



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO



Escuela Superior de Apan

## LICENCIATURA EN INGENIERIA EN NANOTECNOLOGIA

### TESIS DE LICENCIATURA

**Cribado Virtual de Acoplamiento Molecular en Nanofármacos Funcionalizados como una Alternativa a los Anti-inflamatorios no Esteroides Tradicionales para la Inhibición Selectiva de la Ciclooxygenasas 1 y 2.**

Para obtener el título de  
Licenciada en Ingeniería en Nanotecnología

### P R E S E N T A

**Alejandra Noriega Rubalcaba**

No de cuenta: 315230

Directores:

Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

Apan, Hgo., 07 de junio de 2023



**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO**  
**DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**DE LA U.A.E.H.**  
**PRESENTE.**

Por este conducto le comunico que la Comisión Revisora asignada al trabajo de tesis del alumno de la Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología **Alejandra Noriega Rubalcaba**, con número de cuenta 348044, quien presenta el tema **“Cribado Virtual de Acoplamientos Moleculares en Nanofármacos Funcionalizados como una Alternativa a los Anti-inflamatorios no Esteroides Tradicionales para la Inhibición Selectiva de las Ciclooxygenasas 1 y 2.”** después de revisar la tesis y constituida como Jurado, ha autorizado la impresión de tesis, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE : DR. JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO

SECRETARIO: DR. JOSÉ MARCO ANTONIO FRANCO PÉREZ :

PRIMER VOCAL: DR. ALBERTO NAVARRETE PEÓN

SEGUNDO VOCAL: DR. ALDO CHRISTIAAN JARDÍNEZ VERA

TERCER VOCAL: DR. JOSÉ DE JESÚS PELAYO CÁRDENAS

Sin otro particular, le reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE-  
“AMOR, ORDEN Y PROGRESO”  
Apan, Hgo., a 07 de junio de 2023.

ING. MINERVA ROSALES GAYOSSO  
DIRECTOR DE LA ESCUELA SUPERIOR DE APAN



Carretera Apan-Calpulalpan Km 8.  
Colonia Chimalpa Tlalayote, Apan, Hidalgo, C.P. 43900  
Teléfono: 771 71 72000 ext. 5800, 5801  
esap@uaeh.edu.mx

[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)



Apan, Hidalgo a 08 de junio de 2023

### A QUIEN CORRESPONDA

Por medio este medio me presento a usted como el Dr. Arturo Hernández Hernández, a la fecha me desempeño como coordinador del Programa de Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología de la Escuela Superior de Apan. A solicitud del interesado se extiende este documento. Por este documento se hace constar que la tesis en formato digital intitulada *"Cribado Virtual de Acoplamiento Molecular en Nanofármacos Funcionalizados como una Alternativa a los Anti-inflamatorios no Esteroides Tradicionales para la Inhibición Selectiva de la Ciclooxigenasas 1 y 2"*, la cual es obra de la C. Alejandra Noriega Rubalcaba con número de cuenta 315230 ha sido revisada y verificada. Esta obra fue desarrollada para obtener el título de Licenciada en Ingeniería en Nanotecnología.

Sin más por el momento me despido de usted agradeciendo de su fina atención y gentil apoyo.

Atentamente

Dr. Arturo Hernández Hernández  
Coordinador de la Licenciatura  
Ingeniería en Nanotecnología



# Agradecimientos

## 1. A mi asesor

Dr. A. Christiaan Jardínez Vera. Sin usted, sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles como un guía cuando no brotaban de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado y para superar esta etapa en mi vida. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento cuando más las necesite y por guiarme estos años para ser la persona que soy hoy; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones.

## 2. A los docentes

Sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos, a ustedes, les debo mis conocimientos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Su semilla de conocimientos, germinó en mi alma y espíritu. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.

## 3. A mis padres y hermano.

Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro amada familia, como una meta más conquistada. Orgullosa de haberlos elegido como mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante. Gracias por ser quienes son y por creer en mí.

## 4. A mi novio y su familia:

Querido Nahavi hoy cumplo uno de mis mayores sueños, tú has sido mi mejor cómplice, mi mayor fan y mi compañero inseparable en este camino. Gracias por tu amor incondicional, por tus abrazos reconfortantes, por tus palabras de aliento y por tus consejos sabios. Gracias por creer en mí, por ayudarme en los momentos más difíciles, por escuchar mis dudas y temores, y por darme la fuerza necesaria para seguir adelante. Este logro es también tuyo, porque tú has sido mi motivación, mi inspiración y mi mejor aliado en este proyecto. Te amo. También quiero agradecerle a tu familia por apoyarme tanto, por hacerme sentir como otro miembro de su familia, son personas maravillosas y siempre les estaré agradecida.

# Índice

|   |    |
|---|----|
| Resumen.....  | 6  |
| Abstract.....   | 6  |
| Abreviaturas, nomenclaturas y definiciones .....  | 7  |
| Capítulo 1 Introducción .....   | 11 |
| Capítulo 2 Marco Teórico.....   | 17 |
| 2.1 Antecedentes.....   | 18 |
| 2.2 Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).....  | 18 |
| 2.2.1 Clasificación de AINEs de acuerdo a su estructura química .....                           | 19 |
| 2.2.2 Riesgo gastrointestinal (RGI).....  | 22 |
| 2.2.3 Riesgo cardiovascular (RCV) .....   | 24 |
| 2.2.4 Complicaciones renales (CR).....  | 25 |
| 2.3 Ciclooxygenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) .....   | 26 |
| 2.3.1 COX-1.....  | 28 |
| 2.3.2 COX-2.....  | 29 |
| 2.3.3 Propiedades estructurales de COX-1 y COX-2 para la unión de sustratos e inhibidores ..... | 30 |
| 2.3.4 Selectividad COX-1:COX-2 .....  | 32 |
| 2.4 Nanofármacos en la medicina.....  | 33 |
| 2.5 Simulaciones de mecánica molecular (MM) tipo acoplamiento molecular.....                    | 35 |
| 2.5.1 Dinámica molecular (MD) (Taylor <i>et al.</i> , 2002).....                                | 37 |
| 2.5.2 Algoritmos genéticos (AG) (Taylor <i>et al.</i> , 2002).....                              | 38 |
| 2.6 Estudios de cribado virtual (VS) y cribado virtual en acoplamientos moleculares (VSD) ..... | 38 |
| 2.6.1 Cribado virtual .....   | 38 |
| 2.6.2 Cribado virtual de acoplamientos moleculares .....  | 39 |
| 2.6.3 Descriptores moleculares .....  | 39 |
| Capítulo 3.....   | 40 |
| 3.1 Planteamiento del problema.....   | 41 |
| 3.2 Justificación .....   | 41 |
| 3.3 Hipótesis .....   | 42 |
| 3.4 Objetivo General.....   | 42 |
| 3.5 Objetivos Particulares .....  | 42 |
| Capítulo 4 Metodología .....  | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 4.1 Elección de dianas blancos y generación de las bases de datos .....                                      | 44 |
| 4.2 Preparación de las dianas blanco y de los ligantes de estudios (grupo de calibración y prueba).....      | 45 |
| 4.3 Calibración del cribado virtual en acoplamientos moleculares ( <i>VSD</i> ).....                         | 47 |
| 4.4 Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor rígido en ( <i>MOE</i> ) y <i>AutoDock</i> .....      | 47 |
| 4.5 Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor flexible en <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> .....        | 50 |
| 4.6 Obtención de descriptores moleculares de los ligantes de los grupos de calibración y prueba .....        | 51 |
| Capítulo 5 Resultados y Discusión .....  | 53 |
| 5.1 Preparación de dianas y ligantes con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> en COX-1 .....                         | 54 |
| 5.2 Preparación de dianas y ligantes con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> en COX-2 .....                         | 55 |
| 5.3 <i>VSD</i> con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para COX-1 .....               | 56 |
| 5.4 <i>VSD</i> con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para COX-2 .....               | 58 |
| 5.5 <i>VSD</i> con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para AINEs no selectivos ..... | 61 |
| 5.6 <i>VSD</i> con <i>MOE</i> y <i>AutoDock</i> por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para nanofármacos.....         | 64 |
| 5.7 Estimación $IC_{50}$ .....   | 72 |
| Capítulo 6 Conclusión y perspectivas.....  | 76 |
| Bibliografía .....   | 78 |
| Apéndice .....   | 93 |

## Resumen

En esta investigación se proponen cuatro nanofármacos funcionalizados (Loxorribina, UC-1v150, Doxorubicina y Resiquimod) candidatos al reemplazo de los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) tradicionales por medio de un análisis bio-quimioinformático computacional de Acoplamientos Moleculares por Cribado Virtual (VSD) empleando dos programas: *Molecular Environment Operating (MOE)* y *AutoDock*. Para este estudio, se evaluaron dieciocho compuestos de AINEs selectivos y no selectivos para calibrar cada diana terapéutica de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) que sirvieron como los sitios receptivos. Estas enzimas participan en la síntesis de prostaglandinas y por ende generan el proceso inflamatorio. Se estudiaron los sitios de anclaje molecular de *Tyr385* y *Ser530* en el bolsillo catalítico de las COXs donde se realizaron uniones intermoleculares. Para los nanofármacos de estudio, se presentan los éxitos computacionales que mejores resultados mostraron y que además podrían exhibir un comportamiento similar o mejor a los AINEs tradicionales, que actualmente impiden la síntesis de ácido araquidónico pero que su uso prolongado ocasiona efectos adversos secundarios en los individuos.

