción epoxigenasa (por tanto, formadores de EET). Las enzimas del CYP incorporan un átomo de oxígeno a uno de los 4 dobles enlaces del ácido araquidónico dando lugar a: 5,5-EET, 8,9-EET, 11,12-EET y 14,15-EET. Además, cada EET puede presentar la estereoconfiguración S/R o R/S y por tanto los CYP pueden formar ocho potenciales EETs.

Una vez formados, los EET son metabolizados por diferentes vías siendo la principal vía catabólica la conversión a su ácido dihidroxieicosatrienoico (DHET) correspondiente mediante la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH). Los DHET se consideran menos activos y son más polares, por lo que se difunden rápidamente a otros tejidos. En las células en las que existe baja actividad sEH o se encuentra inhibida, se produce la  $\beta$ -oxidación o la elongación de la cadena.



Las enzimas del CYP median la reacción de oxidación bis-álílica dando lugar a seis HETE diferentes (5-, 8-, 9-, 11-, 12- y 15-HETE) similares a los producidos por la vía de la LOX. La actividad hidroxilasa del CYP produce 16-, 17-, 18-, 19- y 20-HETE. Los CYP sintetizan predominantemente R-HETE en estudios in vitro (43).

Con la aparición de una inflamación se busca alternativas que solucionen el problema, como tomar un medicamento antiinflamatorio, la antiinflamación es la función de detener o reducir la inflamación de una parte concreta del organismo, lo que conlleva con un efecto analgésico, por ejemplo, la reducción de la inflamación en garganta, el dolor y malestar también se reducen.

### 2.11. Antiinflamatorios

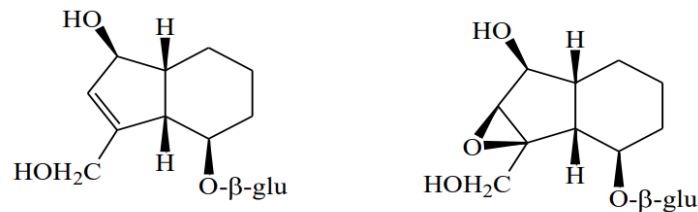
Aunque algunos fármacos tienen ciertas propiedades antiinflamatorias, solamente se consideran antiinflamatorios dos grandes grupos de fármacos: los antiinflamatorios esteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (44).

Los antiinflamatorios esteroides son corticoides naturales (hormonas producidas por la corteza adrenal) o son semisintéticos de características estructurales y farmacológicas similares. Los mecanismos antiinflamatorios son diversos, que incluyen entre otros la síntesis de proteínas con efecto antiinflamatorio y la inhibición de la síntesis de numerosos factores proinflamatorios y de crecimiento. Su uso general se ve limitado por sus importantes efectos secundarios y sus efectos sobre el metabolismo del organismo (30) (44).

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo de agentes de estructura química diferente que tiene como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la encima COX. Son sustancias capaces de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, algunos también ejercen acciones antipiréticas y analgésica, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los hacen útiles en el tratamiento de trastornos en los cuales el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio (30).

En el arsenal terapéutico actual los AINEs ocupan un lugar de gran importancia. Son agentes que en muchas patologías se utilizan crónicamente y a veces de por vida, por lo que la relación costo-riesgo-veneficio debe ser considerada. Existen muchos trabajos sobre evaluación de la actividad antiinflamatoria que se han realizado tanto en extractos como en

metabolitos secundarios aislados de fuentes naturales. Estos estudios se han realizado guiados a través de diferentes modelos farmacológicos tanto in vivo como in vitro. Los Iridoides glicosilados como aucubina y catalpol (Figura 20) representan un grupo de mono terpenoides ciclopentano[c]pirano encontrados en varias plantas medicinales orientales. Aucubina previene la producción de TNF- (IC<sub>50</sub> = 101 g/mL) e IL-6 en monocitos estimulados (IC<sub>50</sub> = 190 g/mL), a través de un mecanismo que involucra el bloqueo de la activación NF-κB. Catalpol, el principal metabolito obtenido de corteza de *Catalpa ovata* G. Don (Bignoniaceae) fue efectivo en la prevención de la producción de TNF-, IL1 e IL-6 en macrófagos estimulados con LPS (30).



*Figura 20. Estructura de Aucubina del lado izquierdo y catalpol del lado derecho, (Gomes-Estrada, Boletín latinoamericano)*

A este grupo de sustancias también pertenecen los ginsenósidos (Gs), un conjunto de metabolitos con potencial actividad antiinflamatoria, los cuales han sido motivo de decenas de investigaciones encaminadas a elucidar el posible mecanismo de su actividad biológica (44).

### 2.12. Actividad Anticancerígena general

El cáncer es una enfermedad por la que las células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes, es posible que el cáncer comience en cualquier parte del cuerpo humano, formado por billones de células. En condiciones normales, las células humanas se forman y multiplican para formar células nuevas a medida que el cuerpo las necesita, cuando este proceso no sigue este orden y las células anormales o células dañadas se forman y se multiplican cuando no deberían, a esta masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían se les llama neoplasia. Estas células tal vez formen tumores, que son bultos de

tejido, Los tumores son cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos), Los tumores cancerosos se diseminan (o invaden) los tejidos cercanos. También podrían viajar más lejos a otras partes del cuerpo y formar tumores, un proceso que se llama metástasis. Los tumores cancerosos también se llaman tumores malignos (24).

Las neoplasias se caracterizan por un crecimiento celular anómalo y continuado que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta una tolerancia a la invasión de señales mitógenas, el ciclo celular y los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis. Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático (45).

Los iridoides están presentes en una gran cantidad de plantas utilizadas en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades. Como compuestos puros han sido evaluados como neuroprotectores, anticancerígenos, antiinflamatorios, sedantes, antioxidantes, antiespasmódicos, inmunomoduladores, antipiréticos, hepatoprotectores y cardioprotectores entre muchas otras actividades biológicas asociadas a los mismos. Existen revisiones bibliográficas en la literatura que documentan que las principales actividades asociadas a estos productos naturales son la neuro protectora, anticancerígena y antiinflamatoria; sin embargo, a pesar de su importante contribución a la farmacología de las plantas de donde se aíslan, las bases químicas que les confieren estas características aún no han sido bien establecidas y explicadas (46).

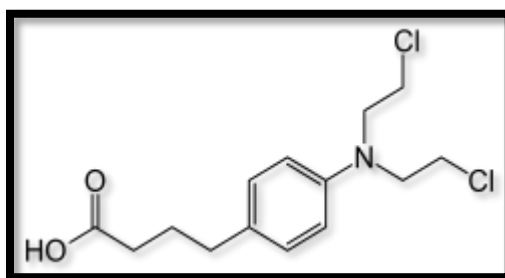
#### *2.12.1. Tratamientos: Neoplásicos*

El tratamiento de las neoplasias malignas se sustenta básicamente en tres pilares: la cirugía, único tratamiento curativo para tumores sólidos; la radioterapia, que se dirige al control regional del tumor y, finalmente, la quimioterapia, cuya finalidad es el control de la enfermedad diseminada y puede ser opción de tratamiento curativo en caso de neoplasias hematológicas y tumores sólidos de la misma familia germinal (47).

Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinado

por el tiempo de duplicación del tumor. Las enfermedades neoplásicas se deben tratar con la máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible. El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos (45).

El clorambucilo es uno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la neoplasia, se usa para tratar un determinado tipo de leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés, un tipo de cáncer de los glóbulos blancos). El clorambucilo (Figura 21) también se usa para tratar el linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Hodgkin (tipos de cáncer que se inician en determinados glóbulos blancos que, por lo general, combaten las infecciones). El clorambucilo pertenece a una clase de medicamentos llamados agentes alquilantes. Actúa retardando o deteniendo el crecimiento de las células cancerosas en el cuerpo (48).



*Figura 21. Estructura del clorambucilo (after Sweetman SC, Wikipedia.org)*

### *2.12.2. Clasificación de los antineoplásicos*

Un mismo fármaco puede tener más de un modo de acción sobre la célula tumoral, aunque habitualmente predomina uno de ellos. La clasificación que se utiliza actualmente se basa en la diana o punto de acción del antineoplásico (45).

#### *2.12.2.1. Antineoplásicos que actúan sobre el ADN*

La replicación del ADN surge durante la síntesis o la fase S del ciclo celular y la segregación cromosómica del ADN replicado sucede en M o en la fase de mitosis. Las fases "intermedias" G1 y G2 anteceden a S y M, respectivamente. Según datos históricos, los quimioterapéuticos se han dividido en fármacos "sin especificidad de fase" que actúan en cualquier fase del ciclo y los que tienen "especificidad de fase", cuya acción obliga a que la

célula esté en una fase particular del ciclo para lograr máximo efecto como esta en la figura 22.

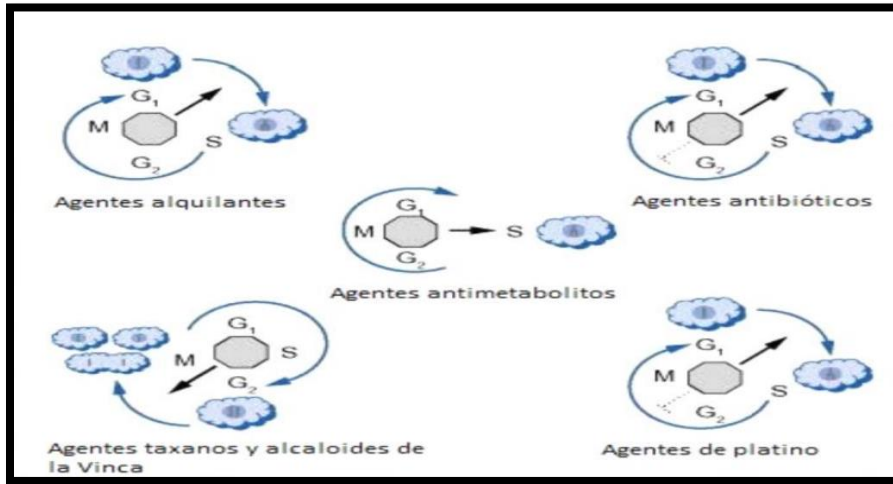


Figura 22. Interacción de fármacos con el DNA (Lentz: Comprehensive Gynecology).

Una vez que el fármaco actúa, la célula puede llegar a un "punto de restricción" en su ciclo en que es posible evaluar el daño causado por el fármaco y ella lo repara o comienza su apoptosis. Una función importante de algunos genes supresores de tumores como p53 pudiera ser modular la función de puntos de restricción. (49).

#### 2.12.2.2. Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular

Clasificamos aquí los fármacos que son factores externos de estímulo o de inhibición de la división celular, y a los agentes que actúan directa o indirectamente sobre los mismos. Los antineoplásicos hormonales sólo tienen efecto en tejidos cuyo crecimiento depende de estímulo hormonal. La indicación se basa en que los tejidos conservan, al menos al principio, los receptores para las hormonas y una capacidad parcial de respuesta a las mismas. Otros factores hormonales se usan en procesos específicos. Así, los corticoides son inhibidores de la división de los linfocitos y se emplean en leucemias. Los interferones tienen acción directa y bastante compleja sobre muchas células del organismo (50).

### 2.12.2.3. Anticuerpos monoclonales

El tratamiento con anticuerpos monoclonales consiste en administrar anticuerpos producidos experimentalmente que actúen sobre proteínas específicas de la superficie de las células cancerosas como se muestra en la figura 23. Se dispone de muchos de estos anticuerpos y otros se están estudiando actualmente (49).

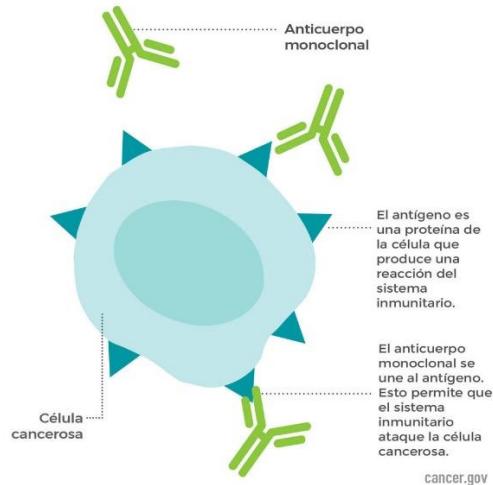


Figura 23. Actividad de anticuerpos monoclonales (Cancer.gov/Instituto Nacional del Cáncer).

- El trastuzumab es uno de estos anticuerpos y actúa sobre el receptor HER-2/neu presente en la superficie de las células cancerosas en el 25 % de las mujeres afectadas por cáncer de mama. El trastuzumab potencia el efecto de los antineoplásicos.
- El rituximab es sumamente eficaz en el tratamiento de linfomas y de leucemias linfocíticas crónicas. Se puede administrar el rituximab unido a un isótopo radiactivo para irradiar directamente las células del linfoma.
- El gemtuzumab ozogamicina, una combinación de anticuerpo y fármaco es eficaz en algunos casos de leucemia mieloide aguda.

Varios anticuerpos monoclonales modifican la función de puntos de control inmunitario, que ayudan a controlar el sistema inmunológico y, al hacerlo, estimulan la inmunidad natural del cuerpo contra el cáncer. Los medicamentos llamados inhibidores de punto de control pueden bloquear los puntos de control CTLA-4 (ipilimumab) y PD1 o PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab, avelumab). Pembrolizumab se puede usar para cualquier cáncer avanzado con un defecto de reparación del ADN con independencia del lugar del cuerpo donde se encuentra el cáncer. Estos medicamentos a veces se administran solos o combinados con otros medicamentos contra el cáncer (51).

### 2.13. Actividad psoriasis

La psoriasis es una enfermedad cutánea incurable de naturaleza inflamatoria caracterizada por placas eritematosas. Se estima que afecta de 2 a 3 % de la población mundial; es menos frecuente en las regiones ecuatoriales que en las nórdicas. En 2009 se estimó que la prevalencia en México sería de 2.9 %, lo que equivaldría a más de 3 millones de mexicanos afectados. La incidencia de muerte debida directamente a la psoriasis es baja, pero sus manifestaciones físicas y psicológicas la hacen incapacitante, comparable al cáncer, la diabetes y la depresión (52).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria que se manifiesta casi siempre con pápulas y placas eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación de color plata. Múltiples factores contribuyen, incluyendo la genética. La psoriasis es la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis como se muestra en la figura 24. Los individuos con piel clara tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad que los de piel oscura. Los picos de aparición tienen una distribución principalmente bimodal, la mayoría de ellos entre dos rangos de edad 16-22 años y 57-60, aunque pueden aparecer en cualquier edad.

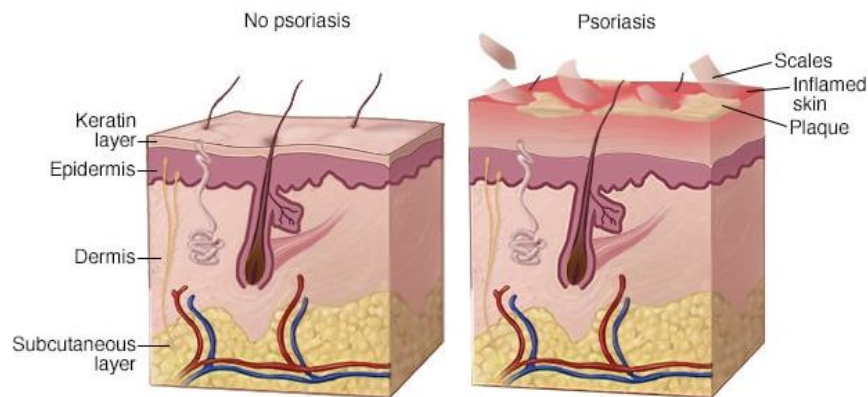


Figura 24. En la psoriasis, el ciclo de vida de las células de tu piel se acelera en gran medida, lo que genera una acumulación de células muertas en la superficie de la epidermis (Mayo Clinic).

La causa de la psoriasis no es clara, pero se sabe que involucra la estimulación inmunitaria de los queratinocitos epidérmicos; las células T parecen cumplir en papel central. Son frecuentes los antecedentes familiares, y se han asociado algunos genes y antígenos leucocitarios humanos (Cw6, B13, B17) con la psoriasis. El análisis de ligamiento genómico ha identificado numerosos loci (lugar que ocupa un gen) de susceptibilidad a la psoriasis;

el locus PSORS1 en el cromosoma 6p21 juega el papel más importante en la determinación de la susceptibilidad del paciente a desarrollar psoriasis. Se cree que puede existir un desencadenante ambiental que provoca una respuesta inflamatoria con la consiguiente proliferación excesiva de queratinocitos (53).

Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien en la actualidad se sabe que el sistema inmunitario juega un papel central, considerándose una enfermedad de tipo autoinmune. Por otro lado, la psoriasis tiene un importante componente hereditario que junto a ciertos desencadenantes ambientales parecen intervenir en su desarrollo.

- Factores genéticos: la base genética de la psoriasis es compleja, participando en su patogenia múltiples genes, aunque el principal responsable de la heredabilidad de la psoriasis parece ser la presencia de determinados alelos del gen HLA-C, en concreto el alelo HLA-C\*06:02, que codifica para una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, implicada en la presentación de antígenos.
- Factores ambientales: los factores ambientales que pueden desencadenar o exacerbar los brotes de psoriasis en individuos genéticamente predispuestos incluyen: aumento de peso, tabaquismo, consumo de alcohol, estrés, infecciones (relevantes las estreptocócicas y VIH), traumatismos y el uso de algunos medicamentos como el litio, betabloqueantes o antipalúdicos.

En las etapas iniciales y de exacerbación de la psoriasis, se observa que en pacientes genéticamente predispuestos, la presencia de determinados factores ambientales produce una activación de las células dendríticas (CD) de la piel, que por una parte presentan autoantígenos a los linfocitos T naive, y por otra, liberan citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), interferón gamma (INF $\gamma$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 23 (IL-23) e i interleucina 12 (IL-12), entre otras) (54) .

De todas éstas, destacan la IL-12 y la IL-23, por su papel directo en la diferenciación y proliferación clonal de linfocitos Th1 y Th17, respectivamente. Es decir, la IL-12 liberada por las CD, actúa sobre los linfocitos T nueve, activando la diferenciación y proliferación clonal de linfocitos Th1, mientras que la IL-23 interviene en el desarrollo de las células Th17. A su vez estas familias de linfocitos sintetizan nuevas citoquinas proinflamatorias, conocidas como efectoras, dado que son éstas las que actúan directamente sobre los queratinocitos de la piel. Las principales citoquinas efectoras son la interleucina 17 (IL-17), interleucina 22



(IL-22) y  $TNF\ \alpha$  (sintetizadas por los linfocitos Th17), así como la interleucina 2 (IL-2) y  $INF\gamma$  (sintetizadas por los linfocitos Th1). A su vez, los ejes IL-12/Th1 e IL-23/Th17 también serán activados por  $TNF\ \alpha$  (la principal citoquina reguladora de la respuesta inmune innata), que tiene un efecto sinérgico con IL-17 (Figura 25).

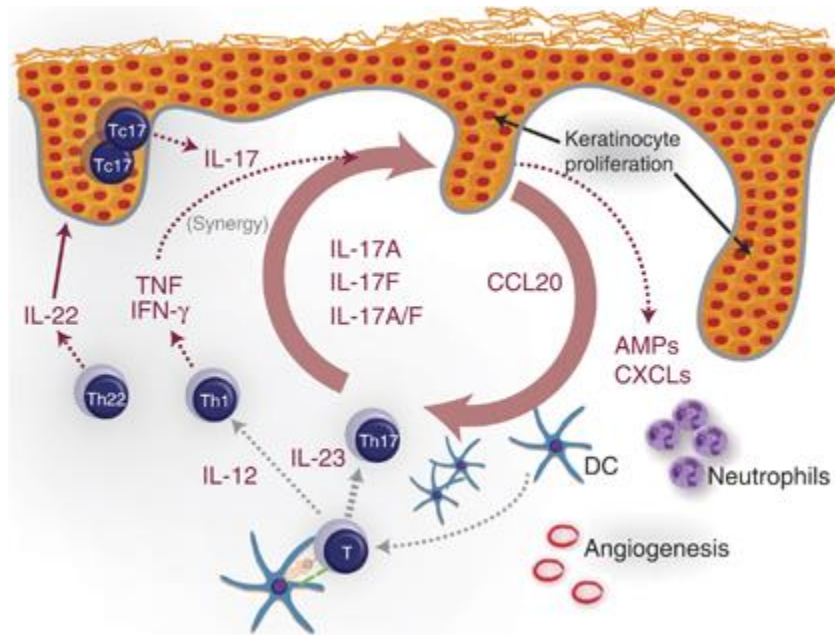


Figura 25. Modelo explicativo del papel central de la IL-17 en la patogénesis de la psoriasis. (Universidad De Valencia/www.uv.es).

### 2.13.1. Tratamiento contra la psoriasis

Actualmente, no existe una cura definida para la psoriasis, el tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas y prevenir una infección. En función de la extensión de las lesiones y de las características del paciente se decide el tratamiento tópico o sistémico (55).

Apremilast (Figura 26) se usa para tratar la artritis psoriásica (una condición que provoca dolor e inflamación de las articulaciones y escamas en la piel). También se usa para tratar psoriasis en placas de moderada a grave (una enfermedad de la piel en la cual se forman parches rojos y escamosos en algunas áreas del cuerpo) en personas que pueden beneficiarse de medicamentos o la fototerapia (un tratamiento que implica exponer la piel a la luz ultravioleta). El apremilast se usa para tratar úlceras de la boca en personas que

padecen del síndrome de Behcet (un trastorno que causa inflamación de los vasos sanguíneos en el cuerpo). El apremilast se encuentra en una clase de medicamentos llamados inhibidores de la fosfodiesterasa. Funciona bloqueando la acción de ciertas sustancias naturales del cuerpo que causan inflamación (56).

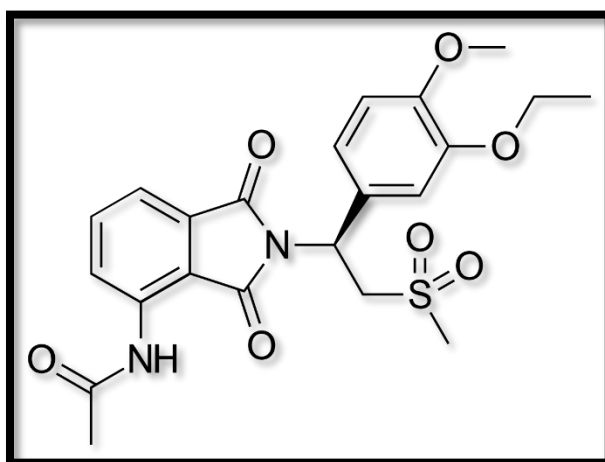


Figura 26. Estructura química de Apremilast (Farmacosalud.com).

Como tratamientos tópicos existen los corticoides los cuales suelen ser de aplicación tópica, aunque pueden inyectarse en lesiones pequeñas o resistentes al tratamiento. La potencia del corticoide se elige según la extensión de las lesiones. A medida que éstas mejoran, se aplican con menos frecuencia o se cambia a otro de menor potencia para minimizar la atrofia local, la formación de estrías y las telangiectasias. El uso de corticoides tópicos es caro, ya que se necesitan grandes cantidades (aproximadamente 30 g [1 oz]) en cada aplicación si está afectada un área extensa del cuerpo.