## Abstract

*In this research, four functionalized nanodrugs (Loxoribine, UC-1v150, Doxorubicin and Resiquimod) are proposed as candidates for the replacement of traditional Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) using a computational bio-chemoinformatics analysis of Virtual Screening Dockings (VSD), using two programs: Molecular Environment Operating (MOE) and AutoDock. This study evaluated eighteen selective and nonselective NSAID compounds to calibrate each cyclooxygenase therapeutic target (COX-1 and COX-2) that served as the receptive sites. These enzymes participate in the synthesis of prostaglandins and therefore generate the inflammatory process. The molecular activity sites of Tyr385 and Ser530 are studied in the catalytic pocket of COXs where intermolecular binding occurs. For the study of nanodrugs, the computational successes that showed the best results are present, and they could also exhibit a similar or better behaviour than traditional NSAIDs, that currently prevent the synthesis of arachidonic acid but that prolonged use causes secondary adverse effects in individuals.*



## Abreviaturas, nomenclaturas y definiciones

Ácido araquidónico (AA):

Considerado como el precursor de la síntesis de compuestos de una gran actividad biológica, dentro de esta clasificación se encuentran las prostaglandinas (PG) y los tromboxanos (TX) que se obtienen en la vía metabólica de la ciclooxigenasa. Los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) obtenidas bajo la acción de las lipooxigenasas (Mirtha Companioni Gásquez, 1995).

Acoplamiento molecular:

Estudio de interacciones moleculares que se dan mediante la unión presente entre un receptor y un ligante. Permite la predicción de interacciones moleculares que mantienen unidos una macromolécula y un ligando (ScienceDirect, 2021).

Aminoácidos (a.a):

Molécula orgánica constituida por un carbono con cuatro sustituyentes diferentes y es denominado como carbón alfa, el cual contienen un grupo funcional amino, uno carboxilo, un hidrógeno y una cadena lateral (denominada grupo R). Son la base de las proteínas (Fontana *et al.*, 2006).

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs):

Grupo de medicamentos altamente recetados debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, los cuales inhiben de forma estereoespecífica y competitiva las enzimas ciclooxigenasas (COXs) (Garrote & Bonet, 2003).

Autacoides:

Sustancia que se produce en el organismo y actúa localmente en las células que la producen o en células cercanas. También se le conoce como "mediador local" o "hormona local" (Radenković *et al.*, 2012).

Ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas a partir de la oxidación del ácido araquidónico. Altamente involucrada en procesos de lubricación y motilidad intestinal, regulación del tráfico de leucocitos hacia tejidos afectados y la regulación de la temperatura corporal . Se han descubierto tres isoformas denominadas COX-1, COX-2 y COX-3 (García Meijide & Gómez-Reino Carnota, 2000).

Coxibs

Denotación al grupo farmacológico de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs ) que poseen una alta selectividad hacia la inhibición de la Ciclooxigenasa-2 (Fitzgerald & Patrono, 2001).

Dendrímeros:

Son macromoléculas altamente ramificadas, propiedad que confiere su aspecto arborescente polimérico (Rubio, 2015).

Dispepsia:

Trastorno de la digestión cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia (Oxford Languages, 2022).

Eicosanoides

Son un grupo de compuestos lipídicos que desempeñan funciones importantes en el organismo, especialmente en la regulación de procesos inflamatorios y de la función celular. Existen tres principales tipos de eicosanoides: las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (Vinnitsa *et al.*, 2006).

Enzima:

Proteína soluble producida por las células del organismo, que favorece y regula las reacciones bioquímicas en los seres vivos (Oxford Languages, 2022).

Exones:

Un exón es una región de ADN que contiene la información genética necesaria para la síntesis de proteínas. Los exones son una de las dos principales clases de regiones codificantes en los genes eucarióticos, siendo la otra clase los intrones. (Tejada, 2018)

Glioma:

Cáncer cerebral que se inicia en las células neurogliales (células que rodean y sostienen las células nerviosas) (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Hematemesis:

Vómito con sangre fresca, normalmente abundante, provocado por una distensión por sangre procedente de una hemorragia del estómago, duodeno o del esófago (Colmenarez, 2019).

Hemorragia digestiva:

Se refiere a cualquier sangrado que se origina en el tubo digestivo (MedlinePlus, 2021).

Hepatotoxicidad:

Se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos (Tejada, 2018).

Hipoprotrombinemia:

Descenso anormal de la cantidad de protrombina (factor II) en la sangre, lo que predispone a la aparición de hemorragias (Clínica Universidad de Navarra, 2021).

Kilobase (Kb)

Es una unidad de medida utilizada en genética y biología molecular para cuantificar la longitud de una secuencia de ácido nucleico, como el ADN o el ARN (Bakajin *et al.*, 2001).

Liposoma:

Acumulación de lípidos en el citoplasma de algunas células que se mantienen suspendidas en forma de grasa invisible; constituyen la reserva alimenticia de las células (Oxford Languages, 2022).

Melena:

Signo clínico que indica una hemorragia digestiva por la presencia de deposiciones con sangre digerida. En estos casos, las deposiciones son negras y malolientes (MD Anderson Cancer Center, 2021).

Micela:

Partícula con propiedades bifuncionales compuesta por dos fases, una hidrofóbica y otra hidrofílica en forma de esferas o bolas. Se usan para transportar medicamentos desde los tejidos y hacia células del cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Nanocrystal:

Es un material con una estructura principalmente cristalina, presenta dimensiones confinadas en nanómetros. Adquiere propiedades eléctricas, termodinámicas y ópticas con una dependencia importante al tamaño (Real Academia de Ingeniería, 2022).

Nanometro (nm):

Unidad de medida=  $1 \times 10^{-9} \text{m}$  o la mil millonésima parte de un metro (Osonga *et al.*, 2019).

Nanopartícula (NP):

Es una estructura molecular, donde sus tres dimensiones están confinadas dentro de la nanoescala. Es decir, todas sus dimensiones largo, ancho y alto no rebasan los 100 nm (Osonga *et al.*, 2019).

NP metálica:

Presentan diámetros entre 1-100 nm. Este tipo de estructuras poseen propiedades químicas, ópticas y electrónicas únicas en comparación con los cristales de metal en bulto (ScienceDirect, 2022).

Prostaglandina PG:

Son derivadas de ácidos grasos poliinsaturados llamados ácido araquidónico, que, junto con los tromboxanos, forman la familia de los prostanooides, éstos a su vez, pertenecen a un largo grupo de lípidos llamados eicosanoides (Martinez & Rivas, 2005).

Prostanooides:

Término genérico que se utiliza para describir una clase de compuestos químicos que tienen estructuras y funciones similares a las prostaglandinas y los tromboxanos (H. J. Lee *et al.*, 2018).

Rinitis:

Inflamación de la mucosa de las fosas nasales (Oxford Languages, 2022).

Sílice mesoporosa:

Está compuesta por una estructura de sílice en forma de panal, con una gran cantidad de canales vacíos (llamados mesoporos) que atrapan moléculas bioactivas (ScienceDirect, 2020).

Sitio de Inhibición:

Es una región activa donde se puede producir un impedimento, alterando su expresión o funcionamiento con respuesta a una restricción de la función de un órgano corporal o un agente (una enzima) (Merriam-Webster, 2021).

Transistor:

Pequeño dispositivo semiconductor que cierra o abre un circuito o amplifica una señal; se emplea en circuitos integrados para generar *bits* (expresados en ceros y unos) (Oxford Languages, 2022).