La elección de los agentes específicos y sus combinaciones requiere una colaboración estrecha con el paciente, teniendo siempre en cuenta los efectos colaterales de los tratamientos. No existe una combinación única ni tampoco una secuencia de fármacos ideal, pero el tratamiento debería ser lo más sencillo posible. Es preferible usar un solo fármaco. El tratamiento de primera línea para la psoriasis incluye corticosteroides tópicos y análogos de la vitamina D3 tópica (ya sea como monoterapia o en combinación) (53).

Los productos naturales constituyen un material de suma importancia para la obtención de moléculas innovadoras, ya sea para utilizarse directamente a la molécula como agente

terapéutico, o que sufran modificaciones químicas para mejorar su acción farmacológica. Entre alguno de ellos se encuentran:

Bavachromanol (Chalcona, figura 27): Compuesto extraído de las semillas de la Psorea Corylifolia Linn (familia Leguminosae), que es una planta herbal, a la cual se le han atribuido inmensas actividades medicinales, aplicadas en las enfermedades de la piel como psoriasis, leucoderma y lepra.

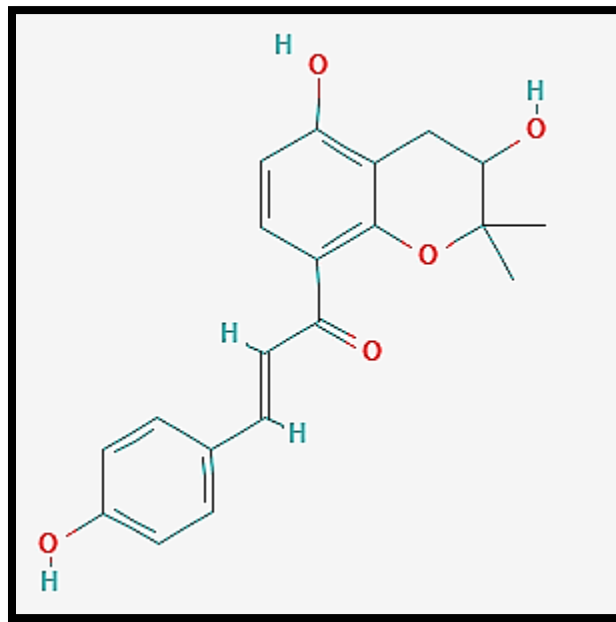


Figura 27. Estructura química del Bavachromanol (PubChem/NIH)

Furanocumarinas: son un grupo natural y sintético de compuestos que son usados para el tratamiento de fototerapia de algunas enfermedades como linfomas y algunos desordenes autoinmunes. Estas moléculas tienen propiedades farmacológicas que son, incluso, activadas sin radiación, y han mostrado utilidad en el tratamiento para la esclerosis múltiple, debido a su capacidad para bloquear los canales de potasio.

La actividad anti proliferativa que han mostrado distintos compuestos se relaciona con la capacidad de foto inducción en lesiones selectivas en el ADN, y que, además, es un mecanismo eficaz para el tratamiento de psoriasis y micosis fungoide (57).

Se han mencionado diferentes plantas medicinales que contiene iridoides, son un sistema presente de modo protector de las plantas contra herbívoros e insectos, estas propiedades

son utilizadas en tratamientos contra la psoriasis como Raíz de Harpagofito *Harpagophytum procumbens*, *Pedaliáceas* (58) . Ya que exhiben una amplia gama de actividades incluyendo actividades hepatoprotectoras, cardiovasculares, anti hepatotóxicos, antiinflamatorios, antitumoral, antiviral, inmunomodulador y actividades purgativas (59) además de que se suelen recetar antineoplásicos para tratar la psoriasis.

#### 2.14. Estudios SAR

El estudio de las relaciones estructura-actividad compuesta (SARs) es uno de los temas centrales en la química medicinal. La formación SAR se analiza en diferentes contextos, para la exploración de los SAR, el concepto de paisaje de actividad, que integran información de similitud molecular y potencia, es de alta relevancia. Los modelos de paisaje de actividad están diseñados para racionalizar las características SAR de los conjuntos de datos y seleccionar compuestos clave para la exploración química. Comprender cómo las modificaciones estructurales afectan la actividad biológica de los compuestos o derivar una hipótesis de farmacóforo de diversas entidades químicas activas presenta desafíos que pueden abordarse utilizando la experiencia y la intuición de la química medicinal y / o herramientas computacionales.

Existe un factor bastante simple que generalmente favorece los enfoques computacionales para el análisis SAR, y es el tamaño del conjunto de datos. Mientras se investigue una serie de compuestos a la vez, el conocimiento de los gráficos químicos y los datos de actividad podría ser suficiente para deducir y predecir el comportamiento SAR; sin embargo, a medida que los conjuntos de datos moleculares crecen en tamaño, nos acercamos rápidamente a nuestros límites para acceder y comparar estructuras y propiedades biológicas asociadas, de modo que el procesamiento y análisis de datos computacionales a menudo se vuelven esenciales.

El enfoque principal es comprender cómo las modificaciones estructurales cambian la potencia compuesta de una manera definida y, en última instancia, predecible; sin embargo, esto requiere esencialmente la presencia de una continuidad SAR apreciable y contrasta con el contenido de la información SAR desde un punto de vista teórico de la información (60).

#### 2.15. Estudios de similitud

Los métodos que conceptualmente se basan en el "principio de propiedad de similitud", es decir, moléculas similares deben tener propiedades biológicas similares, emplear medidas de similitud de moléculas completas. Este suele ser también el caso en el modelado de paisajes de actividad. Representaciones moleculares alternativas como, por ejemplo, diferentes huellas dactilares o combinaciones de diferentes descriptores numéricos de propiedades moleculares, corresponden a diferentes espacios de referencia química. Las

relaciones de similitud suelen depender del espacio y pueden variar considerablemente al pasar de un espacio de referencia a otro. Tales variaciones pueden cambiar significativamente la topología de los paisajes de actividad y su contenido de información.

Las representaciones del paisaje de actividades son herramientas atractivas para acceder a la información SAR contenida en conjuntos de datos compuestos de cualquier fuente. La descripción de los paisajes de actividad se basa principalmente en comparaciones sistemáticas de similitud y potencia compuestas y representaciones gráficas de los resultados (18; 19; 20).

### 3. JUSTIFICACION

Los estudios *In silico* son parte fundamental para el desarrollo de un fármaco. En este trabajo de investigación se abordan tres patologías de gran interés por el índice de mortandad, prevalencias y la relación con el desarrollo de otras enfermedades por las siguientes razones:

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes:

1. Pulmonar (1 millón 69 mil de defunciones)
2. Hepático (788 mil defunciones)
3. Colorrectal (774 mil defunciones)
4. Gástrico (754 mil defunciones)
5. Mamario (571 mil defunciones)

En países en desarrollo se estima un aumento en la incidencia del cáncer del 80 %, teniendo 21.3 millones de casos para el 2030. En 2013, la OMS puso en marcha el Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020, cuyo objetivo es reducir en un 25 % la mortalidad prematura causada por el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas de aquí a 2025. Entre el 30 % y el 50 % de los cánceres se pueden evitar y para ello, es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas con base científica. La prevención abarca también la detección oportuna de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes. Si se detectan a tiempo y se tratan adecuadamente, las posibilidades de recuperación para muchos tipos de cáncer son excelentes (61).

Por otra parte, la psoriasis es una enfermedad crónica que se puede tratar y con ello reducir en gran medida las lesiones y las molestias que presentan las personas que la padecen. En México se estima que 2.5 millones de personas padecen alguno de los tipos de psoriasis. Actualmente, se cuenta con diferentes tratamientos convencionales de administración tópica, sistémica y fototerapia de fármacos como metotrexato, ciclosporina o acitretina.

En el caso de la inflamación, cuando la inflamación es crónica puede dar lugar a enfermedades cuando la homeostasis es desfavorable y esta situación se mantiene, los macrófagos pueden producir daño tisular activando la formación de radicales libres y otros elementos oxidantes que son tóxicos para la célula. Si las células mueren, los tejidos se dañan y dejan de hacer su función

## JUSTIFICACIÓN

dando lugar a enfermedades de tipo crónico. Las más relacionadas con este proceso son: diabetes, artritis reumatoide, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.



## 4. HIPÓTESIS

Los estudios *In silico* permitirán conocer las propiedades farmoquímicas de los iridoides en estudio para conocer su actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis.

## 5. OBJETIVO GENERAL

Realizar la evaluación *In silico* de una serie de compuestos tipo iridoides para predecir si tienen actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis.

### 5.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar un estudio de propiedades fisicoquímicas y farmoquímicas de los compuestos mencionados por medio de herramientas químio informáticas de uso libre.
- Análisis de las características farmoquímicas para conocer su potencial actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Selección de iridoides en estudio

En el estudio *In silico* se analizan una serie de compuestos para poder predecir algunas propiedades farmoquímicas la cual nos ayudara a obtener un resultado predictivo de su actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis, dicho análisis comienza con la selección de nuestro grupo característico de estudio, iridoides (Figura 28).

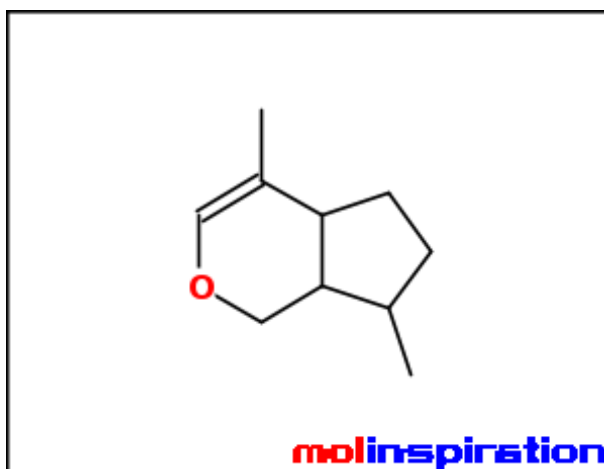


Figura 28. Estructura general de los iridoides

se toman una serie de iridoides reportados en la tesis “Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astiantus viminalis*, y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante” (4), es una de las especies medicinales del estado de Morelos, comúnmente se le conoce como *azúchil*, dicha planta es utilizada para el tratamiento de diabetes *mellitus*. Los iridoides utilizados en el estudio *In silico* fueron encontrados en las ramas y hojas, junto con sus precursores derivados por una serie de reacciones, de acuerdo con estudios anteriores se ha demostrado que los iridoides poseen las características moleculares que presentan sustancias que han manifestado efectos antiinflamatorios, anticancerígenas y es un componente de los productos naturales que se han utilizado contra la psoriasis.

Actualmente los iridoides se clasifican de diferentes maneras de acuerdo con sus características estructurales, para fines prácticos de esta investigación se decidió clasificar nuestro conjunto de iridoides en 4 grupos diferentes de acuerdo con sus características estructurales, los cuales se presentan a continuación:

- **Iridoide del grupo 1**, Se caracterizan porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura como se muestra en la figura 29.

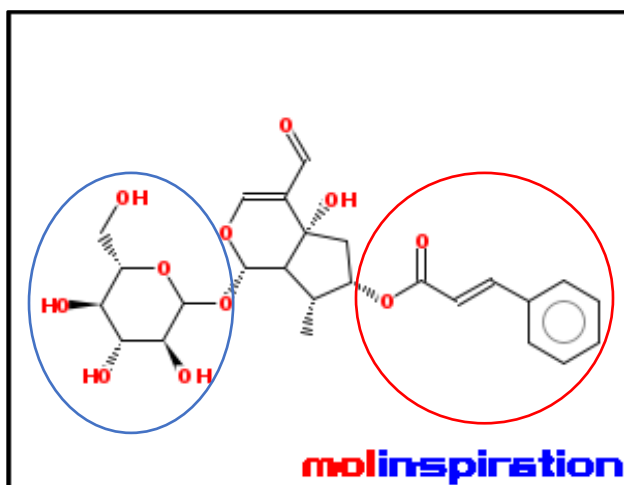


Figura 29. Iridoide del grupo 1 donde se muestra el grupo funcional cinamoil (Círculo Rojo) y glucosa (Círculo Azul)

- **Iridoide del grupo 2**, Se caracterizan porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura como se muestra en la figura 30.

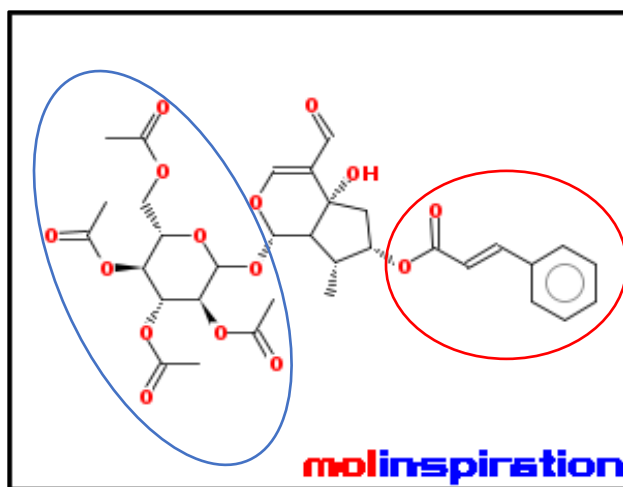


Figura 30. Iridoide del grupo 2 donde se muestra el grupo funcional cinamoil (Círculo Rojo) y glucosa esterificada (Círculo Azul)

- **Iridoides del grupo 3**, Se caracterizan porque tienen glucosa natural en su estructura como se muestra en la figura 31.

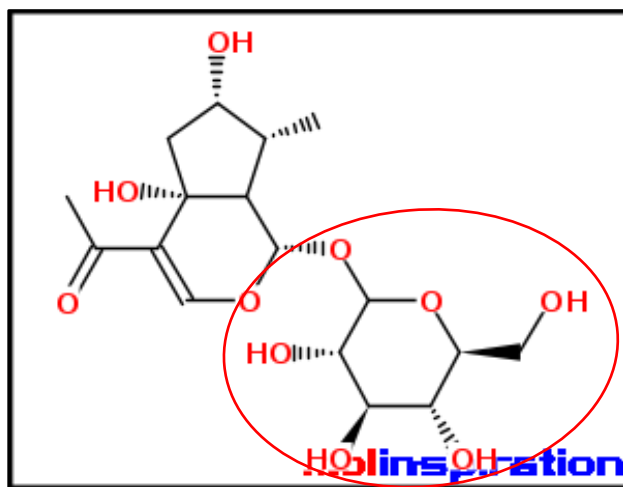


Figura 31. Iridoide del grupo 3 donde se muestra que no tiene el grupo funcional, pero si glucosa (Circulo Azul)

- **Iridoides del grupo 4**, Se caracteriza porque cuenta con glucosa esterificada en su estructura como se muestra en la figura 32.

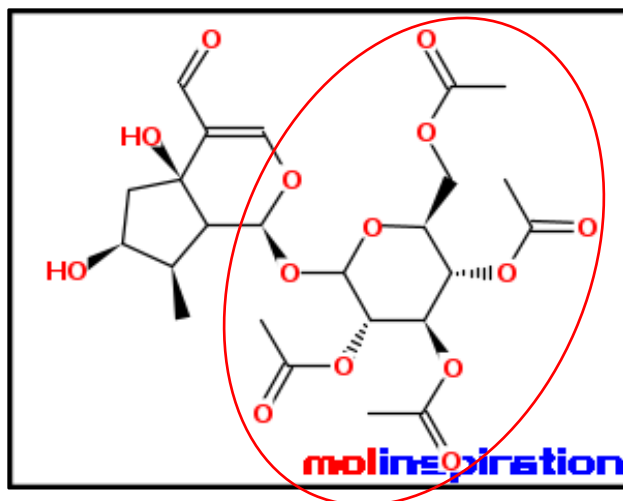


Figura 32. Iridoide del grupo 3 donde se muestra que no tiene el grupo funcional, pero si glucosa esterificada (Circulo Azul)

- **Fármacos de referencia**, tener una referencia es importante ya que ayuda a poder comparar los resultados obtenidos, para ello se seleccionaron fármacos que se utilizan en el tratamiento de dichas enfermedades de interés, antiinflamatorios, anticancerígenos y antipsoriásicos.

Se utilizan diversos fármacos en el tratamiento de las enfermedades de interés, sin embargo, fueron seleccionados los siguientes fármacos por su buena actividad.

Metrotexato: se utiliza como tratamiento contra el cáncer retardando el crecimiento de células cancerosas, su estructura se muestra en la figura 33.

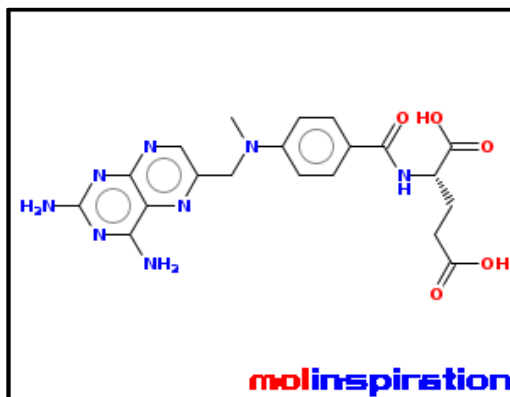


Figura 33. Estructura del metrotexato en molinspiration.

Indometacina: utilizada como tratamiento contra la inflamación no esteroideo, su estructura se muestra en la figura 34.

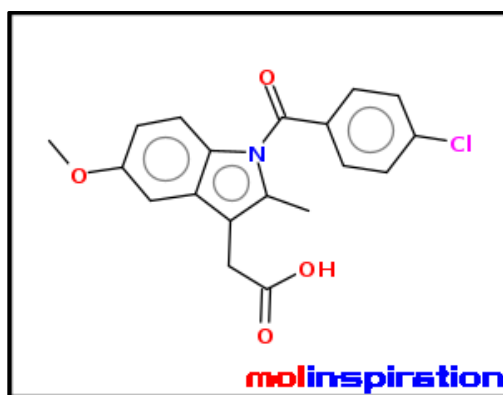


Figura 34. Estructura de la indometacina en molinspiration.

Diclofenaco: que es un antiinflamatorio no esteroideo, su estructura se muestra en la figura 35.

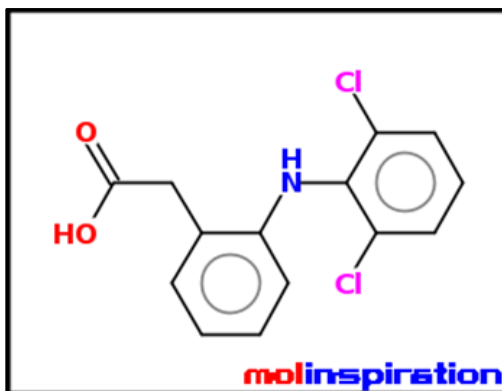


Figura 35. Estructura del diclofenaco en molinspiration.

Clorambucilo: es un fármaco alquilante que se ha empleado para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer mostrado en la figura 36.

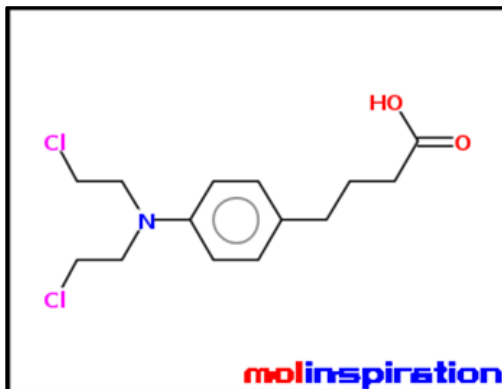


Figura 36. Estructura del clorambucilo en molinspiration.

Apremilast: utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica mostrado en la figura 37.

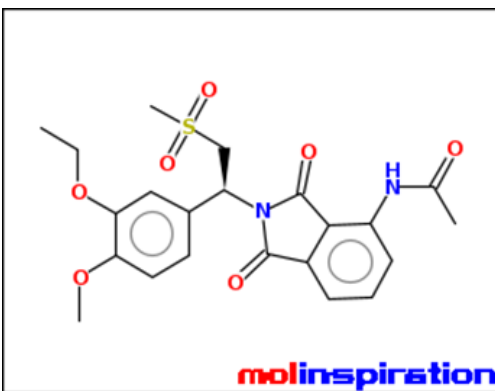


Figura 37. Estructura del clorambucilo en molinspiration.

Los fármacos de referencia servirán para comparar los datos experimentales que se obtendrán mediante los diferentes softwares que se van a estar utilizando.

## 6.2. Construcción de iridoides

Para el inicio del estudio *In silico* es necesario empezar a traducir la información recolectada en papel a un lenguaje digital que nos facilitara el manejo de la información, básicamente es tener una huella digital que nos permitirá diferenciar a nuestros compuestos. En esta parte comenzamos con tener construcción digital de los grupos de iridoides de estudio, como primer herramienta digital que se utiliza es Molinspiration con la finalidad de obtener su estructura y a la par su smile, ayuda a obtener un primer diseño de nuestras moléculas de estudio, esta primera fase de diseño nos ayuda a tener una primera estructura (2D), nos permite plasmar las moléculas tal cual estamos acostumbrados a dibujarlas en un cuaderno. En la figura 38 se muestra la interfaz de molinspiration que se utiliza para la construcción de iridoides.

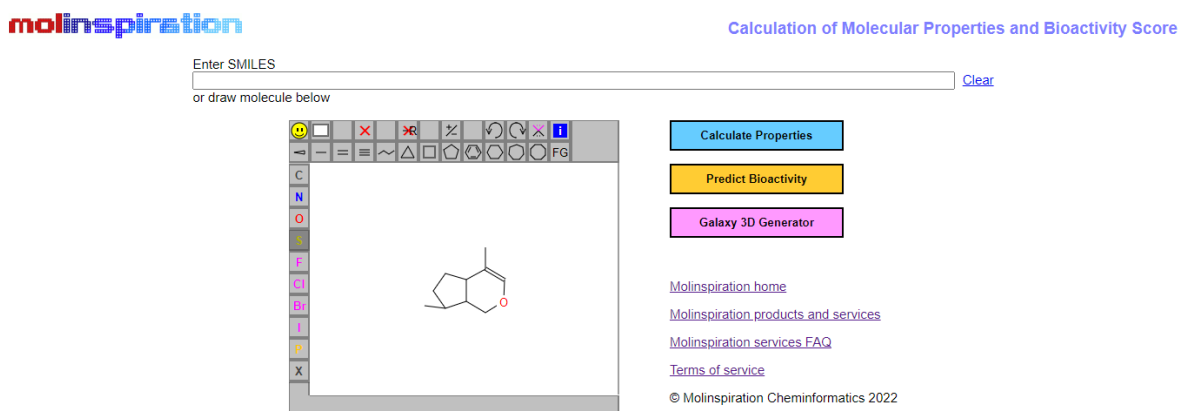


Figura 38. Interfaz general de Molinspiration donde se utilizó en la primera parte de diseño de los iridoides

Cada estructura es diseñada individualmente, una vez obtenida la estructura 2D se comprueba que átomos y enlaces se encuentran en la posición deseada, se realiza dentro del mismo programa Molinspiration en la opción de visualización 3D en su versión Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2021.01 beta. Por primera vez tenemos una visualización 3D de nuestras moléculas de estudio.

Aquí también se puede observar su potencial de lipófila molecular la cual ayuda a observar que partes de la superficie son hidrofóbicas y las que son hidrofílicas, esto a partir de su distribución atómica, como se muestra en la figura 39.



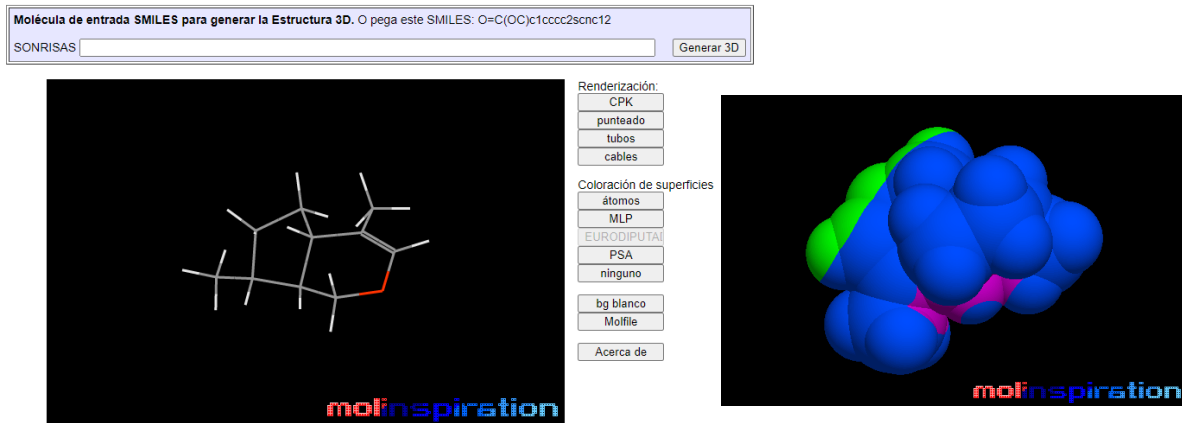


Figura 39. Visualización 3D y su potencial de lipófila (la superficie hidrofóbica es codificadas por colores violeta y azul, las hidrófilas en color naranja y rojo). en el programa Molinspiration en su versión Molinsporation Galaxy 3D Structure Generator v2021.01 beta.

Podemos obtener una primera estructura 3D donde se puede corroborar y corregir algún error estructural no detectado en dicho software, se usa como apoyo ya que aquí se verifica que la estereoquímica de la molécula sea la deseada.

Una vez verificada la estereoquímica pasa a la última parte de la construcción que será en SwissTargetPrediction donde se obtiene la estructura final de la molécula de estudio, este sistema de diseño se utiliza en programas que se utilizaran posteriormente. En la figura 40 se muestra la interfaz principal de SwissTargetPrediction.

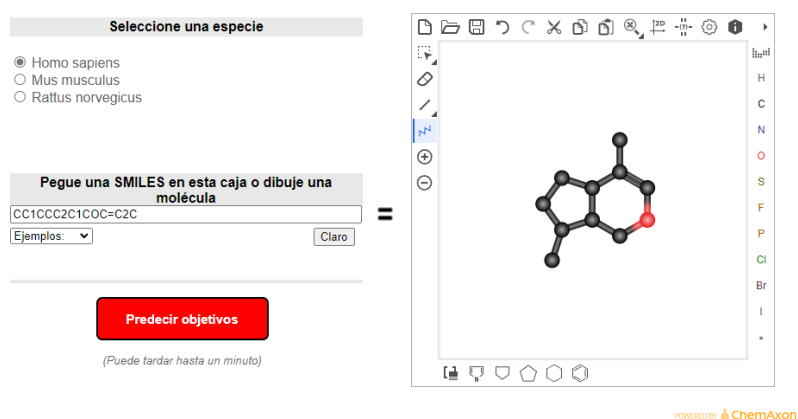


Figura 40. Interfaz de SwissTargetPrediction.

Una vez obtenida la estructura final ya se puede obtener un smile que es ID digital de cada uno de nuestros iridoïdes de estudio y la de nuestras moléculas de referencias.

### 6.3. Obtención de Smiles

Los smiles es un sistema simplificado de entrada en la línea de entrada molecular, estos especifican en forma de notación lineal la descripción de la estructura química específica. El programa Molinspiration nos ayuda a obtener un primer smile el cual puede llegar a ser el final de cada compuesto de estudio como se muestra en la figura 41, sin antes pasar por el segundo programa SwissTargetPrediction.

**molinspiration**

originalSMILES C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1  
 miSMILES: C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1

Figura 41. Molinspiration también te proporciona un smile preliminar, cuando se obtiene el smile final pone en comparativa el smile que tu ingresas (original SMILE) y el que te proporciona molinspiration (mi SMILE)

Dichos smiles se obtienen con el mismo software computacional a la par del diseño computacional de los compuestos, lo que resulta práctico a la hora de realizar el estudio.

Como el diseño es basado en dos softwares diferentes, con la revisión de carbonos y geometrías en SwissTargetPrediction se obtiene el Smile final. Ya que este es el mismo sistema de entrada de datos en los programas Way2Drogs- Pass Online, vNN-ADMET, SwissTargetPrediction.

En la figura 42 se muestra la obtención de los smile finales.

**Pegue una SMILES en esta caja o dibuje una molécula**

C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1

Ejemplos: ▼
Claro

Figura 42. Obtención de los smile finales en el programa SwissTargetPrediction

#### 6.4. Nombres IUPAC de los iridoides

Para este estudio se utilizan dos nombres, la primera son los smile que sería el nombre digital de esta serie de grupos de iridoides y la segunda es el nombre IUPAC que se obtuvo de la aplicación KingDraw donde es posible generar el nombre IUPAC mediante el ingreso de la estructura como se muestra en la figura 43.

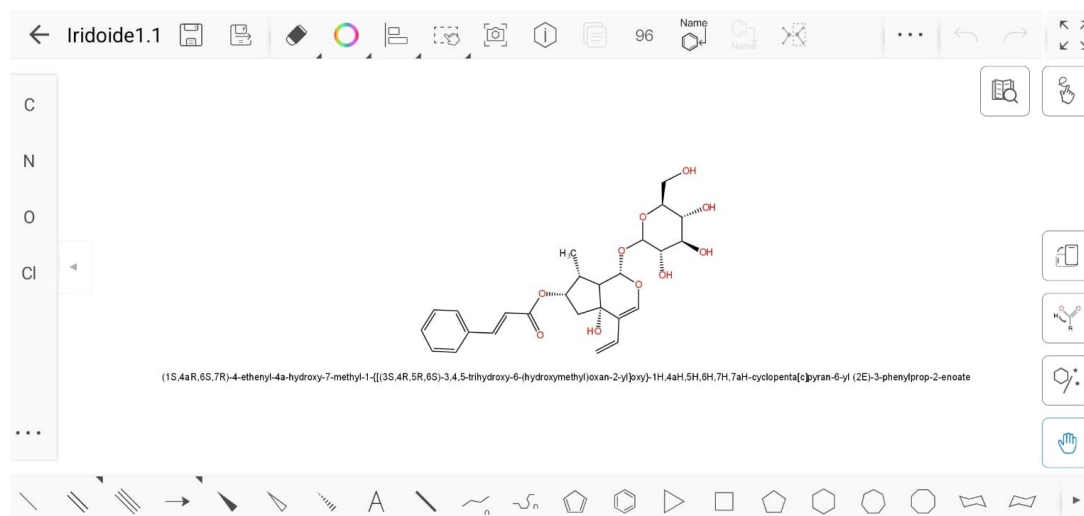


Figura 43. Interfaz de KingDraw y la obtención del nombre IUPAC

#### 6.5. Cálculo de parámetros

Una vez que se obtienen los smiles y su estructura ya es posible calcular propiedades en los iridoides, para ello se utilizaron 4 programas: Molinspiration, SwissTar77888getPrediction, Way2Drogs- Pass Online, vNN-ADMET de los cuales se recopiló información diferente

- A) Cálculo de propiedades fisicoquímicas estructurales: se ocuparon Molinspiration y SwissTargetPrediction donde se recolectan los siguientes parámetros: Fórmula molecular; Peso Molecular (g/mol); Núm. de enlaces aceptores de hidrógeno (nOH); Núm. de enlaces donadores de hidrógeno (nOHNH); Área de Superficie Polar Molecular (A2); Volumen Molecular (A3).

Como primer paso algunos parámetros son recolectados en molinspiration, aquí tenemos una primera estimación de los datos esperados en cada grupo de iridoides como se muestra en la figura 44.

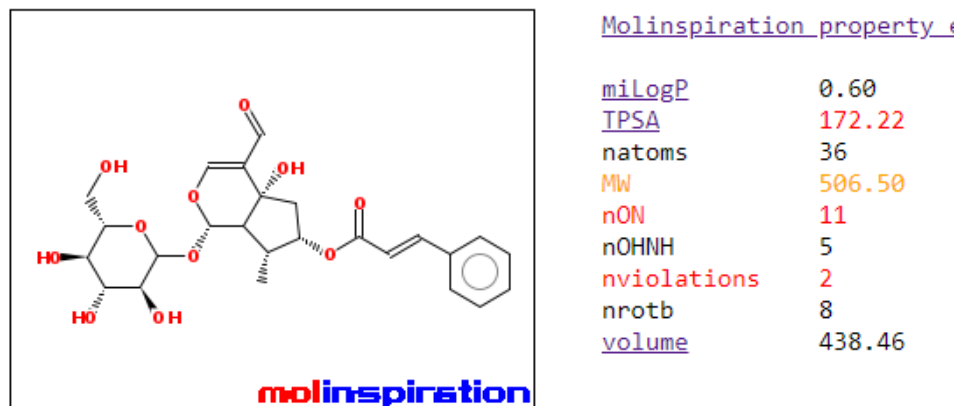


Figura 44. Primeros datos fisicoquímicos de molinspiration

Para corroborar los datos se comparan con SwissTargetPrediction como se muestra en la figura 45, esto ayuda a validar si el Smile y la molécula fueron diseñadas correctamente, será un primer punto de control ya que verificaremos los dos programas sean compatibles, así como el smile sea el correcto.

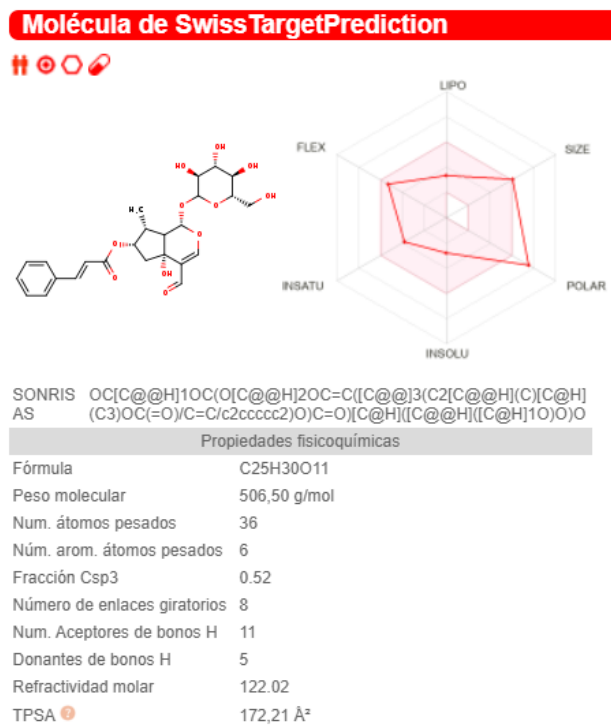


Figura 45. Datos fisicoquímicos de SwissTargetPrediction que sirven para corroborar los valores

Los datos se obtienen por el principio de similitud, estableciendo que dos moléculas son similares si se comparan con sus funciones proteicas, en la base de datos de los programas cuentan con colecciones de principios activos conocidos, es por ello, que se hace una predicción de las propiedades fisicoquímicas estructurales importantes.

- B) Para la obtención de datos predictivos de la bioactividad se ocupa Molinspiration donde podemos recolectar los siguientes parámetros: Ligantes GPCR, Modulador de canal iónico, Inhibidor de Kinasa, Receptor de ligantes nuclear, Inhibición de proteasa, Inhibidor enzimático, como se muestra en la figura 46.

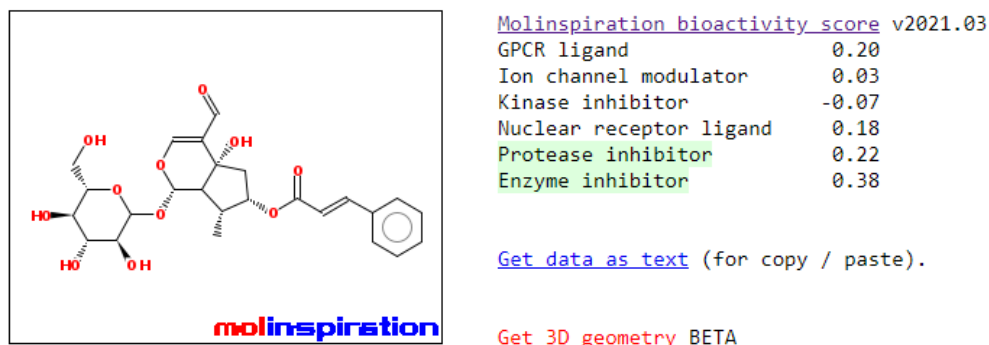
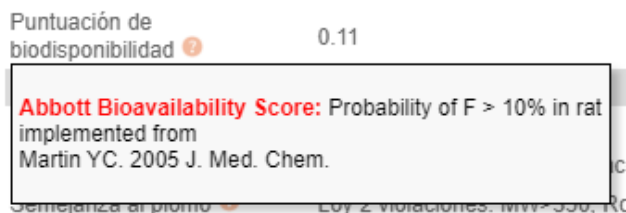


Figura 46. Datos de bioactividad que se obtienen en el programa Molinspiration

Para el estudio se necesitan los parámetros de biodisponibilidad y accesibilidad sintética, dichos datos se recolectan del programa SwissTargetPrediction mostrados en la figura 47.



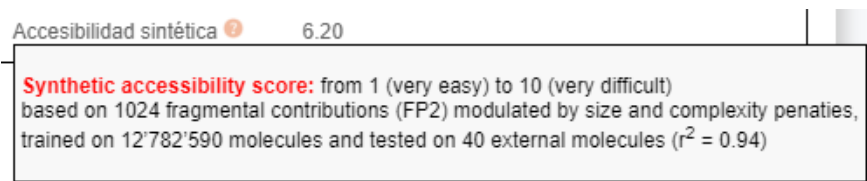


Figura 47. Datos complementarios con SwissTargetPrediction, molinspiration no proporciona biodisponibilidad ni accesibilidad sintética.

Los datos predictivos de la bioactividad, da una previsualización de las posibles funciones esperadas, son deducibles por personal humano, de acuerdo con la clasificación de los iridoides, los resultados deben tener una congruencia entre los resultados de cada grupo de iridoides clasificados en el estudio.

- C) Se obtienen resultados cuantificables de la actividad biológica con ayuda del software, mostrándonos de manera cuantificable en términos de porcentaje cada actividad biológica esperada de los iridoides, ayudando a seleccionar aquellos iridoides que presenten mejor actividad biológica, con ayuda del programa Way2Drogs-PassOnline como se muestra en la figura 48.

All  Pa>Pi  Pa>0,3  Pa>0,7

Pa	Pi	Activity
0,970	0,001	Hepatoprotectant
0,911	0,008	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,873	0,006	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor
0,873	0,006	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor
0,860	0,009	CYP2H substrate
0,828	0,004	Antifungal
0,814	0,004	Hepatic disorders treatment
0,814	0,010	Antineoplastic
0,799	0,005	Cholesterol antagonist
0,807	0,016	Benzoate-CoA ligase inhibitor

Figura 48. Resultados en términos de porcentaje ordenados de mayor a menor actividad biológica

- D) Para la obtención de una predicción metabólica se usa vNN-ADMET, proporciona información la cual nos ayuda a predecir propiedades como citotoxicidad, mutagenicidad, cardiotoxicidad, interacciones fármaco-fármaco, estabilidad

microsomal, daño hepático inducido por fármacos y dosis máxima recomendada mostrado en la figura 49.




Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			
	DILI	Citotoxici	HLM	Inhibidores de Cyp para					BBB	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	MMP	AMES	MRTD (mg/día)
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	133
	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	131
	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	167
	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	132

Figura 49. Tablas de resultados de vNN-ADMET donde se pueden analizar las propiedades metabólicas esperadas.

Los programas nos proporcionan información sobre su actividad biológica que se espera obtener; propiedades físicoquímicas estructurales, actividad biológica y metabolismo. Después del análisis nos permite seleccionar aquellos compuestos con mayor actividad para un posible análisis in vivo.

La información recolectada fue seleccionada y organizada para una mejor visualización de dichos datos que ayudan a comprar resultados obtenidos con mayor precisión.

## 7. RESULTADOS

La selección de los iridoideos de estudio se clasifica en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades estructurales donde obtenemos los siguientes grupos:

Tabla 4. Iridoideos del grupo 1 cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura.

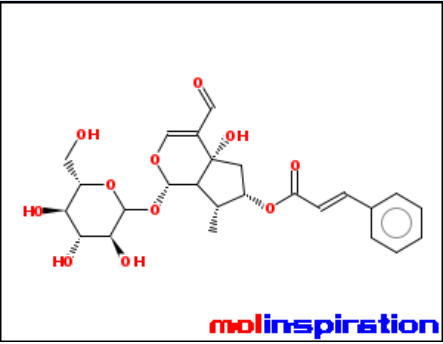
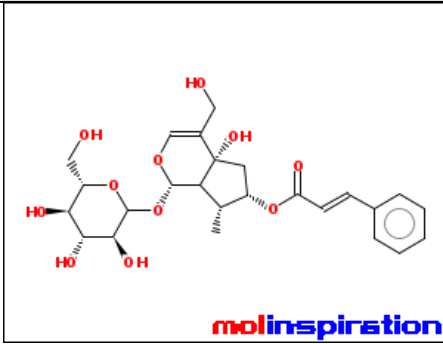
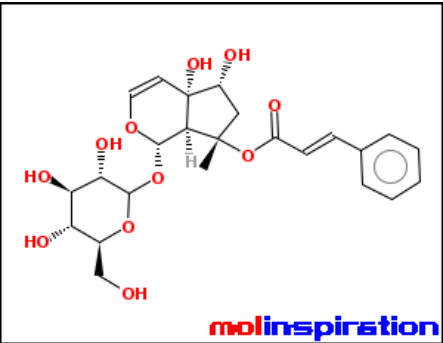
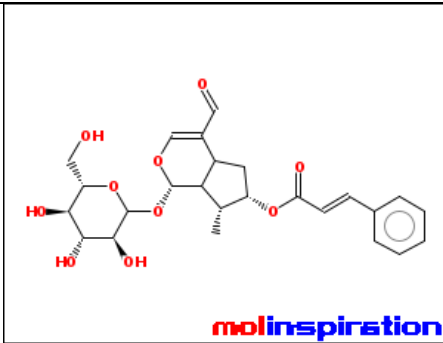
Grupo 1	
 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 2</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 3</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 4</b></p>

Tabla 5. Iridoideos del grupo 2 cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada.

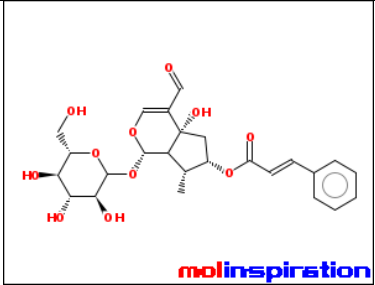
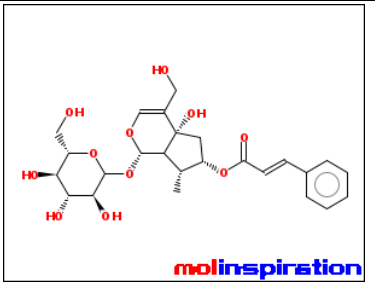
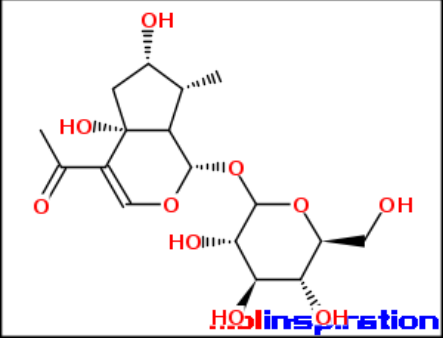
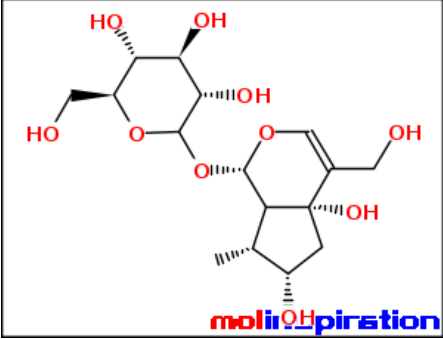
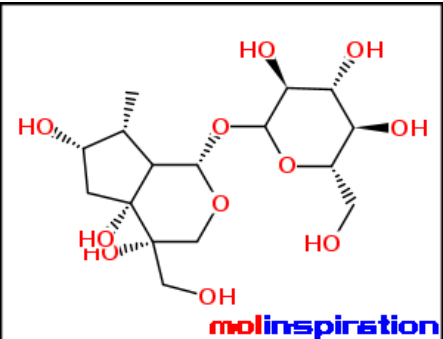
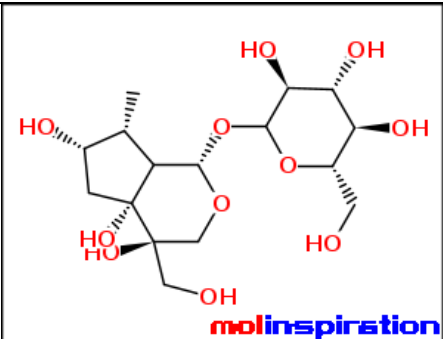
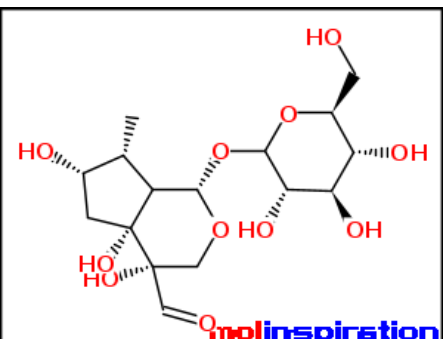
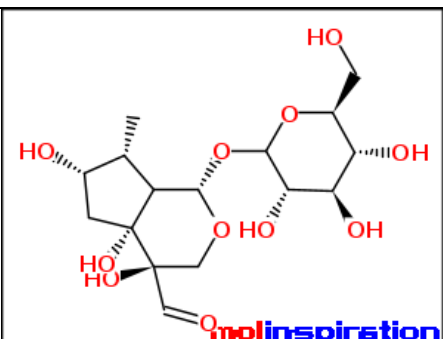
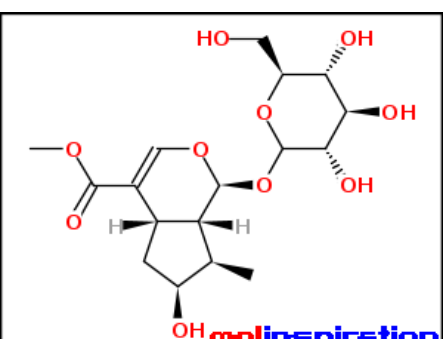
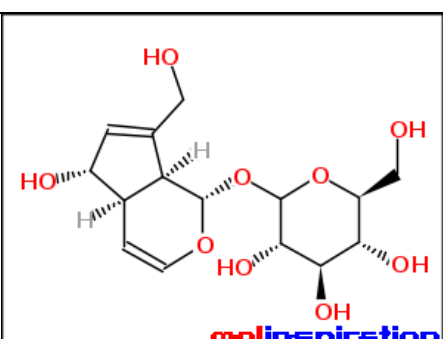
Grupo 2	
 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 5</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Iridoide 6</b></p>



Tabla 6. Iridoïdes del grupo 3 que no cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura.