# Capítulo 1

## Introducción

*“Los principios de la física, tal y como yo los conozco, no niegan la posibilidad de manipular las cosas átomo por átomo... Los problemas de la química y la biología podrían evitarse si desarrollamos nuestra habilidad para ver lo que estamos haciendo, y para hacer cosas a nivel atómico”.*

**-Richard Feynman 1959** *Reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Física en el Instituto de Tecnología de California.*

La nanotecnología ofrece una gran oportunidad dirigida al avance científico, debido a su multidisciplinariedad en áreas tales como: biología, física y química. Esta área se enfoca en el diseño, caracterización, producción y aplicación de materiales, dispositivos y sistemas, mediante el control de la forma y el tamaño a nanoescala conferido en un radio de 1 a 100 nm (Ramsden, 2005).

Para comprender la magnitud de 1 nm se puede describir cómo la millonésima parte de un metro (que corresponde a  $1 \times 10^{-9}$ m), algunos ejemplos de biomoléculas a esta escala nanométrica se encuentran los virus, proteínas, o el ácido desoxirribonucleico (ADN), etc (Antúnez García *et al.*, 2000).

Con estas propiedades dependientes del tamaño la nanotecnología ha contribuido de manera importante al desarrollo de la nanomedicina, la cual, permite un enfoque hacia el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades a un nivel celular o molecular (Morales, 2017).

En este sentido la nanomedicina engloba todos los sistemas de administración de fármacos, que implican un empaquetamiento de compuestos activos en estructuras con diámetros que oscilan los 100 nm. (Stoffels, 2017). En 2009 Riehemann *et al.* definen a la nanomedicina como el desarrollo de mecanismos avanzados para la administración de medicamentos basados en vehículos farmacológicos dirigidos a nanoescala, denominados como nanofármacos (Li *et al.*, 2018).

Los nanofármacos pueden clasificarse en dos grupos, el primero consiste en el uso de nanopartículas controladas para liberación de fármacos en la zona objetivo (Turo *et al.*, 2019). Mientras que, en el segundo se enfoca en la adición de grupos funcionales a la molécula de interés para asegurar una mejor afinidad electrónica (Rojas-Aguirre *et al.*, 2016).

Actualmente existe una amplia lista de nanofármacos, que dan lugar a una gran variedad de investigaciones de alta calidad y patentes cada año. Sin embargo, los nanofármacos aceptados en el mercado son escasos debido al riguroso control sobre el área de la salud en virtud de las distintas normas a nivel mundial y reglamentadas en cada país (Farjadian *et al.*, 2019). Los nanofármacos son utilizados en diferentes padecimientos, tales como: tratamientos para la enfermedad de *Alzheimer* (Gregori, 2015), medicamentos contra los gusanos como helmintos (Li *et al.*, 2018), drogas contra la resistencia antibacteriana, (enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, usados comúnmente como antibióticos para infecciones graves) (Eleraky *et al.*, 2020),

antimicóticos (Niemirowicz *et al.*, 2017), para tratamientos contra el cáncer (Ma *et al.*, 2017), o agentes antivirales (Lembo *et al.*, 2018), etc.

Desde su creación en el siglo XXI los nanofármacos han demostrado ser una gran área de oportunidad para revolucionar el mundo farmacéutico actual debido a su alto potencial en diagnósticos y tratamiento (Mukhopadhyay, 2019).

Dentro de estos compuestos podemos encontrar nano-vehículos utilizados para la liberación controlada de fármacos, que están hechos a base de nanotubos de carbono, nanopartículas metálicas (de oro Au y/o plata Ag), compuestos con bases encapsuladas, nanocristales, óxidos metálicos, sílice mesoporosa, micelas, liposomas, dendrímeros, etc (Bunker & Róg, 2020).

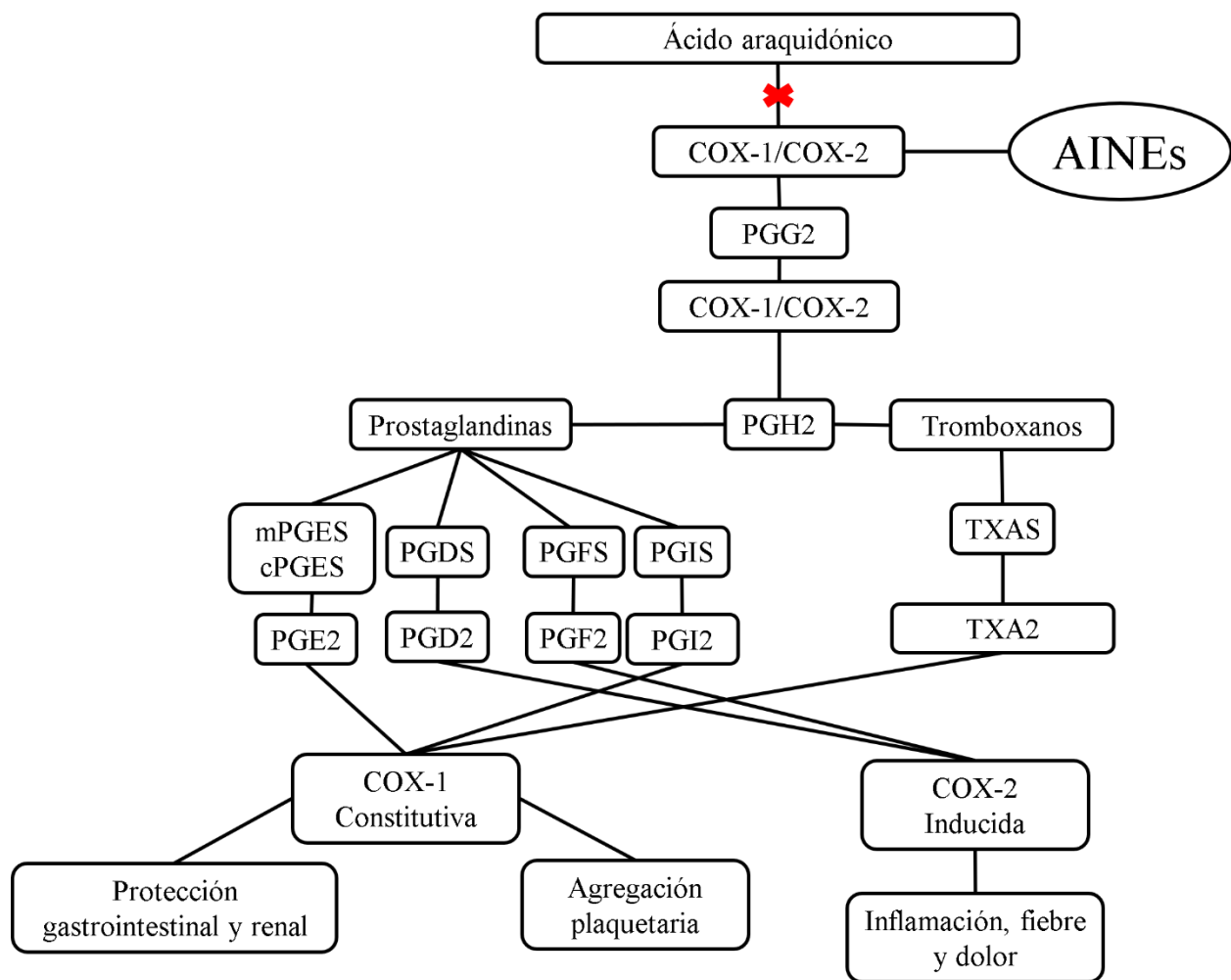
En la literatura (Al-Lawati *et al.*, 2019a; Bunker & Róg, 2020; López, 2017; Moradkhani *et al.*, 2018; Morales, 2017; Patra *et al.*, 2018), documentaron que los nanofármacos presentan una eficacia potencializada en dosis menores respecto a su mecanismo de acción. En consecuencia, disminuyen la incidencia de efectos secundarios no deseados. Esto se debe a que algunos nanofármacos poseen la posibilidad de mejorar el direccionamiento de las moléculas gracias a sus propiedades semi-selectivas, o bien, por la adición de marcadores moleculares específicos (López, 2017). A largo plazo se presenta una menor dependencia y/o tolerancia a la sustancia activa de medicamento (López, 2017; Patra *et al.*, 2018).

Actualmente los fármacos comúnmente utilizados contra la afecciones que abarcan mecanismos de inflamación son llamados fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (Brennan *et al.*, 2021). Sin embargo, su uso regular o la constante automedicación con estos ocasiona efectos como daño gastrointestinal (DGI), complicaciones renales y daño cardiovascular (CV) (Núñez *et al.*, 2001). Por lo que, con ayuda de la nanotecnología se han logrado diversos avances alternativos al uso de los AINEs, por ejemplo: la administración de fármacos a los tejidos, logrando conseguir una mejora de la permeación del fármaco, liberación controlada y focalización (Araújo *et al.*, 2009). Los autores Lee *et al.*, en 2011 exhiben derivados hidrófobos del ácido flufenámico, que pueden transformarse en profármacos (Lee *et al.*, 2011).

Un profármaco es un compuesto con propiedades inactivas que tienen la capacidad de volverse activos mediante una reacción metabólica, es decir, cuándo el fármaco interactúa con el cuerpo sufre cambios de fase activando propiedades específicas hacia un diana (Burgos *et al.*, 2019). Presentan estabilidad en tamaño nanométrico, pueden inhibir el crecimiento de células de glioma, dando la posibilidad de ser utilizados como agentes anticarcinogénicos (B.S. Lee *et al.*, 2011). Tal es el caso de los fármacos utilizados en esta investigación (Doxorrubicina, Loxorribina, UC-1v150 y Resiquimod).

Ya sean profármacos o fármacos tradicionales, los AINEs poseen un mecanismo de reacción, el cual consiste en la inhibición de la enzima (COX) evitando la producción de prostaglandinas prostaciclina y tromboxano al momento de inhibir la enzima prostaglandina-sintetasa, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central (Rosas *et al.*, 2018). Se tienen

identificadas 3 isoformas de enzimas COX, de las cuales, las dos más conocidas se denominan COX-1 y COX-2. La primera es encontrada principalmente en la mayoría de los tejidos y es la encargada de regular los procesos de protección gástrica, homeostasis vascular, función renal y agregación plaquetaria (Rosas *et al.*, 2018). Para el caso de la segunda enzima, se manifiesta de manera inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe con los AINEs debido a que se detiene su actividad. Sin embargo, existen AINEs con predilección hacia COX-2, permitiendo así una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente los trastornos funcionales gástricos al no poder inhibir la enzima COX-1 (Rosas *et al.*, 2018). Por otro lado, la COX-3 se deriva del gen codificador de COX-1 pero estructuralmente y funcionalmente es distinta, dado que únicamente inhibe la fiebre y el dolor a nivel central, careciendo de acción antiinflamatoria (Ver Figura 1) (Pradilla-Vesga, 2005).



**Figura 1.** Ruta metabólica de las ciclooxygenasas 1 y 2 a partir del ácido araquidónico para la formación de prostaglandinas y tromboxanos, así como el funcionamiento de cada COX y la inhibición de los AINEs impidiendo la síntesis de prostaglandinas con la notación de X.



De forma experimental se ha estudiado la función biológica de las enzimas COXs en el sistema renal para diferentes situaciones clínicas (Goetz Moro *et al.*, 2017), hay reportes de estudios en quimio prevención del cáncer colorrectal. Los cuales, describen el sitio inhibitor específico de la COX-2 (Sánchez., 2015), de igual manera se ha evaluado el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-1(Terán Estrada, 2008). Autores como Aguilar *et al.*, realizaron estudios para la inhibición de la COX-2 en la carcinogénesis cólica (Aguilar *et al.*, 2005). Otra forma de analizar estas dianas biológicas ha sido con el uso de herramientas computacionales y bio-quimioinformática (Ermondi *et al.*, 2004; McLean *et al.*, 2009).

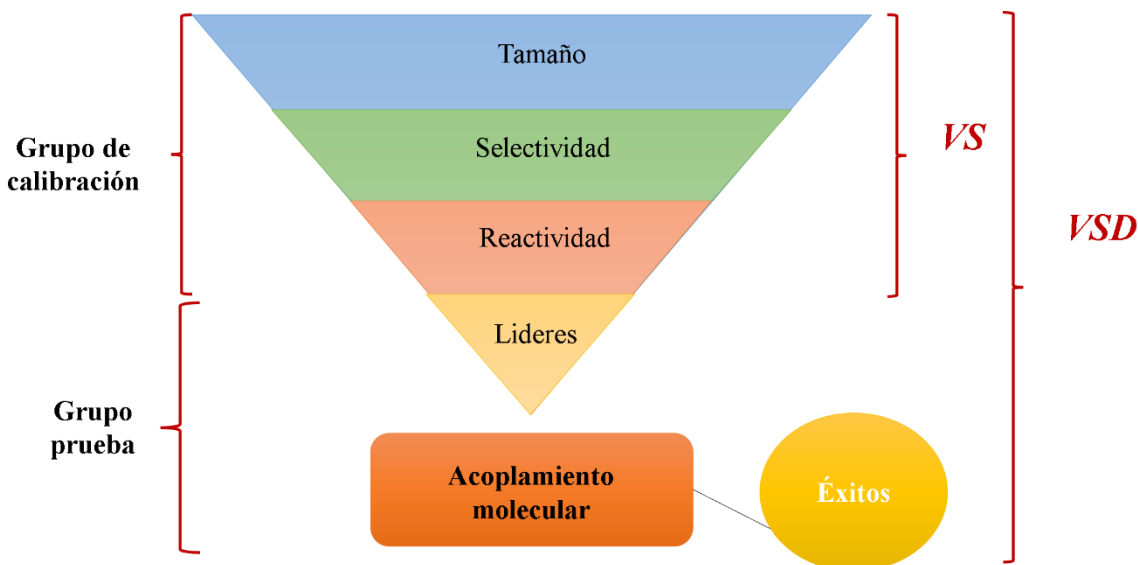
En este caso, el comportamiento de los AINEs sobre las isoformas COX-1 y COX-2 se han examinado mediante las uniones moleculares con técnicas tipo acoplamiento molecular (Azizian *et al.*, 2016), con derivados de naproxeno sintetizados confirmando el anclaje en los sitios activos de COX-1 y COX-2. Además en 2019, los autores Almalki *et al.*, aplicaron un estudio donde comparaban acoplamiento molecular de confórmers derivados del Ibuprofeno con ayuda del software *AutoDock*. Los autores identificaron las principales interacciones con los aminoácidos de *Ser530* y *Try-385* (siendo el sitio de acetilación y el sitio catalítico de la COX, respectivamente). Estas uniones presentan enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas e hidrofóbicas. Los cálculos indicaron que las regiones hidrofóbicas podrían compensar la menor cantidad de enlaces de hidrógeno y pueden ser usadas para mejorar la afinidad de unión a COX-1 o COX-2 (Almalki *et al.*, 2019). En 2018, El-Husseiny *et al.*, exhibieron la inhibición selectiva hacia COX-2, por interacciones fuertes de los derivados del naproxeno con ayuda de software computacional (El-Husseiny *et al.*, 2018).

En la actualidad, los instrumentos computacionales han forjado una base para el estudio de sistemas basados en nanofármacos, que reflejan un avance que potencializan las técnicas del modelado y simulación, ya sea por mecánica molecular (*MM*, por sus siglas en inglés) o por química cuántica (*QM*, por sus siglas en inglés), proporcionando así una herramienta bio-quimioinformática de gran ayuda para diseñar, estudiar y predecir las interacciones moleculares tipo diana-ligante. (Bunker & Róg, 2020).

Por mencionar algunas técnicas de gran importancia son las de acoplamiento molecular, las cuales, nos brindan una comprensión mecano-clásica de las interacciones intramoleculares; esto integra como resultado una secuencia tridimensional de sus movimientos y formaciones estructurales, otorgando perspectivas del comportamiento de los compuestos y de su forma de unión o acción biológica (Bunker & Róg, 2020).

Otro de los métodos utilizados regularmente es el cribado virtual (*VS*, por sus siglas en inglés) (ver Figura 2), el cual, nos permite reducir el tamaño de muestra en el espacio químico (variaciones teóricas estructurales), mediante la aplicación de un cribado o filtrado molecular sobre una base de datos (grupo de calibración), aplicando criterios específicos y selectivos, por medio de un interés químico, biológico o fisicoquímico para el ensayo posterior de los fármacos postulados

(grupo de prueba) donde encontraremos los éxitos, es decir, aquellas moléculas que muestren mayor afinidad a nuestro objetivo de estudio. (Kapetanovic, 2008).



**Figura 2.** Cribado virtual y los criterios de filtrado para los grupos de calibración y prueba para encontrar los éxitos mediante acoplamiento molecular.