Grupo 3	
	
Iridoïde 7	Iridoïde 8
	
Iridoïde 9	Iridoïde 10
	
Iridoïde 11	Iridoïde 12
	
Iridoïde 13	Iridoïde 14

Continuación de la tabla 3.

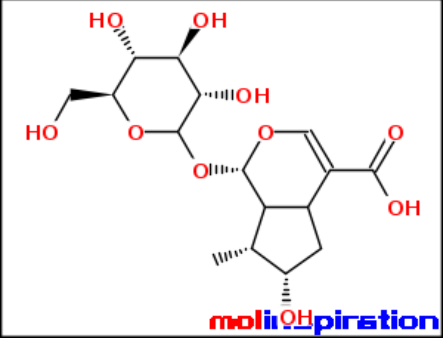
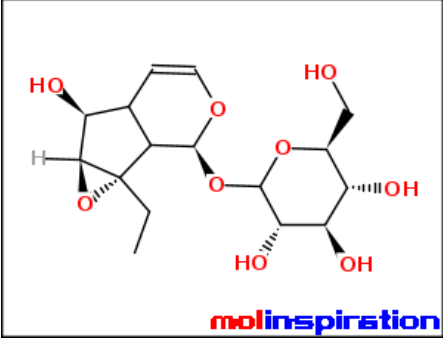
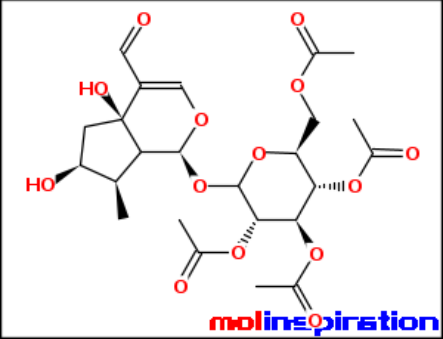
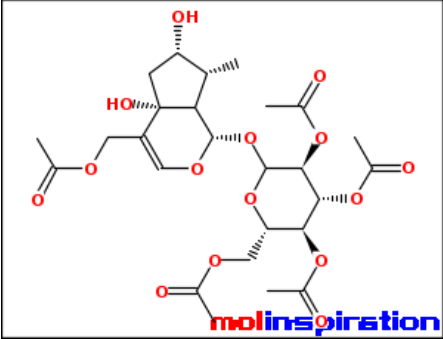
Grupo 3	
	
Iridoide 15	Iridoide 16

Tabla 7. Iridoides del grupo 4 cuenta con glucosa esterificada en su estructura.

Grupo 4	
	
Iridoide 17	Iridoide 18

Los iridoides fueron diseñados estructuralmente en los programas Molinspiration y SwissTargetPrediction.

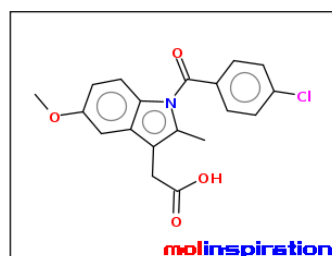
A su vez se seleccionaron fármacos de referencia que se encuentran en el mercado por su actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis que servirán de referencia para comparar los resultados fisicoquímicos, bioactividad y metabolismo, su estructura también fue diseñada en los programas anteriormente mencionados, debido a que son programas que utilizan los principios de similitud al ingresar las estructuras ya se encontraban en su base de datos como se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Fármacos Comercializados que se utilizaran de referencia.

Fármacos de Referencia	
<p><b>molinspiration</b></p>	<p><b>molinspiration</b></p>
<p>Metroxato (R1)</p>	<p>Indometacina (R2)</p>
<p><b>molinspiration</b></p>	<p><b>molinspiration</b></p>
<p>Diclofenaco (R3)</p>	<p>Clorambucilo (R4)</p>
<p><b>molinspiration</b></p>	
<p>Apremilast (R5)</p>	

**molinspiration**

originalSMILES COc1ccc2c(c1)c(CC(=O)O)c(C)n2C(=O)c3ccc(Cl)cc3  
miSMILES: COc1ccc2c(c1)c(CC(=O)O)c(C)n2C(=O)c3ccc(Cl)cc3  
Indometacina



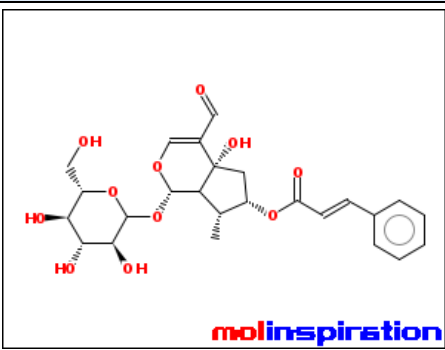
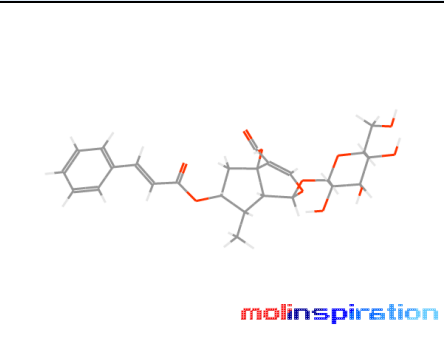
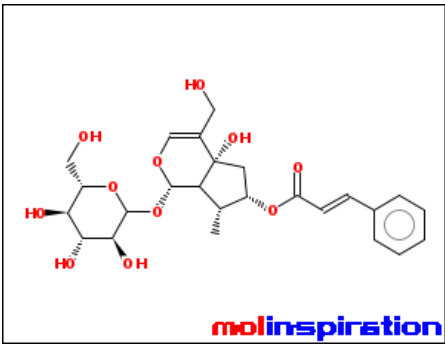
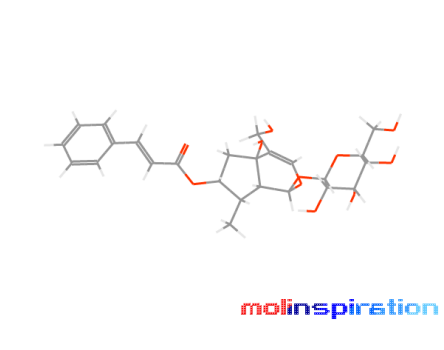
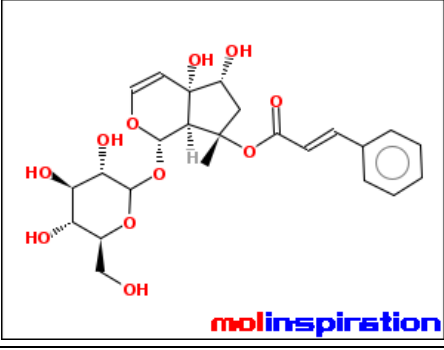
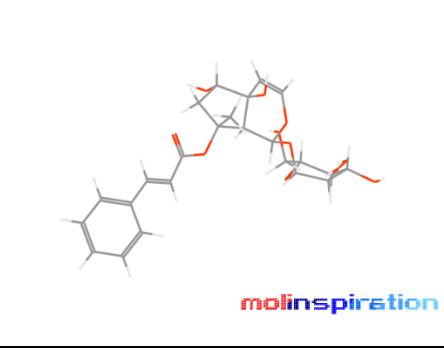
Molinspiration\_property\_engine v2021.10

miLogP	3.99
IPSA	68.54
natoms	25
MW	357.79
nON	5
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	4
volume	303.24

### 7.1. Estructuras

Los iridooides obtenidos del programa Molinspiration y SwissTargetPrediction nos permite tener sus estructuras 2D y 3D donde podemos ver una comparativa ya que la composición estructural 3D puede afectar su actividad farmacológica., en las siguientes tablas se muestra una comparativa de las estructuras de cada iridoide con su nombre del estudio (4) donde se obtuvo la estructura.

Tabla 9. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 1 imágenes obtenidas en el programa Molinspiration.

Comp.	Nombre	GRUPO 1	
1	BAAV-1	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>
2	BAAV-1C	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>
3	Haspargósido	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>	 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>

Continuación de la tabla 9.

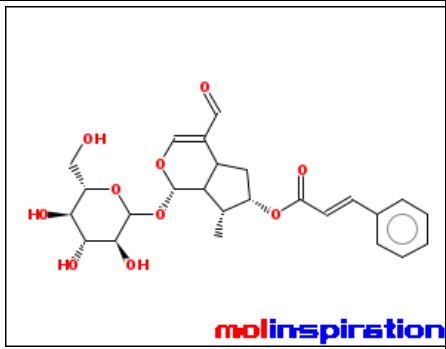
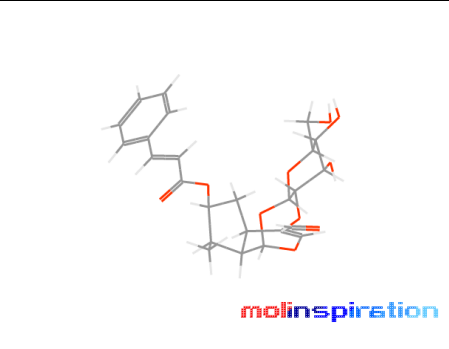
Comp.	Nombre	GRUPO 1	
4	Campenósido	 <p>The 2D structure shows a complex molecule with a central furanose ring connected to a pyranose ring. The pyranose ring has several hydroxyl groups (OH) and a side chain containing a double bond and a phenyl ring. The furanose ring also has a side chain with a double bond and a phenyl ring. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>	 <p>The 3D model shows the spatial arrangement of the atoms in the Campenoside molecule, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>

Tabla 10. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 2 obtenidas en el programa Molinspiration.

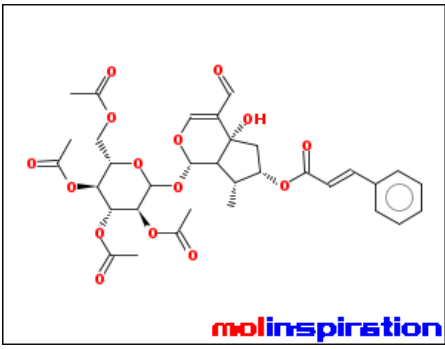

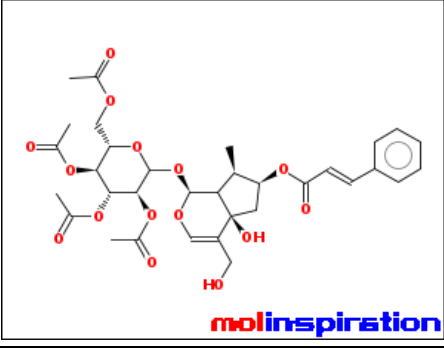
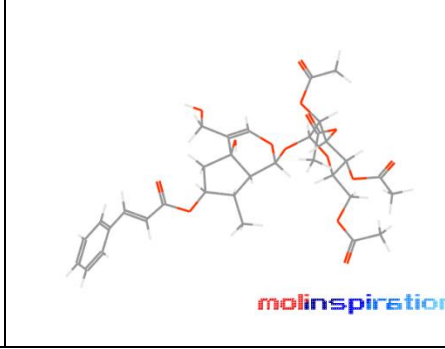
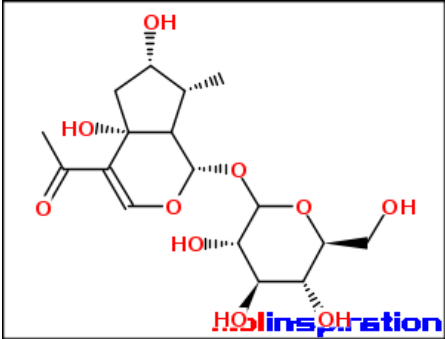
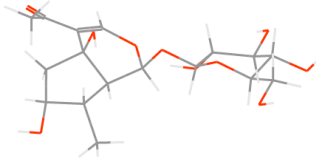
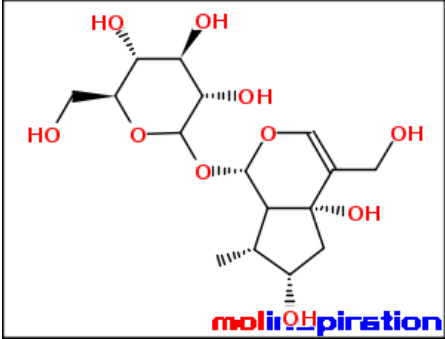
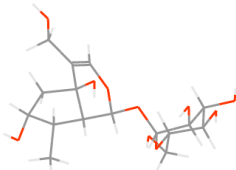
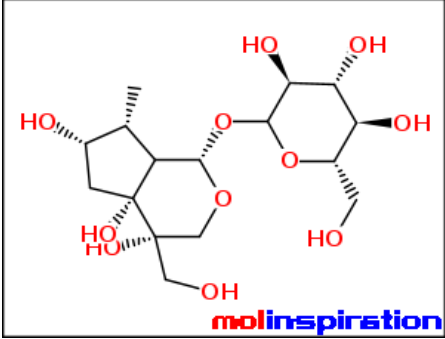
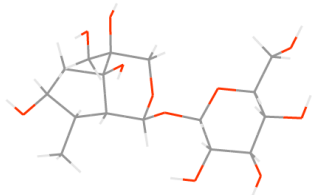
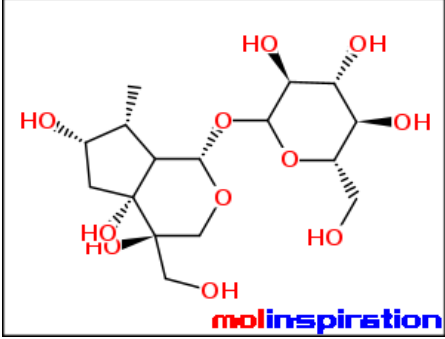
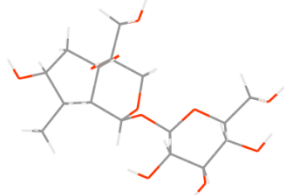
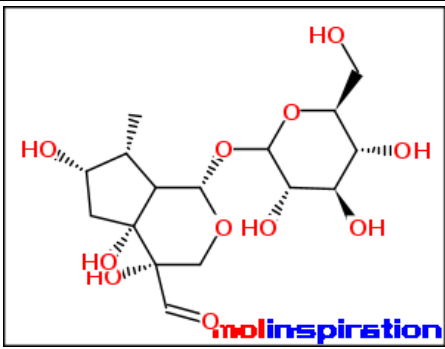
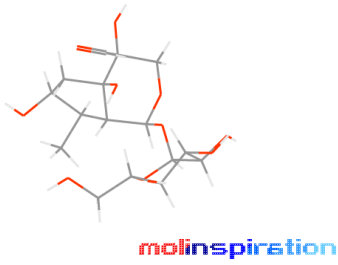
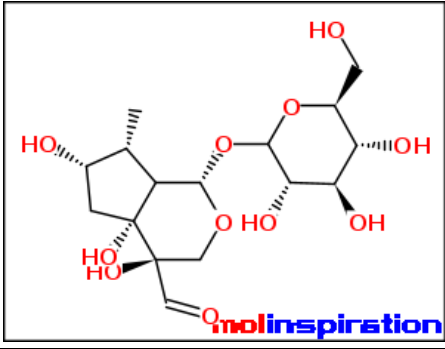
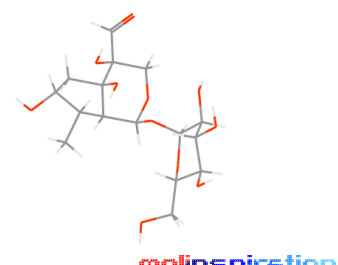
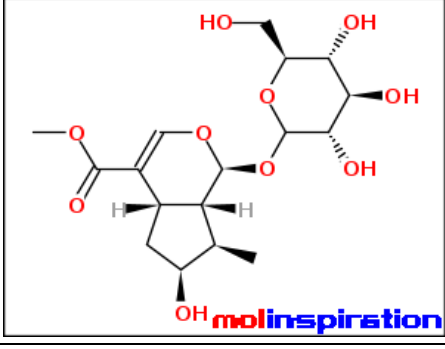
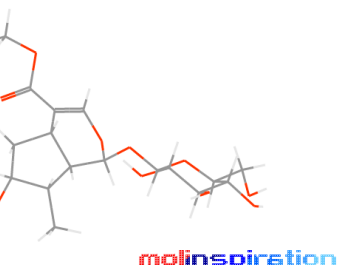
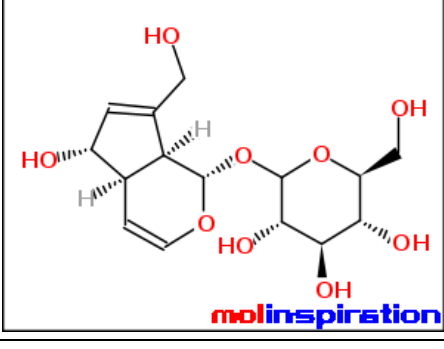
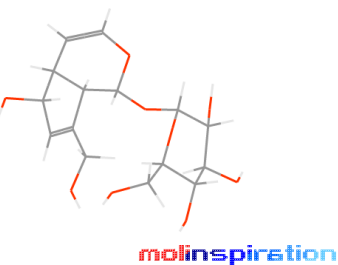
Comp.	Nombre	GRUPO 2	
5	BAAV-1A	 <p>The 2D structure shows a complex molecule with a central furanose ring connected to a pyranose ring. The pyranose ring has several hydroxyl groups (OH) and a side chain containing a double bond and a phenyl ring. The furanose ring also has a side chain with a double bond and a phenyl ring. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>	 <p>The 3D model shows the spatial arrangement of the atoms in the BAAV-1A molecule, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>
6	BAAV-1D	 <p>The 2D structure shows a complex molecule with a central furanose ring connected to a pyranose ring. The pyranose ring has several hydroxyl groups (OH) and a side chain containing a double bond and a phenyl ring. The furanose ring also has a side chain with a double bond and a phenyl ring. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>	 <p>The 3D model shows the spatial arrangement of the atoms in the BAAV-1D molecule, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>

Tabla 11. Comparación de las estructuras 2D y 3D del grupo 3 obtenidas en el programa Molinspiration.

Comp.	Nombre	GRUPO 3	
7	BAAV-1ah (2)		 <p style="text-align: right;">molinspiration</p>
8	4i BAAV-1I		 <p style="text-align: right;">molinspiration</p>
9	BAAV-1b H2SO4 beta		 <p style="text-align: right;">molinspiration</p>
10	BAAV-1b H2SO4 alfa		 <p style="text-align: right;">molinspiration</p>

Continuación de la tabla 11.

Comp.	Nombre	GRUPO 3	
11	BAAV-1b HCl beta	 <p>Chemical structure of BAAV-1b HCl beta, showing a complex polycyclic aglycone core with multiple hydroxyl groups and a glucose moiety attached via an ether linkage. The structure is rendered in black and red, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of BAAV-1b HCl beta, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>
12	BAAV-1b HCl alfa	 <p>Chemical structure of BAAV-1b HCl alfa, showing a complex polycyclic aglycone core with multiple hydroxyl groups and a glucose moiety attached via an ether linkage. The structure is rendered in black and red, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of BAAV-1b HCl alfa, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>
13	LOGANIN	 <p>Chemical structure of LOGANIN, showing a complex polycyclic aglycone core with multiple hydroxyl groups and a glucose moiety attached via an ether linkage. The structure is rendered in black and red, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of LOGANIN, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>
14	AUCUBIN	 <p>Chemical structure of AUCUBIN, showing a complex polycyclic aglycone core with multiple hydroxyl groups and a glucose moiety attached via an ether linkage. The structure is rendered in black and red, with the 'molinspiration' logo at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of AUCUBIN, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety. The 'molinspiration' logo is at the bottom.</p>

continuación de la tabla 11.

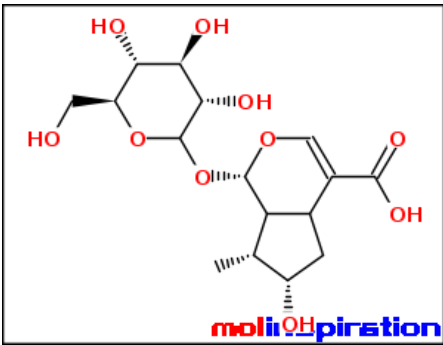
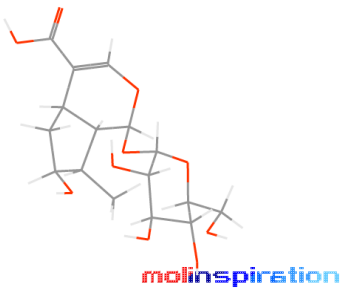
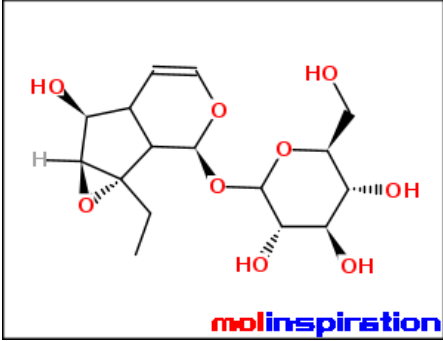
Comp.	Nombre	GRUPO 3	
15	LOGANIN ACID	 <p>Chemical structure of Loganin acid, a pentacyclic iridoid with a glucose moiety and a carboxylic acid group. The structure is shown in a 2D representation with stereochemistry indicated by wedges and dashes. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of Loganin acid, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety and carboxylic acid group. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>
16	CATALPOL	 <p>Chemical structure of Catalpol, a pentacyclic iridoid with a glucose moiety. The structure is shown in a 2D representation with stereochemistry indicated by wedges and dashes. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>	Error

Tabla 12. Iridoides del grupo 4 que no cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura obtenidas del programa molinspiration.