En esta investigación, utilizamos la bio-quimioinformática uniendo ambos métodos de cribado virtual y acoplamiento molecular para utilizar un híbrido computacional conocido como cribado virtual aplicado al acoplamiento molecular (*VSD* por sus siglas en inglés) que nos permitió describir los sistemas basados en inhibición y selectividad específica de las AINEs tradicionales y los nanofármacos funcionalizados dirigidos a ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Este estudio se basó en que los nanocompuestos podrían desempeñarse como una estrategia alternativa al uso de los AINEs tradicionales, ya que el uso de estos, producen efectos secundarios adversos al momento de ejercer su acción anti-inflamatoria, por lo que se analizó la actividad selectiva de los nanofármacos y su posible eficacia biológica, comparada frente a los AINEs.

Existen estudios similares al tema de esta investigación por mencionar algunos en 2015, Kaserer y colaboradores evaluaron el desempeño de herramientas comunes para la detección virtual en COX-1 y COX-2 (Kaserer *et al.*, 2015). Tres años después, se realizó un cribado virtual basado en la estructura y una dinámica molecular en inhibidores de COX-2. (Razzaghi-Asl *et al.*, 2018), posteriormente en 2019 fueron analizados inhibidores selectivos a COX-1 basados en diariltiazol y diarilimidazol a través de modelos farmacofóricos, cribado virtual y enfoques basados en DFT (Crisan *et al.*, 2019). Y tan solo un año después, se identificaron posibles inhibidores humanos para COX-2 utilizando modelos computacionales y simulaciones en dinámica molecular (Beura & Chetti, 2020), entre otros.

# Capítulo 2

# Marco Teórico

Antecedentes

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)

Ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2)

Nanofármacos en la medicina

Simulaciones de mecánica molecular (MM) tipo  
acoplamiento molecular

Estudios de cribado virtual (VS) y cribado virtual de  
acoplamientos moleculares (VSD)

## 2.1 Antecedentes

En la historia de los AINEs se destacan varios acontecimientos que definieron el orden de estudio y caracterización de las enzimas y de los modelos de regiones selectivas, por ejemplo: desde su descubrimiento a partir de la medicina herbaria en el siglo V a.C (Oscanoa-Espinoza & Lizaraso-Soto, 2015).

El hallazgo del ácido acetilsalicílico como un pilar en la fabricación y fundamento activo de los AINEs (Chandramohan Reddy *et al.*, 2010), la propuesta de los Coxibs (grupo de AINEs selectivos a COX-2) y la “era *post-Coxibs*” dando lugar a los nanofármacos funcionalizados (Oscanoa-Espinoza & Lizaraso-Soto, 2015). Estos acontecimientos y algunos más se describen en la Tabla 1S en el Apéndice. En la actualidad, uno de los mayores impedimentos para el avance de nanocompuestos o dispositivos para su uso en nanomedicina, es su alto costo y la dificultad para generarlos en comparación con los medicamentos tradicionales (Al-Lawati *et al.*, 2019). Por lo cual, el ocupar herramientas alternas como las computacionales nos permite poder simular procesos de interacción y acción, reduciendo el costo y el tiempo de análisis a nivel experimental para agilizar los procesos de diseño (Culka *et al.*, 2017).

Los principios básicos se establecieron desde la implementación de la mecánica clásica en el siglo XVII, dando origen a la *MM* y la *QM* en el siglo XX. Estos métodos, comprenden la predicción precisa y eficiente de estructuras, sistemas y materiales biológicos complejos (Houk & Liu, 2017). Algunos antecedentes de la bioquímica computacional se reportan en la Tabla 2S en el Apéndice de este estudio.

## 2.2 Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) de tipo tradicional son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos actúan como analgésicos y antipiréticos (Divins, 2014). Los AINEs actúan inhibiendo a la enzima endoperóxido de prostaglandina denominada como ciclooxigenasa y posee tres isoformas, COX-1, COX-2 y COX-3, su mecanismo de acción es impedir la síntesis del mensajero químico específico denominado prostaglandinas (PG) que ocurre en forma progresiva por un complejo de enzimas microsómicas de distribución extensa, en consecuencia se reportan como las responsables del dolor, la inflamación y la fiebre en el huésped (Smith *et al.*, 2000).

### 2.2.1 Clasificación de AINEs de acuerdo a su estructura química

Actualmente existe una gran variedad de AINEs tradicionales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc., de manera que se pueden clasificar de acuerdo a su selectividad específica a tejidos lesionados. Sin embargo, son muy diversos y en su composición estructural comparten actividades terapéuticas, así como sus efectos colaterales, debido a esto es importante identificarlos por su efecto antiagregante y sus grupos funcionales (Perez-Ruiz, *et.al.*, 2002).

#### 2.2.1.1 Salicilatos

Son un grupo de medicamentos derivados del ácido salicílico que se generan a causa de la oxidación de ácido benzoico, mayormente utilizados debido a sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas (Rosas *et al.*, 2018). A dosis bajas también se usan como antiagregantes plaquetarios tales como ácido salicílico, salicilamida, salicilato de sodio, salicilato sulfapiridina, y sulfazalacina, etc (Berasategui, 2017).

Mediante la acetilación de los salicilatos se produce una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria. El efecto de impedimento de la agregación plaquetaria es en virtud de su capacidad para actuar como donante de acetilo a la membrana de la plaqueta celular (Weismann, 2002). Su administración es por vía oral (para medicamentos como: ácido acetilsalicílico, salicilato de dietilamida, diflunisal), por vía parenteral (para componentes como: acetilsalicilato de lisina) y vía tópica (para salicilato de metilo) (Berasategui, 2017).

#### 2.2.1.2 Pirazolona

Los derivados de pirazolona son una serie de analgésicos ampliamente utilizados que a diferencia de los salicilatos tienen un efecto de inhibición reversible. Su vida media varía según el derivado de la pirazolona, aproximadamente van desde 2-7 horas (Brogden, 1986).

El mecanismo de acción es complejo, puesto que actúa sobre ciertos receptores opioides dando un cierto efecto espasmolítico, así como, sobre la síntesis de las prostaglandinas aunque no por la vía de la ciclooxigenasa, por lo que no tiene los efectos secundarios gástricos típicos de los AINEs (Divins, 2015).

Además, poseen efectos anti-inflamatorios, antitérmicos y analgésicos. Su actividad analgésica es independiente de su acción antiflogística la cual busca inhibir o reducir la respuesta inflamatoria, aliviando los síntomas asociados con la inflamación a nivel central y periférico siendo uno de los AINEs con mayor potencia de inhibición (PEDIAMÉCUM, 2015).

Algunos AINEs correspondientes a este grupo se encuentran la aminopirina, antipirina o fenasona, azapropazona, bumadizona, clofenazona, dipirona, fenilbutazona, feprazona, oxifenbutazona, pirazinobutazona, prenazona y suxibuzona, etc, (Valsecia, 2010).

### **2.2.1.3 Indoles**

Son usados en ataques agudos de gota, espondilitis anquilosante, enfermedad de *Barther*, poseen una gran toxicidad ya que pueden producir cierre del ductus permeable, prolongación del parto, e hipertensión pulmonar en el recién nacido. No obstante, no se recomienda el uso de ningún AINE durante el embarazo excepto en dosis bajas y sólo por la indicación de un médico en casos de preclampsia. (Valsecia, 2010).

Su vida media varía según el compuesto, pero en estructuras como la indometacina y tolmetín se reduce a 6 horas, mientras que para compuestos como el sulindac es mayor a 6 horas (Rosas *et al.*, 2018). Algunos ejemplos de este grupo se encuentran la acemetacina, benzidamina, indometacina, proglumetacina, sulindac y talmetacina, entre otros (Valsecia, 2010, Xu *et al.*, 2014).

### **2.2.1.4 Derivados del ácido acético**

Los compuestos pertenecientes a este género comparten características similares a la clase de pirozolonas, sin embargo, los agentes pueden llegar a producir toxicidad renal, hematológica y reacciones de hipersensibilidad (Valsecia, 2010).

Dentro de los AINEs correspondientes a esta especie se encuentran los arilacéticos o fenilacéticos como: el aceclofenaco, ácido metiazinico, diclofenaco sódico, nabumetona, fentiazaco, ketorolaco y tolmetina, etc (Valsecia, 2010). Los análogos al diclofenaco poseen una vida media menor a 6 horas, mientras que los similares al aceclofenaco y nabumetona poseen una mayor a 6 horas (Rosas *et al.*, 2018).

### 2.2.1.5 Derivados del ácido propiónico

Son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa, en estudios *in vitro* se han reportado que pueden inhibir prostaglandinas formadas además de poseer una mayor actividad antiinflamatoria (debido a la inhibición de la bradiquinina y de la serotonina a través de un efecto estabilizador de membrana plasmática) a comparación del resto de grupos (Bustamante & Aguilar, 2012), analgésico y antipirético (Valsecia, 2010). Este tipo de compuestos se absorben por difusión pasiva a través de membranas, y no experimentan estereoselectividad, debido a que los enantiómeros no difieren en sus características físico-químicas (Igarza & Soraci, 2007).

En esta clasificación se encuentran los siguientes compuestos: ácido tiaprofénico, fenbufen, fenilpropionato de lisina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, piroprofeno, procetofeno y suprofen. En este caso en particular, la vida media puede variar según el agente estructural, por ejemplo, el ibuprofeno, ketoprofeno y flurbiprofeno poseen una eficiencia menor a 6 horas, mientras que el naproxeno tiene una efectividad mayor a 6 horas (Rosas *et al.*, 2018). Estos agregados presentan una biodisponibilidad con el consumo oral del 90% y muscular del 100%, alcanzando su pico máximo de acción entre las 3-4 horas, permaneciendo con niveles estables después de las 6-8 horas (Bustamante & Aguilar, 2012).

### 2.2.1.6 Derivados enólicos

La característica principal de este conjunto es que son AINEs de semivida larga (haciendo referencia a su actividad inhibitoria), debido a la circulación enterohepática que sufre el principio activo, en consecuencia, proporciona una gran ventaja puesto que solo es necesario tomar una dosis por día (Moreno & Muedra, 2019). Los fármacos que pertenecen a esta clase son: isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam.

Este tipo de no esteroideos, suele utilizarse para tratar la inflamación aguda, pero su fortaleza está en el tratamiento de la inflamación crónica, además de ser principalmente selectivos hacia la isoforma COX-2 (Xu *et al.*, 2014). Su efecto antiinflamatorio comparte similitud con las prazolonas, mientras que su efecto analgésico es menor a comparación de los salicilatos (Valsecia, 2010).

### 2.2.1.7 Inhibidores selectivos de la COX-2 o Coxibs

Los fármacos no esteroideos selectivos hacia la COX-2 son un grupo farmacológico caracterizado por su inhibición selectiva, causando una reducción de toxicidad gastrointestinal por lo que han tomado una gran importancia estos últimos años (Martín Mola *et al.*, 2001).

En diversas investigaciones se reportan resultados sobre los diferentes escenarios de los mecanismos de acción de las AINEs, por ejemplo: la molécula de celecoxib presenta un menor riesgo de efectos gastrointestinales graves, cuando se emplea en tratamientos de duración corta a intermedia ( $\leq 6$  meses) pero esta ventaja desaparece cuando se usa en tratamientos prolongados (12 meses) (Silvernstein *et al.*, 2000).

En 2019, Moreno & Muedra propusieron que todos los AINEs deben cumplir la regla de las tres A (Moreno & Muedra, 2019), la cual consiste en:

- Analgésicos: Disminuyen la producción de PG que sensibilizan receptores resultando contra el dolor articular, muscular, dentario, en cefaleas, dismenorreas y en la primera etapa del dolor canceroso.
- Antipiréticos: Inhiben la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) decrementando el choque febril pirogénico.
- Anti-inflamatorios: Detienen la síntesis de PG y tromboxanos, reducen la actividad sensibilizadora de éstos en terminales nerviosas y el efecto vasodilatador quimiotáctico (mecanismo inicial de inflamación). Aminoran la capacidad de los leucocitos de acoplarse al endotelio e impiden la expresión de moléculas de adhesión (la señal para iniciar el *rolling*, o rodamiento, que es la etapa previa a la marginación y extravasación de los leucocitos).

### 2.2.2 Riesgo gastrointestinal (RGI)

Los AINEs tradicionales aumentan significativamente la probabilidad de sufrir RGI, el cual puede variar según la molécula utilizada, la dosis administrada y la presencia de otra serie de factores de exposición no relacionados con el fármaco (Marcén *et al.*, 2016).

La síntesis de prostaglandinas específicas de la mucosa gástrica (PGE2 y PGI2) está mediada principalmente por la COX-1, es debido a esto que su inhibición posee efectos citoprotectores. Las prostaglandinas inhiben la secreción ácida gástrica, aumentan el flujo sanguíneo y la producción de moco (Moreno & Muedra, 2019).

El RGI se puede dividir en dos grupos según:



- *Complicaciones del tracto gastrointestinal superior:*

Con mayor frecuencia los usuarios de las AINEs tradicionales reportan varios síntomas como: reflujo, eructos, distensión abdominal y/o náuseas a comparación de los usuarios ajenos a este tipo de medicamentos (Sostres *et al.*, 2013). Sin embargo, este no es un indicador para la presencia de una lesión significativa de la mucosa RGI superior (úlceras, sangrado, perforación, obstrucción y erosiones extensas) (Cryer & Goldstein, 2015).

Se realizó un metaanálisis de estudios realizados entre 1997 hasta 2008, en el cual, se concluyó que a pesar de que la tasa de mortalidad general por hemorragias RGI disminuyó a mediados de 1990, algunos pacientes que consumieron AINEs presentaron perforaciones y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior, exponiendo una tasa de mortalidad más alta por las lesiones antes mencionadas (Straube *et al.*, 2009).

Se realizó un ensayo monitoreado que seleccionó de manera aleatoria a 224 pacientes que desarrollaron complicaciones ulcerosas después del uso de las AINEs tradicionales selectivas a COX-2. Este indicó que presentaba efectos sobre la agregación plaquetaria microsomal, lo cual se asoció con un menor riesgo de hemorragia recurrente en comparación con los AINEs no selectivos (Lai *et al.*, 2005).

- *Complicaciones del tracto gastrointestinal inferior:*

En el año 2000, en *Mount Sinai Hospital* se realizó un estudio por seis meses, acerca de la evaluación de la seguridad de los resultados de las complicaciones de la úlcera por misoprostol asociados con el uso de las AINEs y una investigación dirigida a las complicaciones del tracto gastrointestinal inferior por el estudio *Vioxx* (el cual, es un el nombre comercial del misoprostol), ambos estudios concluyeron que la incidencia acumulada de eventos gastrointestinales superiores en los brazos de tratamiento con AINEs no selectivos presento un comportamiento lineal incrementando a lo largo del tiempo (Bombardier *et al.*, 2000; Silverstein *et al.*, 1995).

Los pacientes con antecedentes de lesión GI poseen un mayor riesgo de complicaciones posterior al uso de AINEs (Sostres *et al.*, 2013). Además, la edad es un factor de gran importancia debido a que el riesgo aumenta con los años (Cryer & Goldstein, 2015).

Por ejemplo:

- Se sugiere un umbral de riesgo basado en la edad mayor a 60 años (Fries *et al.*, 1991).

- Aquellos pacientes que toman AINEs en dosis altas y los que los toman con aspirina, incluso en dosis bajas de prevención CV ( $\leq 325$  mg / día), tienen un riesgo elevado de eventos gastrointestinales (Hernández-Díaz & Rodríguez, 2000).
- Para el uso de corticosteroides orales coadministrados con AINEs se asocia con un aumento en la tasa de complicaciones gastrointestinales hasta el doble en comparación con los pacientes que toman AINEs solos (García Rodríguez & Hernández-Díaz, 2001).
- Se ha descubierto que los anticoagulantes aumentan sustancialmente el riesgo de que los pacientes de edad avanzada desarrollen hemorragia por úlceras cuando se usan con AINEs (García Rodríguez & Hernández-Díaz, 2001).

Debido a que el uso de AINEs presenta eventos adversos gastrointestinales en la población general, y que en algunos pacientes dichos efectos pueden ser especialmente graves, algunos autores (Cryer & Goldstein, 2015). sugieren simular computacionalmente la actividad de distintos AINES en busca de soluciones para sus áreas de oportunidad.

### 2.2.3 Riesgo cardiovascular (RCV)

En la actualidad el RCV ocasionado por medicamentos como los AINEs selectivos hacia COX-2 ha sido objeto de gran estudio debido a que ha revolucionado nuestra forma de actuar al prescribir dichos fármacos, además conllevó a descartar algunos medicamentos pertenecientes al grupo coxib (rofecoxib, valdecoxib) (Bombardier *et al.*, 2000). Durante un tiempo se pensó que el RCV aumentaba debido al uso de los coxibs, por lo que se realizaron diversas revisiones y metaanálisis, lo que concluyó en que la administración de estos, sí aumenta la probabilidad de RCV (McGettigan & Henry, 2006; Salpeter *et al.*, 2006), sobre aquella producida por fármacos clásicos como el ibuprofeno y diclofenaco (McGettigan & Henry, 2006).