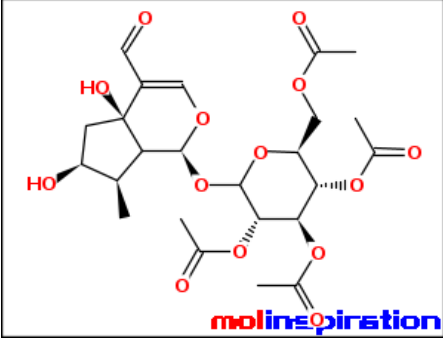
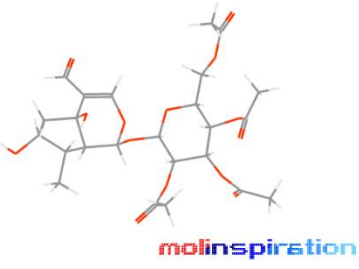
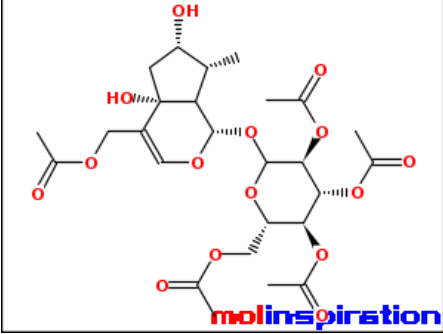
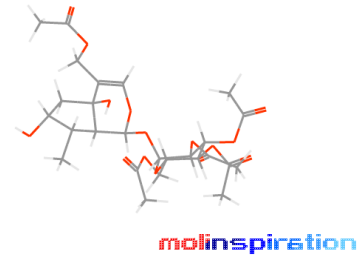
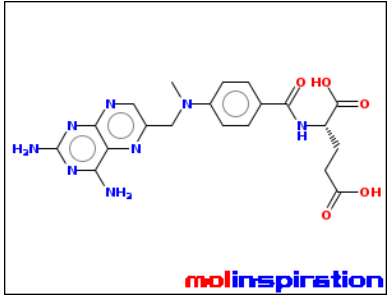
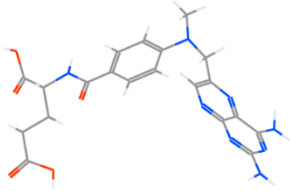
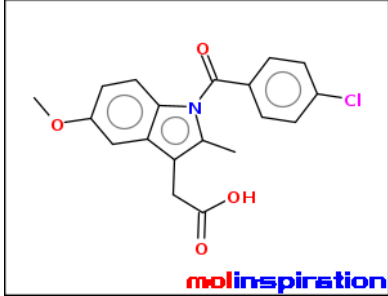
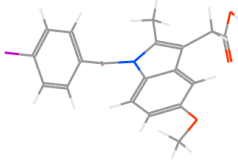
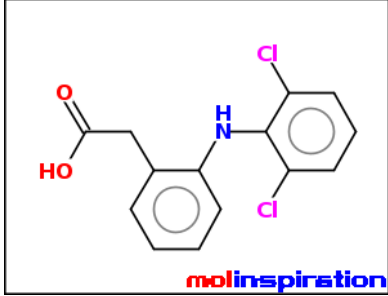
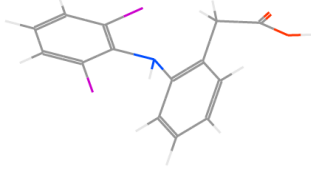
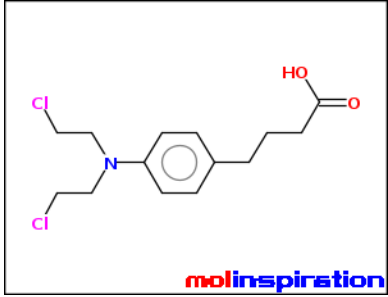
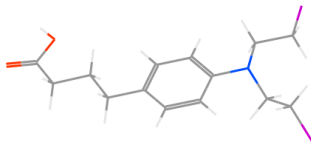
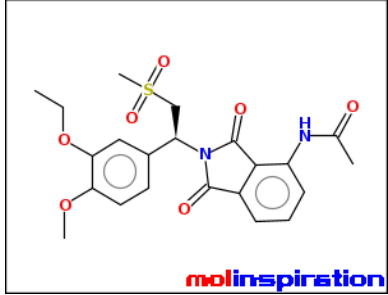
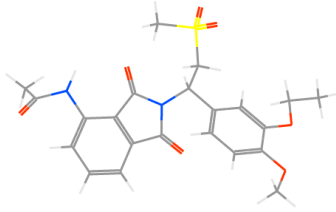
Comp.	Nombre	GRUPO 4	
17	4g BAAV-1G	 <p>Chemical structure of 4g BAAV-1G, a pentacyclic iridoid with a glucose moiety and an acetyl group. The structure is shown in a 2D representation with stereochemistry indicated by wedges and dashes. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of 4g BAAV-1G, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety and acetyl group. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>
18	4h BAAV-1H	 <p>Chemical structure of 4h BAAV-1H, a pentacyclic iridoid with a glucose moiety and an acetyl group. The structure is shown in a 2D representation with stereochemistry indicated by wedges and dashes. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>	 <p>3D ball-and-stick model of 4h BAAV-1H, showing the spatial arrangement of atoms and the orientation of the glucose moiety and acetyl group. The 'molinspiration' logo is visible at the bottom.</p>



Tabla 13. Fármacos de referencia, nombre, estructura 2D y 3D obtenidas del programa molinspiration.

Comp.	Nombre	Fármacos de Referencia	
R1	Metotrexato	 <p>molinspiration</p>	 <p>molinspiration</p>
R2	Indometacina	 <p>molinspiration</p>	 <p>molinspiration</p>
R3	Diclofenaco	 <p>molinspiration</p>	 <p>molinspiration</p>
R4	Clorambucilo	 <p>molinspiration</p>	 <p>molinspiration</p>
R5	Apremilast	 <p>molinspiration</p>	 <p>molinspiration</p>

El programa Molinspiration también nos permite crear estructuras moleculares 3D mediante el uso de software, incluyendo la visualización de varias propiedades de la superficie, como el potencial de lipofilia molecular para ver qué partes de la superficie son hidrofóbicas colorificadas por colores violeta y azul y las que son hidrófilas coloreadas en color naranja y rojo. El análisis de la distribución tridimensional de la hidrofobicidad en la superficie molecular es útil para explicar las diferencias en las propiedades ADME, en las siguientes tablas se muestra la lipofilia molecular de cada grupo de compuestos.

Tabla 14. Muestra la lipofilia molecular del grupo 1 el cual se caracteriza porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura.

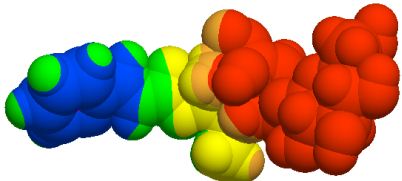
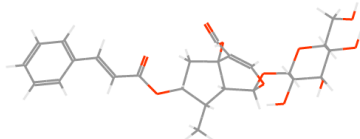
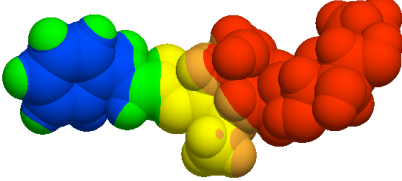
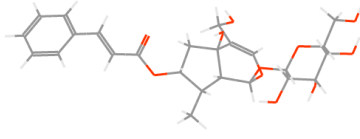
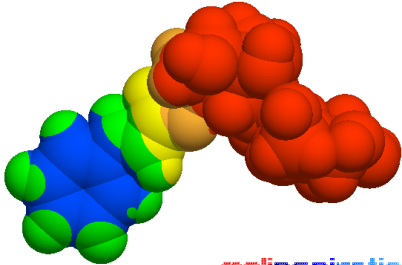
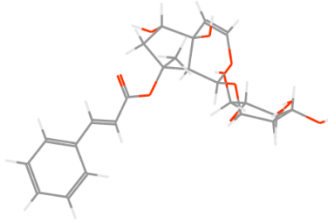
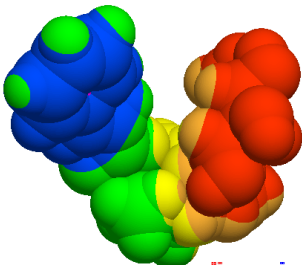
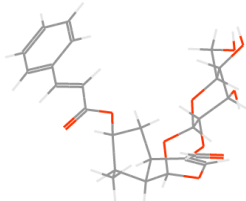
Comp.	Nombre	GRUPO 1	
1	BAAV-1	 molinspiration	 molinspiration
2	BAAV-1C	 molinspiration	 molinspiration
3	Haspargósido	 molinspiration	 molinspiration
4	Campenósido	 molinspiration	 molinspiration

Tabla 15. Muestra la lipofilia molecular del grupo 2 se caracteriza porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa esterificada en su estructura.

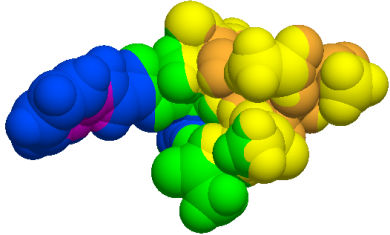
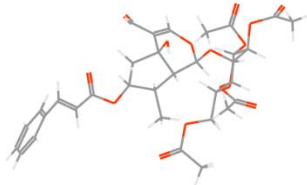
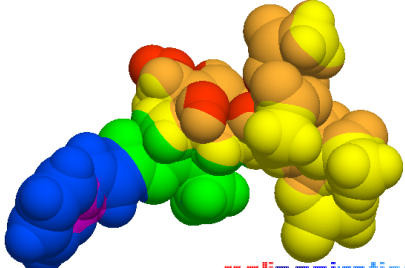
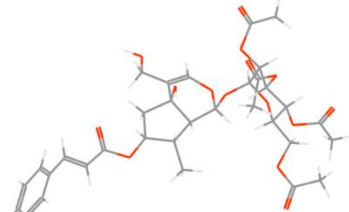
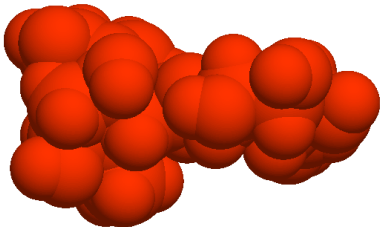
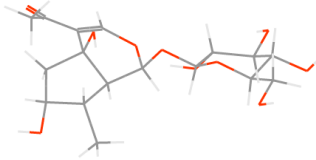
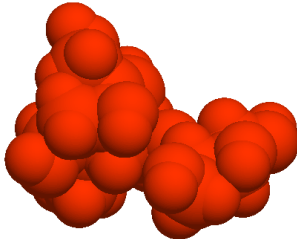
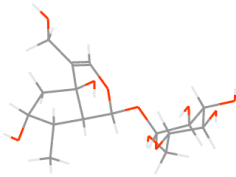
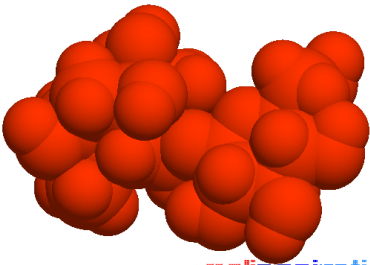
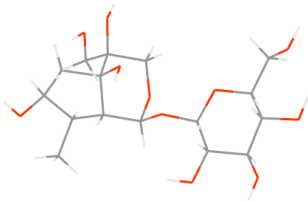
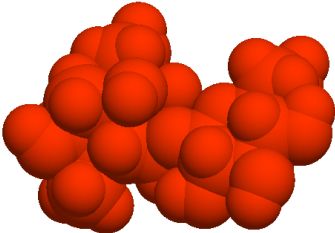
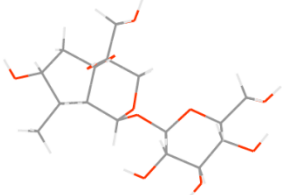
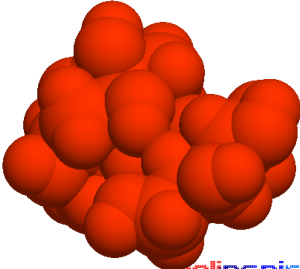
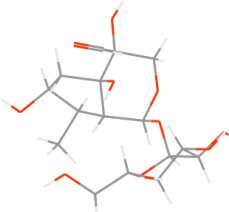
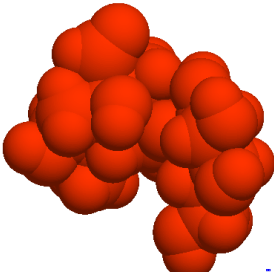
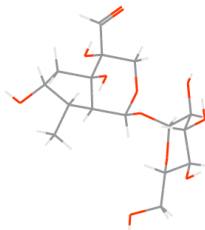
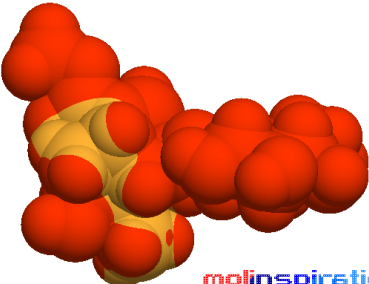
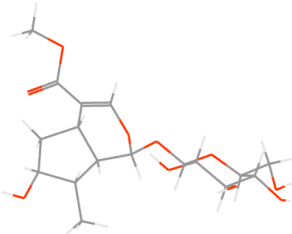
Comp.	Nombre	GRUPO 2	
5	BAAV-1A		
		molinspiration	molinspiration
6	BAAV-1D		
		molinspiration	molinspiration

Tabla 16. Muestra la lipofilia molecular del grupo 3 el cual se caracteriza porque cuentan con glucosa natural en su estructura.

Comp.	Nombre	GRUPO 3	
7	BAAV-1ah (2)		
		molinspiration	molinspiration
8	4i BAAV-1I		
		molinspiration	molinspiration

Continuación de la tabla 16.

Comp.	Nombre	GRUPO 3	
9	BAAV-1b H2SO4 beta	 molinspiration	 molinspiration
10	BAAV-1b H2SO4 alfa	 molinspiration	 molinspiration
11	BAAV-1b HCl beta	 molinspiration	 molinspiration
12	BAAV-1b HCl alfa	 molinspiration	 molinspiration
13	LOGANIN	 molinspiration	 molinspiration

continuación de la tabla 16.

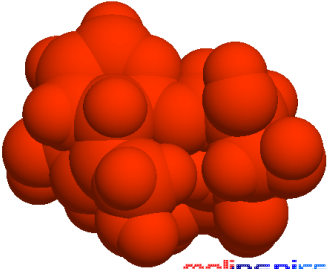
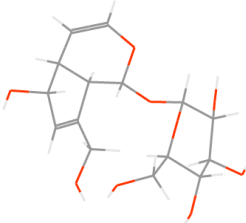
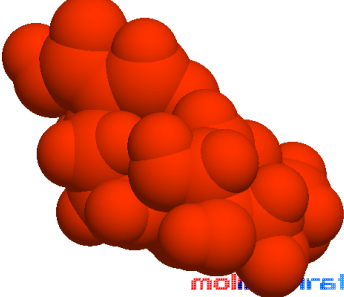
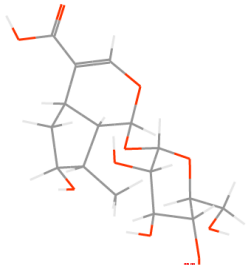
Comp.	Nombre	GRUPO 3	
14	AUCUBIN	 molinspiration	 molinspiration
15	LOGANIN ACID	 molinspiration	 molinspiration
16	CATALPOL	Error	Error

Tabla 17. Muestra la lipofilia molecular del grupo 4 el cual se caracteriza porque cuentan con glucosa esterificada en su estructura.

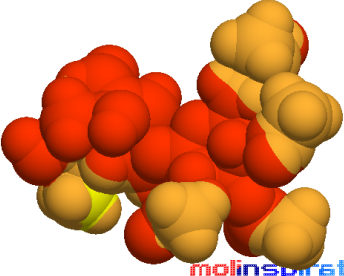
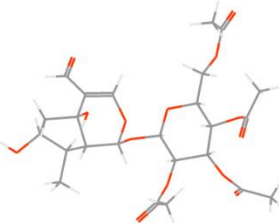
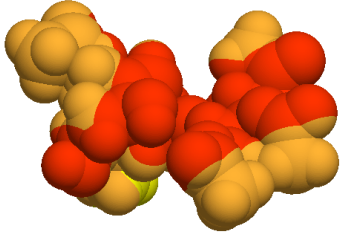
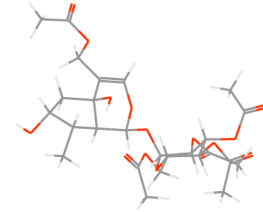
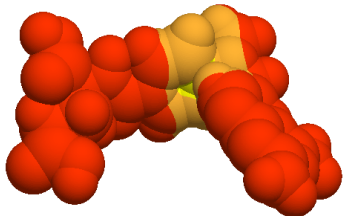
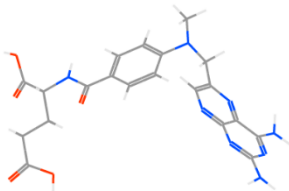
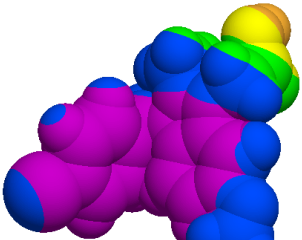
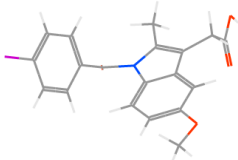
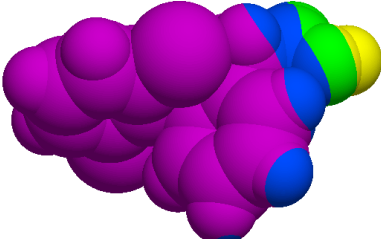
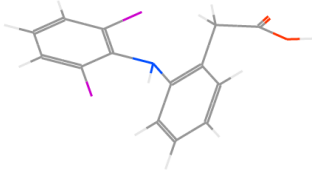
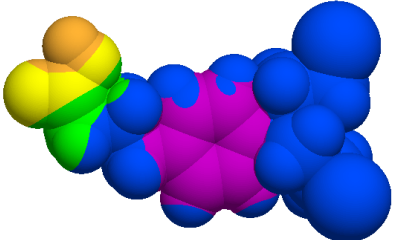
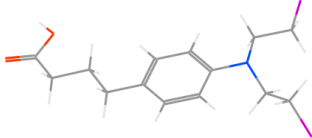
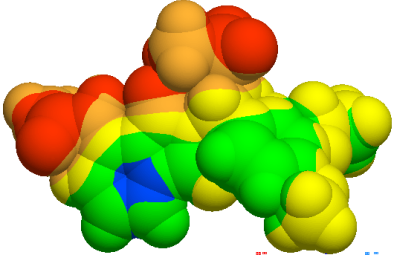
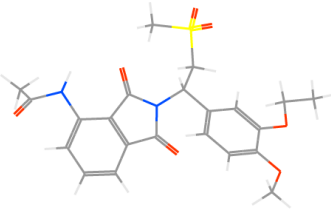
Comp.	Nombre	GRUPO 4	
17	4g BAAV-1G	 molinspiration	 molinspiration
18	4h BAAV-1H	 molinspiration	 molinspiration

Tabla 18. Muestra la lipofilia molecular de los fármacos utilizados de referencia en este estudio.

Comp.	Nombre	Fármacos de Referencia	
R1	Metotrexato	 molinspiration	 molinspiration
R2	Indometacina	 molinspiration	 molinspiration
R3	Diclofenaco	 molinspiration	 molinspiration
R4	Clorambucilo	 molinspiration	 molinspiration
R5	Apremilast	 molinspiration	 molinspiration

## 7.2. Smile, Nombre del estudio y Nombre IUPAC

Una vez ya construidas las estructuras en los programas molinspiration SwissTargetPrediction obtenemos los smile de cada estructura, junto con el programa KingDraw podemos obtener su nombre IUPAC que se muestran en la siguiente

Tabla 19. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 1 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw.

Grupo 1			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
1	BAAV-1	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S,4aR, 6S, 7R)-4-ethenyl-4a-hydroxy-7-methyl-1-(((3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H, 7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-6-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate
2	BAAV-1C	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2CO)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S,4aR, 6S, 7R)-4a-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-7-methyl-1-(((3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H,6H,7H, 7aH-cyclopenta[c]pyran-6-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate
3	Haspargósido	<chem>[H][C@]12[C@H](OC3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)OC=C[C@@]1(O)[C@H](O)C[C@]2(C)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S,4aS,5R,7S,7aS)-4a,5-dihydroxy-7-methyl-1-(((3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H,7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-7-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate
4	Campenósido	<chem>C[C@H]1[C@H](CC2C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S, 6S, 7R)-4-formyl-7-methyl-1-(((3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H, 7H, 7aH-cyclopenta[c]pyran-6-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate

Tabla 20. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 2 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw.

Grupo 2			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
5	BAAV-1A	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](COC(C)=O)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O)OC=C2C=O)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S,4aR,6S, 7R)-4-formyl-4a-hydroxy-7-methyl-1-(((3S,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(acetyloxy)-6-[(acetyloxy)methyl]oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H,7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-6-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate
6	BAAV-1D	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](COC(C)=O)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O)OC=C2CO)OC(=O)\C=C\c1ccccc1</chem>	(1S,4aR, 6S, 7R)-4a-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-7-methyl-1-(((3S,4R,5S,6S)-3,4,5-tris(acetyloxy)-6-[(acetyloxy)methyl]oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H,7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-6-yl (2E)-3-phenylprop-2-enoate



Tabla 21. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 3 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw.

Grupo 3			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
7	BAAV-1ah (2)	<chem>CC(=O)C2=CO[C@@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H]1O)C3[C@@H](C)[C@@H](O)C[C@]23O</chem>	1-[(1S,4aR,6S,7R)-4a,6-dihydroxy-7-methyl-1-[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy]-1H,4aH,5H,6H,7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-4-yl]ethan-1-one
8	4i BAAV-1I	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C=O</chem>	(3S,4R,5R,6S)-2-[(1S,4aR,6S,7R)-4a,6-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-7-methyl-1H,4aH,5H,6H,7H,7aH-cyclopenta[c]pyran-1-yl]oxy)-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
9	BAAV-1b H2SO4 beta	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC[C@@]2(O)CO</chem>	(3S,4R,5R,6S)-2-[(1S,4S, 4aR, 6S, 7R)-4,4a, 6-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-7-methyl-octahydrocyclopenta [c]pyran-1-yl]oxy)-6-(hydroxymethyl) oxane-3,4,5-triol
10	BAAV-1b H2SO4 alfa	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC[C@]2(O)CO</chem>	(3S,4R,5R,6S)-2-[(1S,4R, 4aR, 6S, 7R)-4, 4a, 6-trihydroxy-4-(hydroxymethyl)-7-methyl-octahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl]oxy)-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
11	BAAV-1b HCl beta	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC[C@@]2(O)C=O</chem>	(1S,4S, 4aR, 6S, 7R)-4,4a, 6-trihydroxy-7-methyl-1-[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxy)-octahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbaldehyde
12	BAAV-1b HCl alfa	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC[C@]2(O)C=O</chem>	(1S,4R, 4aR, 6S, 7R)-4, 4a, 6-trihydroxy-7-methyl-1-[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxy)-octahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbaldehyde
13	LOGANIN	<chem>[H][C@]12C[C@H](O)[C@H](C)[C@@]1([H])[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C(=O)OC</chem>	methyl (1S,4aS,6S, 7R, 7aS)-6-hydroxy-7-methyl-1-[(3S,4R,5R, 6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy)-1H,4aH,5H, 6H, 7H, 7aH-cyclopenta[c]pyran-4-carboxylate
14	AUCUBIN	<chem>[H][C@@]12C=CO[C@@H](OC3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)[C@]1([H])C(CO)=C[C@H]2O</chem>	(3S,4R,5R,6S)-2-[(1S,4aR,5S,7aS)-5-hydroxy-7-(hydroxymethyl)-1H,4aH,5H,7aH-cyclopenta[c]pyran-1-yl]oxy)-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol



Continuación de la tabla 16.