Es importante aclarar que no todos los AINEs involucran un riesgo cardiovascular, sino solamente los selectivos a COX2 (Bombardier *et al.*, 2000). De hecho, los no selectivos son conocidos por sus beneficios en la prevención del RCV, la diferencia estriba en lo siguiente:

- La COX1 produce, entre otras cosas, al tromboxano, molécula responsable de la adhesión plaquetaria.
- La COX2, en cambio, entre sus productos genera a la prostaciclina, la cual inhibe al tromboxano.

Entonces, si se inhibe a la prostaciclina (al inhibir selectivamente a COX-2), pero no al tromboxano (al no inhibir a COX-1), el determinante de la adherencia de las plaquetas estará activo y no tendrá un mecanismo regulador (Pérez Ruíz *et al.*, 2015). Por lo que la formación de coagulos, teóricamente, se incrementará. Por otro lado, si se inhiben ambas enzimas a la vez (con un AINE

no selectivo) disminuye el factor protector (prostaciclina), pero también el inductor de adhesión plaquetaria (tromboxano) (Rosas *et al.*, 2018).

Se realizaron varios estudios para evaluar el riesgo cardiovascular, por mencionar algunos como ejemplo:

- Se evaluaron tasas de incidencia por sufrir un RCV por el uso de los AINEs en pacientes después de una hospitalización por enfermedad coronaria grave ya que aumenta su riesgo en episodios cardiovasculares (Bueno *et al.*, 2010; Ray *et al.*, 2009).
- Fueron examinados 5 AINEs tradicionales individualmente (Naproxeno, Ibuprofeno, Diclofenaco, Celecoxib y Rofecoxib) en 48,556 pacientes que se encontraban en un rango de edad entre los 40-89 años, se concluyó que el Naproxeno tiene una tasa de incidencia menor a comparación de los otros AINEs estudiados, sin embargo, un mayor tiempo de uso no reflejo un aumento significativo de sufrir un RCV (Pawlosky, 2013).
- Otra investigación mostro evidencia de 5 variables clave que afectan la extensión del RCV asociado con los AINEs (Farkouh & Greenberg, 2009):
  - Selectividad de COX-2.
  - Sensibilidad a la dosis.
  - Vida media plasmática.
  - Presión arterial.

Los autores concluyeron que el naproxeno ha demostrado sistemáticamente un riesgo menor en comparación con otros AINEs no selectivos y selectivos de la COX-2, por otro lado, el diclofenaco se ha asociado con el mayor RCV entre los AINEs no selectivos. Además, la evidencia reportada para celecoxib sugiere un mayor eventos de sufrir un RCV, especialmente empleando dosis más altas (800 mg/d), y con consumos de al menos dos veces al día (equivalente a 200 mg) (Pawlosky, 2013). Existen diversos estudios de metaanálisis que sugieren un aumento en el RCV cuándo el fármaco es selectivo a COX-2 implicando así una relación directa (Badimon *et al.*, 2021; Long & Olah, 2020; Martín Arias *et al.*, 2019; Verhoeven *et al.*, 2017), mientras que para los AINEs no selectivos o selectivos hacia COX-1 no se ha encontrado evidencia que implique RCV (Capone *et al.*, 2004; Egan *et al.*, 2005; Patrono & Baigent, 2014).

## 2.2.4 Complicaciones renales (CR)

Es conocida que la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) relacionada con los AINEs al menos en su base patológica es la Necrosis Papilar Crónica (NPC) o la Nefritis Intersticial Crónica (NIC) (Ejaz *et al.*, 2004). Esto sucede debido a la inhibición de las prostaglandinas renales por los AINEs con

acción vasodilatadora, provocan un cuadro de insuficiencia renal aguda por dos causas (Rosas *et al.*, 2018):

- Isquemica, en los primeros días del tratamiento, en relación con situaciones de depleción de volumen.
- Nefritis intersticial, que se presenta con piuria, hematuria, proteinuria y aumento del nivel sérico de creatinina. En raras ocasiones se acompaña de síndrome nefrótico.

Los AINEs pueden inducir descompensación renal aguda en pacientes con diversas condiciones clínicas reniformes y extrarrenales que causan una disminución de la perfusión sanguínea al riñón (Whelton & Hamilton, 1991). Como soporte a esto se han realizado diversos estudios que sugieren un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de AINEs tradicionales sin combinación en pacientes con IRC debido a que el resultado de dicho efecto conduce a un uso alterado del fármaco, lo que lleva a sesgos de selección y exposición (Sriperumbuduri & Hiremath, 2019).

Las conclusiones incompatibles entre estudios bien diseñados probablemente se deben a diferencias en la población, el diseño, el tamaño y los métodos utilizados para intentar ajustar los factores de acción, lo que sugiere un efecto de los AINEs a causar nefrotoxicidad en el sistema renal (Baker & Perazella, 2020).

## 2.3 Ciclooxygenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2)

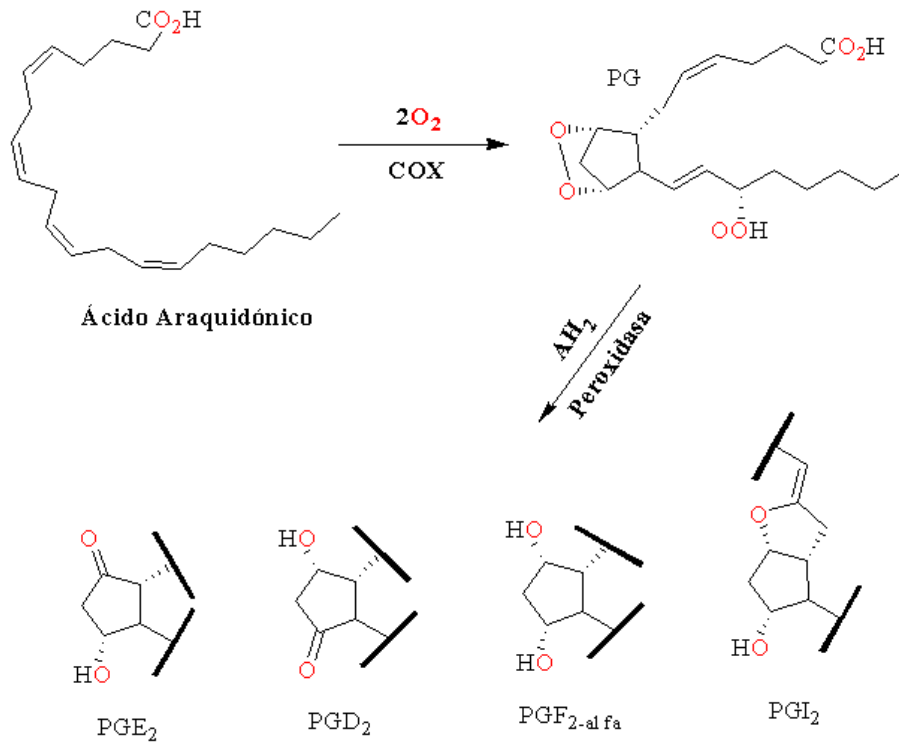
Las enzimas COX son de gran interés para científicos y médicos, porque son generadores mediados por lípidos autacoides (derivados de lípidos eicosanoides) son biológicamente importantes porque son agentes medicinales que por sí mismos pueden exhibir roles regulatorios y patológicos en el organismo (por ejemplo: la histamina, la serotonina y angiotensina) (Fitzpatrick, 2005). John Vane, en 1971 realizó un hallazgo en el que los AINEs tenían la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG) en las dianas terapéuticas y propuso que este mecanismo era la base de su acción farmacológica (Vane, 1971).

Las PG son una familia de mensajeros químicos producidos a partir del ácido araquidónico (AA), las cuales participación en la señal local dentro del tejido celular ocasionando el dolor, la fiebre y la inflamación, estas se pueden clasificar en:

- PGE2: Se encargan de regular gran parte de la función fisiológica en el intestino como la protección de la mucosa, secreción, RGI y motilidad. Siendo responsables de hacer que el hipotálamo aumente la temperatura corporal durante la inflamación (Dey *et al.*, 2006).
- PGF2: Son utilizadas en la inducción del trabajo de parto, debido a que son causantes de la contracción del miometrio en humanos (Umamaheswaran *et al.*, 2018).