Grupo 3			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
15	LOGANIN ACID	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)CC2C1[C@H](OC1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)OC=C2C(O)=O</chem>	(1S,6S,7R)-6-hydroxy-7-methyl-1- -3,4,5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy}- 1H,4aH,5H,6H,7H,7aH- cyclopenta[c]pyran-4-carboxylic acid
16	CATALPOL	<chem>CC[C@@]12O[C@H]1[C@@H](O)C1C=CO[C@@H](OC3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C21</chem>	(3S,4S,5R,6S)-2- ethyl-5-hydroxy-3,9- dioxatricyclo[4.4.0.0 <sup>2,4</sup> ]dec-7-en- 10-yl]methyl}-6- (hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol

Tabla 22. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC del grupo 4 obtenidos de los programas molinspiration, SwissTargetPrediction y KingDraw.

Grupo 4			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
17	4g BAAV-1G	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](COC(C)=O)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O)OC=C2C=O</chem>	[(2S,3S,4R,5S)-6- 4-formyl-4a,6-dihydroxy-7-methyl- 1H,4aH,5H, 6H, 7H, 7aH- cyclopenta[c]pyran-1-yl]oxy}-3,4,5- tris(acetyloxy) oxan-2-yl]methyl acetate
18	4h BAAV-1H	<chem>C[C@H]1[C@@H](O)C[C@@]2(O)C1[C@H](OC1O[C@@H](COC(C)=O)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O)OC=C2COC(C)=O</chem>	[(1S,4aR, 6S, 7R)-4a,6-dihydroxy-7- methyl-1- -3,4,5- tris(acetyloxy)-6- methyl]oxan-2-yl]oxy}-1H,4aH,5H, 6H, 7H, 7aH-cyclopenta[c]pyran-4- yl]methyl acetate

Tabla 23. Tabla donde se muestran el compuesto, el nombre de estudio, smile y el nombre IUPAC de los fármacos de referencia obtenidos de los programas molinspiration y SwissTargetPrediction.

Referencias			
Comp.	Nombre	Smile	NOMBRE IUPAC
R1	Metotrexato	<chem>CN(Cc2cnc1nc(N)nc(N)c1n2)c3ccc(C(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)cc3</chem>	(S)-2-(4-(((2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl)methylamino)benzamido)pentanedioic acid
R2	Indometacina	<chem>COc1ccc2c(c1)c(CC(=O)O)c(C)n2C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>	Ácido 2-[1-(4-[clorobenzoil]-5-metoxi-2-metilindol-3-il]acético
R3	Diclofenaco	<chem>O=C(O)Cc1ccccc1Nc2c(Cl)cccc2Cl</chem>	2-[2-(2,6-dichloroanilino)fenil]acetic acid
R4	Clorambucilo	<chem>OC(=O)CCCc1ccc(cc1)N(CCCl)CCCl</chem>	ácido 4-[4-[bis(2-cloroetil)amino]fenil]butanoico
R5	Apremilast	<chem>CCOc1cc(ccc1OC)[C@H](N1C(=O)c2c(C1=O)c(ccc2)NC(=O)C)CS(=O)(=O)C</chem>	N - {2 - [(1 S) -1- (3-Etoxi-4-metoxifenil) -2- (metilsulfonil) etil] -1,3-dioxo-2,3-dihidro- 1H -isoindol-4-il} acetamida

### 7.3. Propiedades farmacológicas

Con la obtención de los smiles ya se puede obtener propiedades fisicoquímicas estructurales ya que todos los programas tienen la misma entrada de datos (SMILE) y poder comparar entre los diferentes grupos y estructuras.

- Propiedades fisicoquímicas estructurales

Los datos fueron cuantificables por los programas Molinspiration y SwissTargetPrediction por el principio de similitud y fueron organizados en la tabla 24.

- Datos predictivos de la bioactividad

Los datos se obtuvieron de los programas Molinspiration y SwissTargetPrediction y fueron organizados en la tabla 25.

- Datos porcentuales de activada biológica

Los datos se obtuvieron de PASSonline-Way2drug, los datos se obtuvieron en términos de porcentaje, los cuales se tomaron solo >60% y fueron clasificados en la tabla 26 y 27.

- Metabolismo

Los datos se obtuvieron en el programa vNN-ADMET, los cuales obtuvieron en la tabla 28-32

### 7.3.1. Propiedades fisicoquímicas estructurales

Como primer paso obtenemos algunas propiedades fisicoquímicas estructurales para ver su potencial farmacológico como se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Propiedades fisicoquímicas estructurales de cada uno de los grupos y las moléculas de referencia.

Grupo	Comp.	A)	B)	C)	D)	E)	F)
1	1	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub>	506.50	11	5	172.21	438.46
	2	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub>	508.51	11	6	175.37	444.30
	3	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub>	494.49	11	6	175.37	427.17
	4	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub>	490.50	10	4	151.98	430.77
2	5	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> O <sub>15</sub>	674.65	15	1	196.49	584.51
	6	C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> O <sub>15</sub>	676.66	15	2	199.65	590.35
3	7	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	390.38	10	6	166.14	336.25
	8	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	378.37	10	7	169.30	325.52
	9	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub>	396.39	11	8	189.53	339.43
	10	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub>	396.39	11	8	189.53	339.43
	11	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	394.37	11	7	186.37	333.60
	12	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	394.37	11	7	186.37	333.60
	13	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	390.38	10	5	155.14	337.54
	14	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	346.33	9	6	149.07	295.06
	15	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	376.36	10	6	166.14	320.01
	16	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	360.36	9	5	141.37	307.66
4	17	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	544.50	14	2	190.42	465.73
	18	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>15</sub>	588.56	15	2	199.65	199.65
Ref.	R1	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	454.44	13	7	210.55	387.36
	R2	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub>	357.8	5	1	68.54	303.24
	R3	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	296.14	3	1	49.33	238.73
	R4	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	304.22	3	1	40.54	268.51
	R5	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	460.51	9	1	120.78	392.82

Datos obtenidos del programa Molinspiration y SwissTargetPrediction. **A)** Fórmula molecular, **B)** Peso Molecular (g/mol), **C)** Núm. de enlaces aceptores de hidrógeno (nOH), **D)** Núm. de enlaces donadores de hidrógeno (nOHNH), **E)** Área de Superficie Polar Molecular (A<sup>2</sup>), **F)** Volumen Molecular (A<sup>3</sup>).

### 7.3.2. Datos predictivos de bioactividad

Para los datos predictivos de la bioactividad se obtendrán de los programas Molinspiration y SwissTargetPrediction los cuales se pueden analizar fácilmente en la tabla 25.

Tabla 25. Datos predictivos de la bioactividad de cada grupo y las moléculas de referencia.

Gpo.	Comp.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	1	0.20	0.03	-0.07	0.18	0.22	0.38	26.51 ± 3.1961	0.11	6.20	0.60
	2	0.22	-0.03	-0.05	0.12	0.15	0.35	Predictivo	0.17	6.22	0.15
	3	0.23	0.15	-0.06	0.22	0.25	0.39	36.20 %	0.17	6.13	-0.10
	4	0.15	-0.01	-0.13	0.21	0.21	0.40	Predictivo	0.11	6.14	1.55
2	5	-0.34	-1.15	-0.90	-0.73	-0.11	-0.48	32.35 ± 1.4195	0.11	7.01	2.98
	6	-0.32	-1.20	-0.87	-0.78	-0.16	-0.49	20.6 ± 5.2135	0.17	7.03	2.53
3	7	0.27	0.13	-0.15	0.15	0.12	0.44	40.2 %	0.11	5.83	-2.52
	8	0.42	0.15	0.06	0.18	0.24	0.56	Predictivo	0.55	5.81	-2.69
	9	0.41	0.41	0.25	-0.00	0.32	0.62	44.60 %	0.17	5.68	-3.38
	10	0.41	0.17	0.25	-0.00	0.32	0.62	44.60 %	0.17	5.68	-3.38
	11	0.39	0.18	0.16	0.16	0.50	0.63	31.53 %	0.17	5.49	-2.93
	12	0.39	0.18	0.16	0.11	0.50	0.63	31.53 %	0.17	5.49	-2.93
	13	0.28	0.10	-0.25	0.14	0.13	0.47	76.8 %	0.55	5.79	-1.25
	14	0.23	0.14	0.03	0.10	0.35	0.55	80.0 %	0.55	0.79	-2.25
	15	0.42	0.20	-0.17	0.29	0.26	0.63	18.0 %	0.11	5.69	-1.87
	16	0.35	0.19	-0.04	0.30	0.47	0.63	20.6 %	0.55	5.80	-1.30
4	17	0.22	-0.04	-0.14	0.13	0.21	0.36	Predictivo	0.11	6.40	0.14
	18	0.16	-0.24	-0.24	-0.04	0.15	0.18	Predictivo	0.17	6.61	0.39
Ref.	R1	0.51	0.23	0.38	-0.38	0.27	0.72	ND	0.11	3.85	-1.97
	R2	0.24	-0.34	-0.11	0.42	-0.11	0.30	91.3 ± 0.4	0.55	2.51	3.99
	R3	0.14	0.20	0.17	0.09	-0.10	-0.20	90.5 ± 0.6	0.85	2.23	4.57
	R4	0.03	-0.09	-0.03	0.19	0.02	0.17	ND	0.85	1.80	3.46
	R5	-0.25	-0.44	-0.32	-0.58	-0.35	-0.25	ND	0.55	3.79	1.39

**Datos obtenidos del programa Molinspiration y SwissTargetPrediction.** I. Ligantes GPCR, II. Modulador de canal iónico, III. Inhibidor de Quinasa, IV. Ligantes de receptor nuclear, V. Inhibidor de proteasa, VI. Inhibidor enzimático VII. % de inhibición de la inflamación en TPA (1mg/oreja) (62), ND = No Determinado, VIII. biodisponibilidad, IX. accesibilidad sintética, X. LogP

7.3.3. Datos porcentuales de actividad biológica

Con ayuda del programa Way2Drogs-PassOnline se obtuvieron en términos de porcentaje la actividad biológica esperada de cada iridoide

Tabla 26. Resultados de actividad biológica en términos de porcentaje del grupo 1 y grupo 2 obtenidos del programa Way2Drogs-PassOnline.

Comp.	Grupo 1				Grupo 2	
	1	2	3	4	5	6
<b>Hepatoprotector</b>	97.0	95.7	83.7	98.7	90.8	90.7
<b>CdP-glicerol inhibidor de la glicerofosfotransferasa</b>	91.1	88.9	89.3	91.0	87.0	83.6
<b>Inhibidor de la quinasa del receptor acoplado a proteína g</b>	87.3	76.4	60.3	89.8	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la quinasa del receptor beta-adrenérgico</b>	87.3	76.4	60.3	89.8	< 60	< 60
<b>Sustrato CYP2H</b>	86.0	86.9	78.4	85.9	84.9	84.9
<b>Antifúngico</b>	82.8	80.6	72.9	86.5	84.7	82.6
<b>Tratamiento de trastornos hepáticos</b>	81.4	81.5	74.8	85.4	71.2	71.1
<b>Antineoplásico</b>	81.4	80.1	85.8	85.3	85.9	84.5
<b>Antagonista del colesterol</b>	79.9	90.1	74.2	86.5	62.7	79.4
<b>Inhibidor de la benzoato-CoA ligasa</b>	80.7	82.1	82.8	81.4	< 60	< 60
<b>Analéptico respiratorio</b>	79.9	65.6	3.13	71.6	63.4	< 60
<b>Anti protozario (Leishmania)</b>	78.7	84.2	82.0	77.8	80.8	87.1
<b>Anticancerígeno</b>	78.5	79.2	66.7	73.9	73.3	77.6
<b>Inmunosupresor</b>	78.1	78.0	71.0	77.4	80.2	80.3
<b>Inhibidor de la aminotransferasa GABA</b>	77.6	63.4	70.0	77.1	< 60	< 60
<b>Quimiopreventivo</b>	77.6	81.3	73.2	79.1	66.0	73.0
<b>Antitrombótico</b>	73.7	84.8	72.0	81.0	< 60	68.5
<b>Inhibidor de la lactasa</b>	71.1	72.5	73.2	71.8	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfatasa</b>	70.7	66.5	67.8	70.5	65.6	60.4

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 16.

<b>Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa</b>	72.3	79.5	78.6	82.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la permeabilidad de la membrana</b>	72.2	77.6	70.5	77.1	76.2	78.3
<b>Antagonista del receptor de anafilatoxina</b>	71.0	73.2	74.3	72.2	< 60	< 60
<b>Sustrato UDP-glucuronosiltransferasa</b>	69.9	70.9	61.1	72.1	< 60	< 60
<b>Antiinflamatorio</b>	69.5	74.4	79.3	79.6	72.5	76.1
<b>Inhibidor de la aspartiltransferasa</b>	67.3	61.8	62.5	67.2	< 60	< 60
<b>Analéptico</b>	67.6			61.2	< 60	< 60
<b>Antibacteriano</b>	66.0	63.2	69.0	68.1	68.5	66.5
<b>Eliminador de radicales libres</b>	65.6	63.4	< 60	71.6	60.6	61.2
<b>Tratamiento de enfermedades proliferativas</b>	65.3	74.5	63.1	< 60	61.3	73.7
<b>Antioxidante</b>	64.6	66.4	65.6	66.0	59.7	60.7
<b>Hipolipémico</b>	64.4	66.1	6.18	73.3	63.2	67.5
<b>Inhibidor de la beta glucuronidasa</b>	63.3	64.5	63.1	63.9	< 60	59.8
<b>Agonista de la integridad de la membrana</b>	67.3	80.4	76.6	65.7	< 60	68.1
<b>Inhibidor de la micotiol-S-amidasa conjugada</b>	61.2	63.0	63.9	60.9	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la peroxidasa lipídica</b>	59.2	< 60	< 60	62.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor de Myc</b>	58.4	59.6	< 60	59.8	< 60	< 60
<b>Antiparasitario</b>	58.5	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Anti nociceptivo</b>	58.4	63.1	58.7	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfatasa de azúcar</b>	62.0	68.8	71.9	65.5	< 60	< 60
<b>Antihelmíntico (Nematodos)</b>	< 60	68.0	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Caspasa 8 estimulante</b>	< 60	64.1	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Caspasa 3 estimulante</b>	< 60	< 60	< 60	66.7	< 60	< 60
<b>Antiviral ( Influenza)</b>	< 60	63.2	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Vaso protector</b>	< 60	63.6	64.4	< 60	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 16.

<b>Dolichyl-difosfooligosacárido-proteína inhibidor de la glicosiltransferasa</b>	< 60	62.3	< 60	64.6	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la síntesis de proteínas</b>	< 60	< 60	61.1	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la mono oxigenasa de gliceril-éter</b>	< 60	< 60	< 60	63.7	< 60	< 60
<b>Inmunomodulador</b>	< 60	< 60	< 60	60.8	< 60	< 60
<b>Agonista de la apoptosis</b>	< 60	< 60	< 60	60.8	< 60	< 60
<b>Estimulante de liberación de histamina</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de exoribonucleasa II</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de 3-fitasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Tratamiento de demencia</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de fucosterol-epóxido liasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la ATPasa exportadora de H<sup>+</sup></b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Antagonista de la integridad de la membrana</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,3-beta-D-glucosidasa de glucano</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>inductor de CYP3A4</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de aspartiltransferasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la lactosa sintasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inductor de CYP3A</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Agonista del ácido hialurónico</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de beta-manosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la endo-beta-N-acetilglucosaminidasa de la manosilglucoproteína</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Mucinamilserina inhibidor de mucinaminidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 16.

<b>Inhibidor de levan sacarasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de UDP-N-acetil glucosamina 4-epimerasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Potenciador de expresión TP53</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de fructano beta-fructosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de ciclomaltodextrinasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de levanasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Tratamiento de la demencia vascular</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de liqueninasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la ATPasa transportadora de maltosa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor del glucano 1,6-alfa-glucosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de antranilato-CoA ligasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de quitinasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la 4-alfa-glucanotransferasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>citostático</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>inmunoestimulante</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Sustrato CYP3A5</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la peroxidasa de manganeso</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Estimulante del factor de transcripción</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Estimulante del factor de transcripción NF kappa B</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de glucano 1,3-alfa-glucosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>inductor de CYP2C9</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la beta galactosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Edulcorante</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje



Continuación de la tabla 16.

<b>Inhibidor de undecaprenildifosfo- muramoilpentapéptido beta-N- acetilglucosaminiltransferasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la bilirrubina oxidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de galactolipasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfolipasa A1</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de beta-amilasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la manonotetraosa 2-alfa-N- acetilglucosaminiltransferasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de ibulosa-fosfato 3- epimerasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator, peripheral</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator, coronary</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Sustrato CYP2A11</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de metaloendopeptidasas específico de IgA</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la D-treo-aldosa 1- deshidrogenasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-amilasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-N-arabinofuranosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfoinositida 5-fosfatasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-N- acetilglucosaminidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,6-beta-glucosidasa de glucano</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de glucano 1,4-beta- glucosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,4-beta-xilanasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Antieccemático</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la angiogénesis</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la enzima ramificadora 1,4- alfa-glucano</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Tabla 27. Resultados de actividad biológica en términos de porcentaje del grupo 3 y grupo 4 obtenidos del programa Way2Drogs-PassOnline.

Comp.	Grupo 3										Grupo 4	
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Hepatoprotector	89.5	90.8	88.1	88.1	88.0	88.0	98.1	84.8	97.0	79.4	89.2	85.0
CdP-glicerol inhibidor de la glicerofosfotransferasa	91.4	62.7	93.4	93.4	98.4	98.4	90.5	93.2	91.2	91.9	90.3	87.4
Inhibidor de la quinasa del receptor acoplado a proteína g	79.8	85.8	90.8	90.8	93.2	93.2	86.4	74.3	88.8	75.7	65.1	< 60
Inhibidor de la quinasa del receptor betaadrenérgico	79.8	85.8	90.8	90.8	93.2	93.2	86.4	74.3	88.8	75.7	65.1	< 60
Sustrato CYP2H	79.9	81.6	85.2	85.2	83.0	83.0	85.5	76.0	80.5	78.7	77.4	79.1
Antifúngico	76.6	76.4	79.7	79.7	81.7	81.7	82.8	67.9	81.9	62.0	82.8	80.2
Tratamiento de trastornos hepáticos	84.4	86.0	81.9	81.9	75.8	75.8	92.4	94.7	93.1	83.7	74.9	73.7
Antineoplásico	74.5	78.8	85.7	85.7	87.2	87.2	82.9	84.9	81.7	68.6	86.0	84.4
Antagonista del colesterol	74.0	84.3	64.8	64.8	< 60		92.5	84.4	92.7	71.8	60.5	72.1
Inhibidor de la benzoato-CoA ligasa	85.3	87.4	88.2	88.2	86.3	86.3	85.6	89.6	89.9	86.4	< 60	< 60
Analéptico respiratorio	74.6	77.7	67.6	67.6	80.1	80.1	64.0	< 60	< 60	< 60	80.0	61.9
Anti protozario (Leishmania)	83.2	78.1	79.4	79.4	73.4	73.4	77.4	< 60	69.7	67.1	76.6	85.9
Anticancerígeno		65.1	71.2	71.2	65.9	65.9	< 60	< 60	< 60	< 60	65.8	60.9
Inmunosupresor	77.8	77.3	75.4	75.4	75.4	75.4	78.9	75.6	< 60	66.7	80.9	80.6
Inhibidor de la aminotransferasa GABA	65.6	63.8	60.0	60.0	71.8	71.8	60.2	69.5	64.6	65.6	< 60	< 60
Quimiopreventivo	64.8	61.5	66.3	66.3	61.3	61.3	70.5	< 60	68.9	< 60	< 60	< 60
Antitrombótico	77.4	81.4	72.2	72.2	64.8	64.8	89.1	72.6	89.9	< 60	< 60	61.6
Inhibidor de la lactasa	78.9	80.4	81.7	81.7	78.9	78.9	75.4	83.2	77.6	79.4	< 60	< 60
Inhibidor de la fosfatasa	63.1	67.9	< 60	< 60	68.5	68.5	60.4	68.0	64.2	65.5	69.1	< 60
Inhibidor de la alquenilglicerofosfolina hidrolasa	87.7	90.4	91.4	91.4	87.1	87.1	89.1	91.7	95.4	84.9	< 60	< 60
Inhibidor de la permeabilidad de la membrana	75.5	73.8	73.0	73.0	67.1	67.1	82.9	69.8	78.4	< 60	74.8	83.0

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 27.

<b>Antagonista del receptor de anafilatoxina</b>	79.6	81.6	82.9	82.9	80.2	80.2	79.5	85.3	84.3	80.1	< 60	< 60
<b>Sustrato UDP-glucuronosiltransferasa</b>	72.8	67.8	< 60	< 60	61.0	61.0	< 60	< 60	70.1	< 60	< 60	< 60
<b>Antiinflamatorio</b>	73.5	75.1	72.3	72.3	63.6	63.6	73.8	91.1	85.5	83.9	71.4	75.5
<b>Inhibidor de la aspartiltransferasa</b>	64.1	< 60	69.6	69.6	93.2	93.2	< 60	< 60	< 60	< 60	61.2	< 60
<b>Analéptico</b>	61.9	65.1	< 60	< 60	69.3	69.3	< 60	< 60	< 60	< 60	67.5	< 60
<b>Antibacteriano</b>	62.4	61.3	68.2	68.2	70.2	70.2	64.7	< 60	68.8	64.1	69.6	67.3
<b>Eliminador de radicales libres</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Tratamiento de enfermedades proliferativas</b>	62.4	62.6	63.6	63.6	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	62.5
<b>Antioxidante</b>	59.3	66.2	66.7	66.7	< 60	< 60	< 60	88.3	66.7	61.0	< 60	< 60
<b>Hipolipémico</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	70.9	74.1	< 60	< 60	61.1	< 60
<b>Inhibidor de la beta glucuronidasa</b>	60.2	60.1	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	65.1	< 60	62.9	< 60	< 60
<b>Agonista de la integridad de la membrana</b>	74.7	< 60	82.2	82.2	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la micotiol-S-amidasa conjugada</b>	71.7	74.7	76.2	76.2	72.9	72.9	68.8	77.0	70.3	73.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la peroxidasa lipídica</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de Myc</b>	< 60	60.3	62.1	62.1	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Antiparasitario</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Antinociceptivo</b>	73.1	71.4	65.2	65.2	60.8	60.8	67.3	73.0	67.8	82.3	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfatasa de azúcar</b>	83.4	87.8	89.2	92.2	84.8	84.8	83.5	92.1	92.6	86.5	< 60	< 60
<b>Antihelmíntico (Nematodos)</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Caspasa 8 estimulante</b>	65.2	72.9	78.9	78.9	73.0	73.0	74.2	63.7	70.4	61.3	< 60	60.4
<b>Caspasa 3 estimulante</b>	< 60	65.2	80.8	80.8	76.0	76.0	67.1	78.5	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Antiviral (Influenza)</b>	63.5	< 60	61.9	61.9	< 60	< 60	< 60	< 60	60.0	< 60	< 60	< 60
<b>Vaso protector</b>	73.4	80.2	76.7	76.7	69.6	69.6	< 60	72.9	67.6	60.6	< 60	< 60
<b>Dolichyl-difosfooligosacárido-proteína inhibidor de la glicotransferasa</b>	77.1	81.9	89.4	89.4	85.9	85.9	78.0	76.5	83.1	76.6	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la síntesis de proteínas</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la mono oxigenasa de gliceril-éter</b>	65.4	67.6	76.4	76.4	72.9	72.9	68.4	68.2	75.0	82.4	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 27.

<b>Inmunomodulador</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	69.7	< 60	< 60	< 60
<b>Agonista de la apoptosis</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Estimulante de liberación de histamina</b>	71.1	76.7	62.5	62.5	< 60	< 60	75.7	66.0	76.3	69.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor de exoribonucleasa II</b>	72.0	79.6	82.5	82.5	75.8	75.8	72.7	85.9	87.4	76.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor de 3-fitasa</b>	69.3	65.5	62.9	62.9	< 60	< 60	< 60	72.5	< 60	60.4	< 60	< 60
<b>Tratamiento de demencia</b>	67.6	72.0	70.9	70.9	67.7	67.7	69.5	63.2	65.8	61.7	< 60	< 60
<b>Inhibidor de fucosterol-epóxido liasa</b>	68.2	75.9	74.0	74.0	70.0	70.0	< 60	85.9	70.1	73.9	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolasa</b>	67.0	71.9	73.8	73.8	66.3	66.3	70.4	75.8	85.1	63.3	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la ATPasa exportadora de H<sup>+</sup></b>	66.6	63.1	69.0	69.0	66.6	66.6	< 60	< 60	68.9	< 60	< 60	< 60
<b>Antagonista de la integridad de la membrana</b>	67.2	< 60	< 60	< 60	69.1	69.1	71.5	< 60	73.7	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,3-beta-D-glucosidasa de glucano</b>	66.7	71.8	79.8	79.8	71.8	71.8	70.3	75.1	89.0	62.7	< 60	< 60
<b>Inductor de CYP3A4</b>	65.4	< 60	63.3	63.3	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de aspartiltransferasa</b>	64.1	67.4	< 60	< 60	< 60	< 60	64.5	69.6	70.9	64.8	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la lactosa sintasa</b>	63.2	67.1	75.9	75.9	68.2	68.2	< 60	80.0	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inductor de CYP3A</b>	64.2	< 60	62.3	62.3	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Agonista del ácido hialurónico</b>	62.1	63.5	69.0	69.0	63.4	63.4	< 60	< 60	64.7	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de beta-manosidasa</b>	62.0	77.0	73.6	73.6	67.1	67.1	< 60	82.5	83.4	70.8	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la endo-beta-N-acetilglucosaminidasa de la manosil-glicoproteína</b>	60.8	63.7	63.7	63.7	62.5	62.5	60.4	65.7	63.8	62.1	< 60	< 60
<b>Mucinamilserina inhibidor de mucinaminidasa</b>	61.8	70.9	68.9	68.9	66.6	66.6	62.6	84.1	83.1	65.4	< 60	< 60
<b>Inhibidor de levansacarasa</b>	60.4	63.5	63.2	63.2	62.2	62.2	60.9	67.1	61.5	61.3	< 60	< 60
<b>Inhibidor de UDP-N-acetil glucosamina 4-epimerasa</b>	60.1	68.7	72.3	72.3	63.4	63.4	60.3	83.1	81.4	69.0	< 60	< 60
<b>Potenciador de expresión TP53</b>	60.0	62.8	61.4	61.4	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de fructano beta-fructosidasa</b>	< 60	70.6	74.8	74.8	65.0	65.0	61.6	85.3	83.3	61.5	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 27.

<b>Inhibidor de ciclomaltodextrinasa</b>	< 60	68.6	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	72.8	75.4	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de levanasa</b>	< 60	67.3	73.9	73.9	62.8	62.8	< 60	71.9	76.8	61.3	< 60	< 60
<b>Tratamiento de la demencia vascular</b>	< 60	65.9	64.4	64.4	60.1	60.1	61.9	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de liqueninasa</b>	< 60	66.2	74.9	74.9	66.9	66.9	< 60	75.9	< 60	64.2	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la ATPasa transportadora de maltosa</b>	< 60	65.5	61.1	61.1	< 60	< 60	< 60	73.9	< 60	60.1	< 60	< 60
<b>Inhibidor del glucano 1,6-alfa-glucosidasa</b>	< 60	62.7	61.5	61.5	< 60	< 60	62.9	71.0	72.9	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de antranilato-CoA ligasa</b>	< 60	62.0	66.5	66.5	< 60	< 60	< 60	76.6	79.0	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de quitinasa</b>	< 60	61.7	69.1	69.1	65.9	65.9	< 60	62.8	66.2	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la 4-alfa-glucanotransferasa</b>	< 60	60.8	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	72.6	65.3	< 60	< 60	< 60
<b>citostático</b>	< 60	61.3	62.3	62.3	68.5	68.5	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>inmunoestimulante</b>	61.2	61.7	75.6	75.6	73.1	73.1	< 60	< 60	60.4	< 60	< 60	< 60
<b>Sustrato CYP3A5</b>	< 60	61.3	63.5	63.5	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la peroxidasa de manganeso</b>	< 60	60.2	65.3	65.3	< 60	< 60	< 60	78.6	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Estimulante del factor de transcripción</b>	< 60	< 60	81.6	81.6	71.7	71.7	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Estimulante del factor de transcripción NF kappa B</b>	< 60	< 60	81.6	81.6	71.7	71.7	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de glucano 1,3-alfa-glucosidasa</b>	< 60	< 60	74.5	74.5	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>inductor de CYP2C9</b>	< 60	< 60	67.0	67.0	61.0	61.0	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la beta galactosidasa</b>	< 60	< 60	63.4	63.4	< 60	< 60	< 60	< 60	62.4	< 60	< 60	< 60
<b>Edulcorante</b>	< 60	< 60	62.3	62.3	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de undecaprenildifosforamoiipentapéptido beta-N-acetilglucosaminiltransferasa</b>	< 60	< 60	62.4	62.4	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la bilirrubina oxidasa</b>	< 60	< 60	62.5	62.5	60.8	60.8	< 60	< 60	62.2	67.4	< 60	< 60
<b>Inhibidor de galactolipasa</b>	< 60	< 60	62.1	62.1	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfolipasa A1</b>	< 60	< 60	61.6	61.6	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

Continuación de la tabla 27.

<b>Inhibidor de beta-amilasa</b>	< 60	< 60	60.6	60.6	< 60	< 60	< 60	72.8	74.4	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la manonotetraosa 2-alfa-N-acetilglucosaminiltransferasa</b>	< 60	< 60	63.3	63.3	< 60	< 60	< 60	62.4	< 60	< 60	64.2	66.2
<b>Inhibidor de ibulosa-fosfato 3-epimerasa</b>	< 60	< 60	62.0	62.0	< 60	< 60	< 60	69.1	72.7	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator, peripheral</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	78.5	< 60	71.0	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	75.6	< 60	62.4	< 60	< 60	< 60
<b>Vasodilator, coronary</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	62.7	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Sustrato CYP2A11</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60		86.2	< 60	80.8	< 60	< 60
<b>Inhibidor de metaloendopeptidasas específico de IgA</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	72.0	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la D-treo-aldosa 1-deshidrogenasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	63.9	65.7	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-amilasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	60.5	< 60	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-N-arabinofuranosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	60.2	62.2	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la fosfoinositida 5-fosfatasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	60.6	76.0	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de alfa-N-acetilglucosaminidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	64.7	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,6-beta-glucosidasa de glucano</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	64.4	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de glucano 1,4-beta-glucosidasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	61.8	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de endo-1,4-beta-xilanasasa</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	61.3	< 60	< 60	< 60
<b>Antieccemático</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	64.0	< 60	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la angiogénesis</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	78.4	< 60	< 60
<b>Inhibidor de la enzima ramificadora 1,4-alfa-glucano</b>	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	< 60	60.0	< 60	< 60

Los resultados se expresan en términos de porcentaje

### 7.3.4. Datos metabólicos

Para los datos metabólicos se obtienen del programa vNN-ADMET, el cual nos ayuda a predecir sus propiedades en el organismo en donde podemos conocer la toxicidad del fármaco, obteniendo la información por grupos en las siguientes tablas, proporcionado un “No” en donde no existen efectos tóxicos y un “Si” donde existe un efecto toxico en cada uno de los ensayos. Los resultados se pueden observar en las tablas 28-32.

Donde:

- DILI: Lesión hepática inducida por medicamento.
- HLM: Ensayo microsomal hepático humano (Inestable<30 min< Estable).
- Cyp: Citocromos P (No= No inhibición)
- BBB: Barrera hematoencefálica (No=No entrada al sistema nervioso central)
- P-gp: Plicoproteína P
  - Sustrato (Pueden excretar sustancias)
  - Inhibición (Poder de inhibición de la proteína)
- hERG: Gen Humano Relacionado con el eter a Go go (No=No bloqueo)
- MMP: Ensayo de toxicidad mitocondrial (No=No toxicidad mitocondrial)
- AMES: Prueba AMES (Yes=Probabilidad de ser mutagénico)
- MRTD: Dosis terapéutica máxima recomendada mg/día

Tabla 28. Resultados de metabolismo del grupo 1 obtenidos del programa vNN-ADMET.

Query	Liver Toxicity		Metabolism						Membrane Transporters			Others			
	DILI	Cyto-toxicity	HLM	Cyp Inhibitors for					BBB	P-gp Inhibitor	P-gp Substrate	hERG Blocker	MMP	AMES	MRTD (mg/day)
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	133
	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	131
	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	167
	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	132

Tabla 29. Resultados de metabolismo del grupo 2 obtenidos del programa vNN-ADMET.








Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			
	DILI	Citotoxici	HLM	Inhibidores de Cyp para					BBB	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	MMP	AMES	MRTD (mg/día)
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	Si	197
	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	Si	186

Tabla 30. Resultados de metabolismo del grupo 3 obtenidos del programa vNN-ADMET.

Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			MRTD (mg/día)
	DILI	Citotóxico	HLM	Inhibidores de Cyp para					BBB	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	MMP	AMES	
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	495
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	777
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	754
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	754
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	735

Continuación de la tabla 30.






Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			MRTD (mg/día)
	DILI	Citotóxico	HLM	Inhibidores de Cyp para					BBB	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	MMP	AMES	
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	735
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1001
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1090
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1137
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	996

Tabla 31. Resultados de metabolismo del grupo 4 obtenidos del programa vNN-ADMET.








Query	Liver Toxicity		Metabolism						Membrane Transporters			Others			MRTD (mg/day)
	DILI	Cyto-toxicity	HLM	Cyp Inhibitors for					BBB	P-gp Inhibitor	P-gp Substrate	hERG Blocker	MMP	AMES	
				1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	131
	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	131



Tabla 32. Resultados de metabolismo de los fármacos de referencia obtenidos del programa vNN-ADMET.

Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			
	DILI	Citotóxico	HLM	Inhibidores de Cyp para					BBB	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	MMP	AMES	MRTD (mg/día)
				1A2	3A4	2DU	2C9	2C19							
	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	10
	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	162
	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	266
	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	12
	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	3048

## 8. Análisis de resultados

En el presente estudio se analizó un total de 16 iridoides clasificados en 5 grupos de compuestos, siendo el primer grupo que se caracteriza porque cuentan con grupo cinamoil y glucosa natural en su estructura, el segundo se caracteriza porque cuentan con un grupo cinamoil y glucosa esterificada, el tercer grupo se caracteriza porque cuentan con glucosa natural en su estructura y el cuarto se caracteriza porque cuentan con glucosa esterificada en su estructura los cuales fueron comparados con el quinto grupo de fármacos ya comercializados en cada una de los padecimientos en estudio como lo es el Metrotexato para el tratamiento del cáncer, la Indometacina como antiinflamatorio no esteroideo, Diclofenaco como antiinflamatorio no esteroideo, Clorambucilo en el tratamiento del cáncer y el Apremilast utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de psoriasis. De dicho análisis encontramos los siguiente:

Entre los pesos moleculares (g/mol) identificamos una variación mínima entre los fármacos de referencia, siendo el Clorambucilo el de menor peso molecular. A su vez, el grupo 2 de nuestros iridoides son los que tienen mayor peso molecular al resto de los otros grupos.

En el caso de números de enlaces aceptores de hidrógeno (nOH) de acuerdo con las reglas de Lipinski no debe de haber más de 10 enlaces aceptores de hidrógeno, sin embargo, en el Metrotrexato cuenta con 13. Además, en los grupos de iridoides observamos que se encuentran dentro del promedio, aunque también podemos tener compuestos con 15 aceptores de hidrógeno como en los compuestos 5 y 6 junto con el compuesto 18. Por su parte, la similitud de este número de enlaces se correlaciona con el metrotexato, donde se puede considerar que los iridoides en estudio se encuentran dentro de un promedio permitido de los fármacos disponibles en el mercado. Le sigue el compuesto número 17 con 14 enlaces y después un número de compuestos con 10 y 9 enlaces.

Logramos encontrar que, comparando los fármacos Indometacina, Diclofenaco y Clorambucilo, éstos tienen 5 y 3 aceptores de hidrógeno, lo cual nos indica que son medicamentos más selectivos y que a su vez son compuestos que fueron desarrollados bajo diseño.

Tabla 27						
Aceptores de Hidrógeno						
#1	#2	#4	#5	#6	#7	#8
5	6	4	1	2	8	9
	17		13	3	11	10
	18		16	7	12	
				14		
				15		

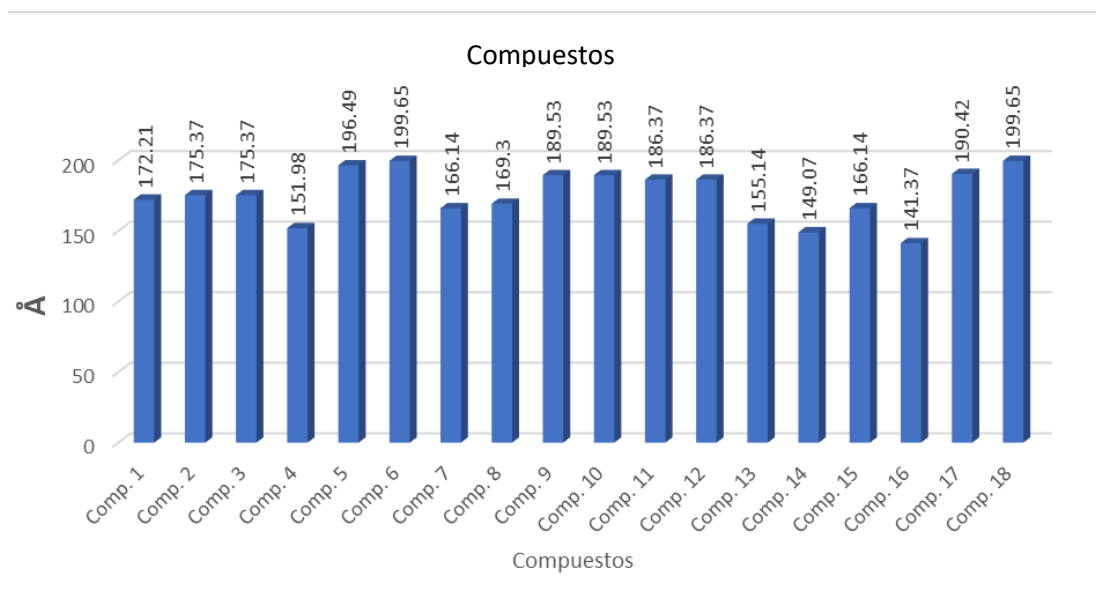
Continuando con el análisis de la tabla 27, El número de grupos donadores de hidrógeno obtenemos lo siguiente;

Referente a los grupos donadores de hidrógeno, el compuesto de referencia metrotexato muestra un número de 7 enlaces donadores de hidrógeno a comparación de los fármacos

Indometacina, Diclofenaco, Clorambucilo y Apremilast que tan solo muestran 1 enlace donador de Hidrógeno. En nuestro grupo de iridoides se encuentra un máximo de ocho aceptores de Hidrógeno correspondientes en los iridoides 9 y 10, seguidos de los iridoides 8, 11 y 12, con seis aceptores de hidrógenos están los iridoides 2, 3, 7, 14 y 15, con 5 aceptores de hidrógeno están los compuestos 1, 13 y 16, con cuatro aceptores de hidrogeno está el compuesto 4; con dos aceptores hidrógeno se encuentran los compuestos 6, 17 y 18, por último, el compuesto 5 con un aceptor de hidrógeno.

Si se consideran aquellos tipos de compuestos como los de referencia, con números de enlaces donadores de Hidrógenos (nOHNH) 1 y 2, nos muestra que aquellos compuestos con 7 enlaces tienen interacciones con otras moléculas de nuestro cuerpo, los cuales podrían facilitar la interacción del fármaco dentro del organismo causando un mayor efecto farmacológico. Mencionando a las reglas empíricas de Lipinski para que un fármaco sea de uso oral no puede tener más de 5 enlaces donadores de Hidrógenos (nOHNH).

De acuerdo a los resultados obtenidos en el área superficial molecular se aprecia que los compuestos con una mayor área superficial corresponden a los iridoides del grupo 2 que son los compuestos 5 y 6, así como los del grupo 4 con los compuestos 17 y 18 con un área mayor de  $199.65 \text{ \AA}^2$  (angstroms) en los compuestos 6 y 18, sin embargo, a pesar de que presentan un área superficial molecular mayor, no son equiparables en comparación de nuestros fármacos de referencia, en donde el metrotexato tiene  $210.55 \text{ \AA}^2$ . El resto de los iridoides en estudio se encuentran en un rango que corresponde al compuesto 17, con un valor máximo correspondiente a los compuestos 6 y 18 que es de  $199.65 \text{ \AA}^2$ . En comparación con los fármacos de referencia encontramos a la indometacina, el diclofenaco y clorambucilo con un área superficial polar molecular más baja la cual no exceden los  $100 \text{ \AA}^2$  y Metrotexato con el valor más alto  $210.55 \text{ \AA}^2$



En el análisis del volumen molecular, analizamos que los valores son muy semejantes entre los iridoides de estudio. En donde el de mayor volumen es el compuesto número 6 con un volumen molecular de  $590.35 \text{ \AA}^3$ , junto con el de menor volumen que corresponde al compuesto 18 con un valor de  $199.65 \text{ \AA}^3$ , comparándolo con los fármacos de referencia

tenemos que los valores rondan entre el Diclofenaco que tiene  $238.73 \text{ \AA}^3$  y el metrotexato con  $387 \text{ \AA}^3$ , dado este resultado se puede observar que nuestros iridoides de estudio se encuentran dentro de los mismos tamaños que nuestros fármacos de referencia.

**Referente a los datos predictivos en la bioactividad se observa lo siguiente:**

Con base a los datos predictivos de la bioactividad recabados de los programas Molinspiration y SwissTargetPrediction se obtuvieron resultados cuantificables que, comparándolos con los fármacos de referencia, se observan similitudes con nuestros fármacos de estudio que continuación se describen:

En el ligante GPCR se obtuvo que el fármaco más destacable es el Metrotexato con un valor de 0.51. Los iridoides que se parecen son los compuestos 8 y 15 con un valor de 0.42 seguidos de los compuestos 9 y 10 de 0.41.

Hablando de moduladores de canal iónico también destaca el Metrotexato con un valor de 0.23, en este rango se observó que los iridoides de estudio se encuentran alejados de dicho valor, sin embargo, el compuesto 9 destaca aún más que el metrotexato con un valor de 0.41.

Los inhibidores de quinasa siguen destacando el metrotexato con el valor de 0.38 que es equiparable con los iridoides de estudio, ya que los compuestos que tienen mayor eficiencia tienen un valor de 0.25 correspondientes a los compuestos 11 y 12.

Así, la indometacina destaca en el ligante de receptor nuclear con un valor de 0.42, comparado con los iridoides en estudio, los compuestos 15 y 16 destacan con un valor 0.29 y 0.30 respectivamente ya que el resto de iridoides se encuentran alejados de dichos valores.

En el inhibidor de proteasa continúa destacando el metrotexato entre los fármacos de referencias con un valor de 0.27, de acuerdo con los iridoides de estudio encontramos una gran diferencia a favor de los iridoides ya que son valores de 0.47 en el compuesto 15 y aún más altos en los compuestos 11 y 12, de 0.50.

Los resultados obtenidos en el inhibidor enzimático indican que los iridoides en estudio presentan valores altos en los grupos 2 y 3, el fármaco que más destaca sigue siendo el metrotexato con un valor de 0.72, en comparación con nuestros compuestos encontramos que los compuestos 11, 12, 15 y 16 presentan valores de 0.63.

De acuerdo con los porcentajes de inhibición de la inflamación en TPA (1gm/oreja) se tiene que los fármacos de referencia que se han sometido a dichas pruebas son la indometacina y el diclofenaco, cada uno con resultados de  $91.3 \pm 0.4$  para la indometacina y  $90.5 \pm 0.6$  para el diclofenaco, de donde los iridoides de referencia encontramos al compuesto 14 con un 80.0 a), seguidos del compuesto 13 con un valor de 76.8 a).

Hablando de biodisponibilidad podemos mencionar 3 diferentes resultados. Por parte de los fármacos Indometacina y Apremilast hay valores de 0.55, en los fármacos Diclofenaco y Clorambucilo se tiene una mayor eficiencia con un valor de 0.85 y por último el metrotexato con un valor de 0.11, en comparación con los iridoides de estudio encontramos valores similares, pues los compuestos 8, 13, 14 y 16 tienen un valor 0.55 y los compuestos 7 y 15

muestran un valor de 0.11. Ninguno de los resultados es equiparable con el Diclofenaco y Clorambucilo ya que tienen valores altos en comparación del resto de compuestos.

En cuanto a la accesibilidad cinética encontramos que el metrotexato tiene un valor de 3.85, seguido del Apremilast que tiene un resultado de 3.79, en comparación con los iridoides de estudio se tienen valores más altos, con un máximo en los compuestos del grupo 2 con los compuestos 5 y 6 que tienen valores de 7.01 y 7.03 respectivamente, el resto de los iridoides se encuentra en valores correspondientes a los compuestos 11 y 12 con un valor de 5.49

El resultado de reparto Octanol-Agua (LogP) tenemos que el de menor resultado es el metrotexato con un valor de -1.97, comparado con los iridoides en estudio, se tienen valores más bajos con los compuestos 9 y 10 con un valor de -3.38, mientras que el Diclofenaco tiene un valor de 4.57. Los únicos iridoides que se podrían comparar son el compuesto 5 y 6 de valores 2.98 y 2.53 respectivamente y estos corresponden a los más altos dentro de los iridoides en investigación.

Los compuestos destacables en los datos predictivos de bioactividad se presentan a continuación con los campos correspondientes:

#### Compuesto 16

- Ligante de receptor nuclear: 0.30
- Inhibidor de proteasa: 0.47
- Inhibidor enzimático: 0.63
- Biodisponibilidad: 0.55

#### Compuesto 9

- Modulador de canal iónico: 0.41
- Inhibidor de Quinasa: 0.25
- LogP: -3.38

#### Compuesto 11

- Inhibidor de proteasa: 0.50
- Inhibidor enzimático: 0.63
- Accesibilidad Cinética: 5.49

#### Compuesto 15

- Ligante de receptor nuclear: 0.29
- Inhibidor enzimático: 0.63
- Biodisponibilidad: 0.11

En los campos individuales encontramos que destacan los siguientes compuestos:

Inhibidor de Quinasa: 9 y 10

Inhibidor de Proteasa: 16, 11 y 12

Inhibidor enzimático: 16, 11, 12 y 15

Ligante de receptor nuclear: 16 y 15

Modulador de canal iónico: 9

Accesibilidad Cinética: 11 y 12

Biodisponibilidad: 16 y 15

LogP: 9

Analizando los compuestos que más destacaron en la mayoría de las actividades (los cuales fueron los compuestos 16, 9, 11, 15) se ingresaron en el programa Way2Drogs-PassOnline, donde se nos proporciona información sobre la cuál actividad bilógica que se espera que prenten, se obtuvieron los siguientes datos:

#### Compuesto 16 (Catapol)

- CDP-glicerol inhibidor de la glicerofosfotransferasa: 91.7%
- Inhibidor de la fosfatasa de azúcar: 86.5%
- Inhibidor de la benzoato-CoA ligasa: 86.4%
- Inhibidor de la alquenilglicerofosfocolina hidrolasa: 84.9%
- Antiinflamatorio: 83.9%
- Tratamiento de trastornos hepáticos: 83.7%
- Antinociceptivo: 82.3%
- Antineoplásico: 68.6%

#### Compuesto 9

- CDP-glicerol inhibidor de la glicerofosfotransferasa: 93.4%
- Inhibidor de la alquenilglicerofosfocolina hidrolasa: 84.9%
- Inhibidor de la cinasa del receptor acoplado a proteína G: 90.8%
- Inhibidor de la quinasa del receptor beta-adrenérgico: 90.8%
- Antineoplásico: 85.7%
- Tratamiento de trastornos hepáticos: 81.9%
- Antiinflamatorio: 72.3%
- Anticancerígeno: 71.2%

#### Compuesto 11

- CDP-glicerol inhibidor de la glicerofosfotransferasa: 98.4%
- Inhibidor de aspartiltransferasa: 93.2%

- Inhibidor de la cinasa del receptor acoplado a proteína G: 93.2%
- Inhibidor de la quinasa del receptor beta-adrenérgico: 93.2
- Hepatoprotector: 88.0%
- Antineoplásico: 87.2%
- Tratamiento de trastornos hepáticos: 75.8%
- Anticancerígeno: 65.9%





#### Compuesto 15 (LOGANIN ACID)

- Hepatoprotector: 97.0%
- Inhibidor de la alquenilglicerofosocolina hidrolasa: 95.4%
- Tratamiento de trastornos hepáticos: 93.1%%
- Antagonista del colesterol: 92.7%
- Antiinflamatorio: 85.5%
- Antineoplásico: 81.7%

#### Los datos predictivos metabólicos de los compuestos 16, 9, 11 y 15

Los iridoides en estudio al momento de hacer las pruebas metabólicas en vNN-ADMET nos proporcionan resultados bastante positivos, los cuales se presentan a continuación:

Tabla 33. Datos metabólicos predictivos, se presentan los iridoides 16, 9, 11 y 15 respectivamente donde se muestran sus posibles actividades obtenidos del programa vNN-ADMET.

Consulta	Toxicidad hepática		Metabolismo						Transportadores de membrana			Otros			MRTD (mg/día)
			Inhibidores de Cyp para						Bbb	Inhibidor de P-gp	Sustrato P-gp	Bloquead hERG	Mmp	AMES	
	DILI	Citotoxici	HLM	1A2	3A4	2D6	2C9	2C19							
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	996
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	754
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	735
	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1137

En dicha tabla podemos observar que

- DILI: Lesión hepática inducida por medicamento.

También se puede apreciar que ninguno de los iridoides en estudio podía presentar una lesión hepática inducida por medicamento.

- Citotoxicidad

Igualmente tenemos que no presentan alguna citotoxicidad predictiva.

- HLM: Ensayo microsomal hepático humano (Inestable<30 min< Estable).

En el ensayo microsomal hepático predictivo se tiene un “SI” lo cual nos indica que nuestros compuestos son completamente estables, obteniendo un resultado positivo.

- Cyp: Citocromos P (No= No inhibición)

En este caso del grupo de iridoides no interfiere en ninguna inhibición de los citocromos P.

- BBB: Barrera hematoencefálica (No=No entrada al sistema nervioso central)

Esta información nos indica que nuestros compuestos no tienen la capacidad atravesar la barrera hematoencefálica, son impermeables a dicha barrera.

- P-gp: Plicoproteína P
  - Sustrato (Pueden excretar sustancias)

El grupo de iridoides en estudio no pueden expresar las glicoproteínas P

- Inhibición (Poder de inhibición de la proteína)

Al igual que tampoco inhibe a las glicoproteínas P

- hERG: Gen Humano Relacionado con el eter a Go go (No=No bloqueo)

Se espera que los iridoides en estudio no causen ningún bloqueo en el canal de hERG

- MMP: Ensayo de toxicidad mitocondrial (No=No toxicidad mitocondrial)

El ensayo de toxicidad mitocondrial encontramos que los iridoides en estudio no causan toxicidad mitocondrial.

- AMES: Prueba AMES (Yes=Probabilidad de ser mutagénico)

La prueba predictiva del ensayo AMES también resulta negativa

- MRTD: Dosis terapéutica máxima recomendada mg/día

Para la dosis terapéutica máxima recomendada se pueden apreciar dosis altas ya que podemos observar que están en un rango de (735 – 1137 mg/día).



## 9. Conclusiones

Se realizaron los estudios de propiedades fisicoquímicas y farmoquímicas de los compuestos mencionados por medio de herramientas quimio informáticas de uso libre obteniéndose las estructuras por molinspiration y la determinación de los parámetros: 1) Núm. de enlaces aceptores de hidrógeno (nOH), 2) Núm. de enlaces donadores de hidrógeno (nOHNH), 3) Área de Superficie Polar Molecular (A2), 4) Volumen Molecular (A3). Así mismo utilizando el programa SwissTargetPrediction se obtuvieron los siguientes parámetros de actividades farmoquímicas: I. Ligante GPCR, II. Modulador de canal iónico, III. Inhibidor de Quinasa, IV. Ligante de receptor nuclear, V. Inhibidor de proteasa, VI. Inhibidor enzimático, VII biodisponibilidad y VIII. accesibilidad sintética.

En función del análisis de las características farmoquímicas para conocer su potencial actividad antiinflamatoria, anticancerígena y antipsoriasis se encontró que los compuestos (11), (14) y (16) presentan una importante inhibición de proteasa e inhibición enzimática que los hace candidatos a una aplicación anticancerígena y antipsoriasis misma que se corrobora con la actividad antiinflamatoria demostrada experimentalmente.

Los compuestos (9) y (15) presentan actividad a ser ligante de receptor nuclear, al igual que inhibidor de quinasa, haciendo buenos moduladores en la expresión de genes, que junto con el aumento de la lipofilicidad del compuesto 9 se observa una mejor actividad antiinflamatoria, siendo candidatos para tener una aplicación anti-psoriasis

El compuesto (15) es el que más actividad antiinflamatoria presenta de acuerdo a los resultados experimentales y al análisis de los datos arrojados en la plataforma.

Del estudio *in silico* realizado fue posible demostrar mediante las herramientas quimio-informáticas que los compuestos: BAAV-1b HCl beta (11), ACUBIN (14), ACIDO LOGANICO (15) y CATAPOL (16) presentan importante actividad.

Como perspectivas del proyecto se proponen las siguientes:

1. Realizar estudio in vivo de modelos antiinflamatorio del compuesto (17) y (18) para corroborar su potencial antiinflamatorio.
2. Realizar un estudio docking.
3. Realizar una especificidad de estudio *in silico* sobre receptores de diferentes tipos de cáncer.
4. Realizar el estudio in vivo de los compuestos (11), (14) y (16) en modelo antipsoriasis.

## Bibliografía

1. *Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional*. **Fernanda Saldívar-González, Fernando D. Prieto-Martínez y José L. Medina-Franco**. 2017, Educación Química, págs. 51-58.
2. *Productos naturales: de la medicina tradicional a cabezas de serie para el desarrollo de nuevos fármacos del siglo XXI*. **Polo, Beatriz de las Heras**. 1, Madrid, España : An. Real Acad. Farm., 2021, Vol. 87. 97-104.
3. *Estudios In Silico, simulando vida en un entorno virtual*. **Fuentes Condori, Rosy y Vargas Aguilar, Alvaro Andre**. 2, Bolivia : Gaceta Médica Boliviana, 2021, Vol. 44. ISSN 1012-2966.
4. *Iridoides adicionales de la planta medicinal Astianthus viminalis y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante*. **Meckes, Mariana, y otros**. 004, México, México : Sociedad Química de México, 2001, Vol. 45. ISSN: 1665-9686.
5. **Farmaindustria**. ¿Cuánto tiempo se tarda (y por qué) en desarrollar un medicamento? *farmaindustria.es*. [En línea] Abril de 2020. [Citado el: 10 de Abril de 2022.] <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/cuanto-tiempo-se-tarda-y-por-que-en-desarrollar-un-medicamento/>.
6. *Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco*. **Marovac, Jacqueline**. 1, Chile : Revista médica de Chile, Enero 2001, Vol. 129. ISSN 0034-9887.
7. *Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos*. **Magos Gerrero, Gil Alfonso y Loreanza-Jiménez, Marte**. 6, México : Revista Medica UNAM, 2009, Vol. 52.
8. **NOVARTIS**. Novartis Farmacéutica, SA. *novartis.com*. [En línea] Directorio de Novartis. [Citado el: 10 de Abril de 2022.] <https://www.novartis.com/es-es/investigacion-y-desarrollo/proceso-de-desarrollo-de-farmacos>.
9. *Medicamentos, plantas medicinales y productos naturales*. **Campos, Dra. Deserée Saenz**. 1 y 2, Costa Rica : Farmacos, 2003, Vol. 16.
10. *¿Qué son los Productos Naturales y Por qué el Concepto se Confunde?* **O, Nora de la**. Chile : OrganiCosas.com, 2016.
11. **Vorvick, Linda J**. *Una guía sobre las hierbas medicinales*. Washington : MedlinePlus, 13AGO2020.
12. **Gobierno de México**. *gob.mx*. [En línea] 29 de Marzo de 2021. [Citado el: 13 de Abril de 2022.] <https://www.gob.mx/semarnat/articulos/plantas-medicinales-de-mexico?idiom=es>. ISSN.
13. *Plantas Medicinales La Realidad De Una Tradición Ancestral*. **Guzmán Maldonado, S. Horacio, Díaz Huacuz, Rocío S. y González Chavira, Mario M**. 5, Celaya, Guanajuato, México : Instituto Nacional de Investigadores Forestales, Agrícolas y Pecuarias, Noviembre 2017, Vol. 1. ISBN: 978-607-37-0856-2.
14. *LA FARMACIA NATURALEZA – FUENTE DE FÁRMACOS EN EL SIGLO XXI*. **Callies, Oliver**. 2, España : Ciencia Amazónica, 2011, Vol. 1. ISSN: 149-153.

15. *Analizan la Importancia de los Modelos in Silico en los Procesos de Elaboración de Nuevos Fármacos.* **O, Pelkonen, M, Turpeinen y H, Raunio.** 8, Argentina : Laboratorios Bagó, 2011, Vol. Vol. 50. ISSN: 483-491.
16. *Investigación de un fenómeno natural: ¿Estudios In vivo, In vitro o In silico?* **Fina, Brenda Lorena, Lombarte, Mercedes y Rigalli, Alfredo.** 3, Argentina : Universidad Nacional de Rosario, 2013, Vol. 9. ISSN: 239-240.
17. *Métodos computacionales en toxicología predictiva: aplicación a la reducción de ensayos con animales en el contexto de la legislación comunitaria REACH / Computational methods in predictive toxicology: application to the reduction of animal tests in the c.* **R, Gozalbes, JV, de Julián-Ortiz y C, Fito-López.** 31, Valencia : ProtoQSAR SL. , 2014, Vol. Toxicol. ISSN: 157-167.
18. **Molinspiration Cheminformatics 2022.** Molinspiration Cheminformatics 2022. *Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score.* [En línea] 2022. [Citado el: 16 de Abril de 2022.] <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
19. **A., Fiimonv D., y otros.** Way2Drogs-Pass Online. *Way2Drug.com 2011 - 2022 .* [En línea] PharmaExpert, 2022. <http://way2drug.com/passonline/index.php>.
20. **Daina, A., Michielin, O., Zoete, V.** SwissTargetPrediction. [En línea] Swiss Institute of Bioinformatics, 2022. <http://www.swisstargetprediction.ch/>.
21. **Schyman, P., R. Liu, V. Desai y A. Wallqvist.** Servidor web vNN para predicciones ADMET. *vNN-ADMET.* [En línea] Fronteras en Farmacología, 4 de Diciembre de 2017. <https://vnnadmet.bhsai.org/vnnadmet/login.xhtml>.
22. **KingDraw Business Corporation.** KingDraw Business Corporation. *KingDraw profesional chemical structure editor.* [En línea] 2009-2022. <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>.
23. *Estudio comparativo de la bioactividad de diferentes materiales cerámicos sumergidos en fluido simulado del cuerpo.* **Irene, Barrios de Arenas, y otros.** 1-2, Caracas : Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales, 2005, Vol. 25. ISSN 0255-6952.
24. **NIH, Instituto Nacional de Cáncer.** NIH, Instituto Nacional de Cáncer. *Transformación de Descubrimientos en Salud.* [En línea] 22. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-de-la-proteasa>.
25. *Receptores acoplados a proteínas G y sus múltiples facetas.* **Guzmán-Silva, Alejandro y García-Sáinz, J. Adolfo.** 42, México : Mensaje Bioquímico, 2018. ISSN: 118-129.
26. **Paula, Mateo Moferte.** *Modulación de canales iónicos de relevancia terapéutica por la peimina, un análogo estructural de anestésicos locales.* España : Universitat D´Alacant, 2019.
27. *Inhibidores de la tirosin-quinasa en el tratamiento del cáncer de vejiga músculo-infiltrante y el cáncer de próstata hormonorefractario.* **Wallerand, Hervé, y otros.** 9, Francia : Rennes University Hospital, 2019, Vol. 63. ISSN: 773-787.

28. *Receptores nucleares: del núcleo al citoplasma*. **Ortega-Domínguez, Bibiana, Herrera-Ramírez, Marlene y Tecalco-Cruz, Angeles C.** 2, Ciudad de México : Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 2015, Vol. 18. ISSN: 1405-888X.
29. **Sebastián, Nieves.** *Los inhibidores de proteasa muestran datos “prometedores” contra el SARS-CoV-2*. España : Gaceta Medica, 2021.
30. *Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales*. **Gómez Estrada, Harold Alberto, Ganzález Ruiz, Karina Noreica y Medina, José Domingo.** 3, Colombia : The Authors, 2011, Vol. 10. ISSN: 0717-7917.
31. *Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG, Algunas Consideraciones*. **REY, M.ª EUGENIA.** 10, Cataluña, España : Farmacia Profesional, 2001, Vol. 15.
32. **Jennifer Le, PharmD, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP.** Biodisponibilidad de los fármacos. *Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y sus empresas asociadas. Todos los derechos reservados.* [En línea] 2021. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-dcl%C3%ADnica/farmacodin%C3%A1mica/interacciones-f%C3%A1rmaco%E2%80%93receptor>.
33. *Introducción a la farmacología*. **Maya, Dr. Juan Diego.** s.l. : MEDeave Ressta Medica Revisada Por Partes, 2007. ISSN: 0717-6384.
34. *Estudio QSPR Sobre Solubilidades Acuosas de Sustancias Orgánicas*. **DUCHOWICZ, P. R., y otros.** San Luis : CONICET, 2006.
35. *Identificación de moléculas naturales con potencial actividad antibacteriana, contra bacterias gram positivas, através del análisis in silico de propiedades fisicoquímicas de dos librerías de compañías farmaceuticas*. **Leandro, Cortez Gomez Frank.** BUCARAMNGA : Universidad de Santander, Facultad de Ciencias de la Salud, 2018.
36. **A., Camacho Escobar M., y otros.** TERRA Latinoamericana. *Las defensas físico-químicas de las plantas y su efecto en la alimentación de los rumiantes*. Universidad del Mar, Mexico : Sociedad Mexicana de la Ciencia del Suelo A.C., MARZO 2020. Vol. 38, Num. 2. 443-453.
37. *Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud*. **López Carreras, N., Miguel, M. y Aleixandre, A.** 3, Madrid, España : nutrición clínica y Dietética Hospitalaria, 2012, Vol. 32. 81-91.
38. *Anti-Inflammatory Iridoids of Botanical Origin*. **Viljoen, A., Mncwangi, N. y Vermaak, I.** Sur Africa : Current Medicinal Chemistry , 2012, Vol. 19. ISSN: 2104-2127.
39. *Iridoids: Research Advances in Their Phytochemistry, Biological Activities, and Pharmacokinetics*. **Wang, Congcong, y otros.** China : MDPI-Molecules, 2020, Vol. 25. 287.
40. *Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares*. **Regal, Milagros Lisset León, y otros.** 1, Cuba : Revisata Finlay, 2015, Vol. 5. ISSN: 2221-2434.
41. *El proceso Inflamatorio*. **Bordés González, R., y otros.** España : Universidad de Granada, 2010.
42. *Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores*. **MATEOS, A. GARCÍA DE LORENZO Y, MARTÍNEZ, J. LÓPEZ y CASTILLA, M. SÁNCHEZ.** 8, Madrid : MEDICINA INTENSIVA, 2000, Vol. 24. 353-360.

43. **Lagunas, M. José Rodríguez.** *Papel de la cascada del ácido araquidónico en la función epitelial de barrera en un modelo de células Caco-2.* Barcelona : Universidad de Barcelona, 2013.
44. *Información de mercado Antiinflamatorios.* **Divins, Maria-Josep.** 5, s.l. : Farmacia Profesional, 2014, Vol. 28.
45. *Fármacos antieplásticos (I)-(II).* **Bendi, Juana y Rio, M. Angeles Gomez del.** 7, s.l. : Farmacia Espacio de Salud, 2006, Vol. 20.
46. **Yolanda, Rios Gomez.** *Química y Farmacología de Iridoides.* Cuernavaca, Morelos : Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2016.
47. *Agentes Antineoplásicos: Dosis, Indicaciones y Efectos Secundarios.* **Tejerina, Ana M<sup>a</sup> Casas Fernández de, Jaime, Jesús Corral y Valderrama, Begoña Pérez.** s.l. : Guía de Práctica Clínica en Cuidados Continuos.
48. **MedlinePlus.** MedlinePlus. *medlineplus.gov.* [En línea] NIH-Biblioteca de Medicina , 15 de Septiembre de 2017. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682899-es.html>.
49. *Boletín informativo del centro de información de medicamentos (CIM) de la SEDESA.* **CDMX-Secretaría de Salud.** 1-14, CDMX : Secretaria de Salud-CEDESA, Vol. MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS.
50. **PortalFarma.** Terapéutica Farmacológica del Cáncer. *botplusweb.farmaceuticos.* [En línea] <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2012/8/6/52684.pdf>. 01.
51. **Gale, Robert Peter, y otros.** Inmunoterapia antineoplásica. *www.msmanuals.com.* [En línea] Sep de 2020. <https://www.msmanuals.com/es-mx/hogar/c%C3%A1ncer/prevenci%C3%B3n-y-tratamiento-del-c%C3%A1ncer/inmunoterapia-antineopl%C3%A1sica>.
52. *La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos.* **Esquivel-García, Roberto, y otros.** 154, Michoacán, México : Gaceta Médica de México, 2028. ISSN: 502-508.
53. **Shinjita Das, MD, Harvard Medical School.** Manual MSD- Versión para profesionales. *www.msmanuals.com.* [En línea] Agosto de 2021. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>.
54. *Abordaje Integral del Paciente con Poriasis.* **Martínez, María Ángeles Bernabéu.** s.l. : Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, 2020.
55. **Clinic, Mayo.** Mayo Clinic. *www.mayoclinic.org.* [En línea] Junio de 2022. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/psoriasis/diagnosis-treatment/drc-20355845>.
56. **MedlinePlus.** NIH-Biblioteca Nacional de Medicina. *medlineplus.gov.* [En línea] Febrero de 2020. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614022-es.html>.
57. **González Pedroza, K., F.** Desarrollo de una nanoemulsión para flavona natural, su estudio *In silico* como posible tratamiento de psoriasis y el análisis microscópico de su eficacia en el modelo in

vivo de inflamación crónica inducida con TPA. *Tesis de Licenciatura*. Cuernavaca, Morelos : UAEM, 2022.

58. **Cruz, Dr. Guillermo Benítez.** Iridoides y secoiridoides. Características estructurales, interés farmacológico. Principales drogas. Monografías de Valeriana, Harpagofito y Olivo. [www.micobotanicajaen.com](http://www.micobotanicajaen.com). [En línea] [http://www.micobotanicajaen.com/Revista/Articulos/GBenitezC/Farmacognosia04/Farmacognosia%20GB\\_14.pdf](http://www.micobotanicajaen.com/Revista/Articulos/GBenitezC/Farmacognosia04/Farmacognosia%20GB_14.pdf).

59. **González, Itzel Anayantzy Vázquez.** Estudio de los compuestos iridoides de *Penstemon roseus* (Scrophulariaceae), su actividad biológica y sus posibles usos. *Que para obtener el título de Química en Alimentos*. CDMX : Universidad Nacional Autónoma de México, 2019.

60. *Activity Landscape Representations for Structure-Activity Relationship Analysis*. **Wassermann, Anne Mai, Wawer, Mathias y Bajorath, Jurgen.** 53, Alemania : Journal of Medicinal Chemistry Perspective, 2010. ISSN: 8209-8223.

61. **Firma de Manifiesto Cáncer en México Apoyo Pacientes Congreso de Pacientes Noticias. Panorama del cáncer en México. México : Juntos Contra el Cáncer, 2017.**

62. **Carrera, Berenice Andrade.** Estudio de la relación estructura actividad (SAR) de iridoides sobre la actividad antiinflamatoria, empleando el modelo agudo de introducción por TPA en oreja de ratón. *TESIS de Licenciatura*. Cuernavaca, Morelos : Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2011.

63. *Medicamentos, plantas medicinales y productos naturales*. Campos, Dra. Desirée Sáenz. 1 y 2, Costa Rica : Fármacos, 2003, Vol. 16.