- PGI<sub>2</sub>: Es el principal mediador inflamatorio en particular en la artritis reumatoide, se considera como un vasodilatador vital e inhibidor de la segregación plaquetaria (Chiurchiù *et al.*, 2018).

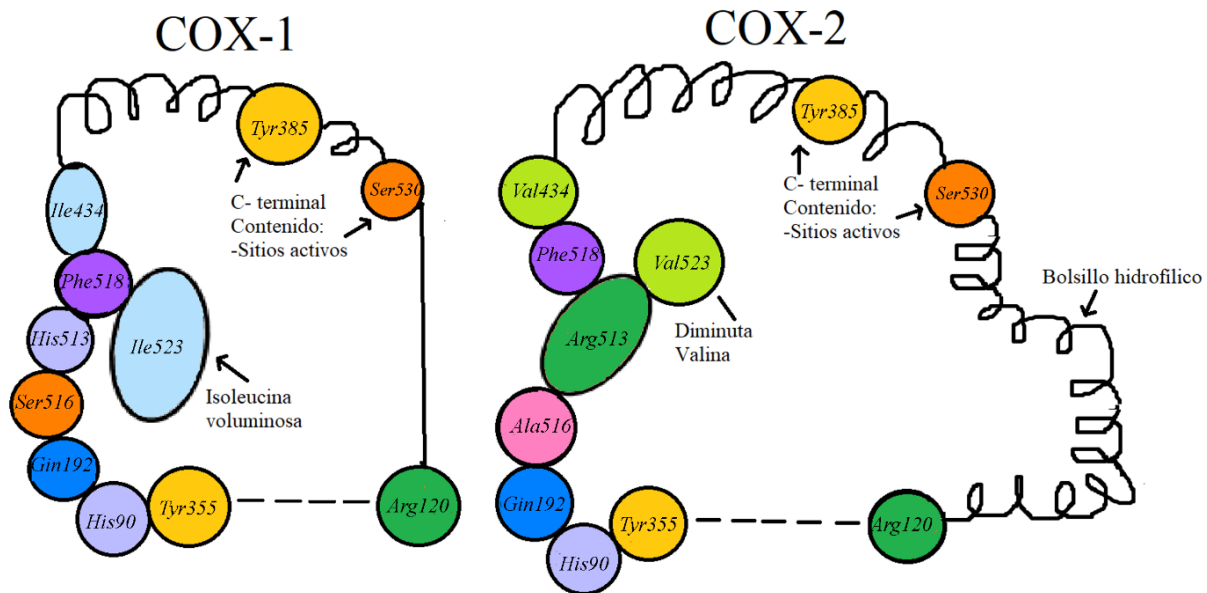
Investigadores del instituto de Karolinska y colaboradores describieron la configuración de las PG, e identificaron el oxígeno molecular y el ácido araquidónico como co-sustratos en la biosíntesis (Mitchell, 1992; Nugteren & Van Dorp, 1965). Casi diez años después se logró optimizar la COX purificada y aislada ( Smith & Lands, 1971, Hemler *et al.*,1976), y 3 años después se definió a la COX como una glicoproteína con actividad endoperoxidasa y sintasa (Christ-Hazelhof & Nugteren, 1979), se comprobó que la enzima acelera la formación de sustancias que causan inflamación y dolor, y que su función descontrolada puede hacer crecer células tumorales (El-Araby *et al.*, 2012). La síntesis del ácido araquidónico en prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), en una reacción catalizada por la enzima ciclooxigenasa. Se describe en la Figura 3 (Prasher *et al.*,2019).



**Figura 3.** Síntesis de PGs a partir del Ácido Araquidónico.

Algunos autores denotan que las diferencias señaladas entre las dos isoformas de COX son mínimas, ambas poseen la capacidad de catalizar a la misma reacción bioquímica, ya que su disimilitud radica en un solo aminoácido (García Mejjide & Gómez-Reino Carnota, 2000). Aunque los sitios activos de las dos enzimas son idénticos son notorios los cambios en términos de conformación, forma, distribución tisular y función fisiológico (Robbinson, 2016).

Por ejemplo, el centro de inhibición catalítico de la COX-2 se caracteriza por poseer un gran tamaño de la cavidad (saco o bolsa) que puede alojar moléculas con cadenas laterales más voluminosas que la COX-1 (ver Figura 4) (S. H. Lee *et al.*, 2019).



**Figura 4.** Diferencia de tamaño de la cavidad entre COX-1 y COX-2, que es el sitio de inhibición.

### 2.3.1 COX-1

Es una isoforma expresada constitutivamente en muchos tejidos, desempeña un papel importante en la síntesis de los prostanoideos (son eicosanoides sintetizados por la vía de la COX) para propósitos fisiológicos como la regulación hemodinámica (Guo *et al.*, 2006), además de regular funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria (García Mejjide & Gómez-Reino Carnota, 2000).

Las PG producidas por la COX-1, median funciones vitales como la citoprotección de la mucosa gástrica; (Arfaie & Zarghi, 2010) debido a la síntesis y secreción de moco, se produce un aumento del flujo sanguíneo de la mucosa, también se interfiere al papel regulatorio del flujo sanguíneo renal (Parente & Perretti, 2003).

Dentro de sus características se especifican (García & Carnota, 2000):

- Se encuentra en el cromosoma 9.
- Peso molecular aproximadamente de 69,05 kD
- Longitud 22 kilobase (kb).

- Presenta 11 exones y procede de una duplicación de un gen ancestro común.
- Carece en su región promotora de caja TATA (principal secuencia de ADN donde se produce la unión entre factores de transcripción) pero posee varios lugares de transcripción, indicando que su gen es de tipo “*gen de mantenimiento*”.
- En la célula, generalmente se encuentra en el citoplasma o cerca del retículo endoplásmico.
- Su estructura presenta dos dominios: el que se une a las membranas y está constituido por cuatro hélices que forman la cavidad y el que permite la entrada del ácido araquidónico de la membrana al lugar con actividad enzimática. En esta región hay dos lugares activos: uno que cataliza la ciclooxigenación y otro la peroxidación (Morita *et al.*, 1995).
- En las plaquetas provoca la producción de Tromboxano A2 (TXA2) que en consecuencia causa la agregación plaquetaria, útil en la prevención de hemorragias inapropiadas (Botting, 2006).

### 2.3.2 COX-2

Es una enzima de carácter inducible, se expresa en varios tipos de células como consecuencia a factores de crecimiento, citocinas y moléculas proinflamatorias (Minghetti, 2004).

Algunas de sus características son (García Meijide & Gómez-Reino Carnota, 2000):

- Se encuentra en la región perinuclear y en la membrana nuclear.
- Su peso molecular es de 69,09 kD.
- Longitud aproximadamente 8,3 kb.
- Contiene 10 exones y posee un gen de menor tamaño, localizado en el cromosoma 1.
- Su región promotora contiene lugares de ligadura que reconocen a los glucocorticoides, a la interleucina-6, así como otras citocinas (Hla & Neilson, 1992).
- Se puede expresar constitutivamente en diferentes puntos del aparato genital masculino y femenino. Durante los procesos relacionados con la ovulación, la implantación ovular, la inducción del parto y la reproducción.
- Se expresa en diferentes tipos de neuronas y participa en la transformación carcinógena, en este caso a través de mecanismos de resistencia a la muerte programada (apoptosis).
- Presenta una cavidad más amplia a comparación de la COX-1, que le permite el acceso a las AINEs de gran tamaño.
- Su estructura tridimensional consta de tres unidades independientes: una similar al factor de crecimiento epidérmico, otra en la membrana y otra en la que contiene los dominios enzimáticos.
- Durante condiciones de dolor inflamatorio como la artritis reumatoide, la osteoartritis, etc. Hay una elevación significativa en el nivel de COX-2 en la periferia y el sistema nervioso

central, este hecho presenta evidencia científica para el uso de AINEs que eviten la inflamación y el dolor (Baliki *et al.*, 2005).

### **2.3.3 Propiedades estructurales de COX-1 y COX-2 para la unión de sustratos e inhibidores**

Ambas enzimas son homodímeras, expresadas por un monómero que a su vez consta de tres dominios, el primero similar al factor de crecimiento epidérmico, el segundo de unión a la membrana y último dominio de carácter catalítico que contiene los sitios activos de las COXs y las peroxidasas (Van Ryn & Pairet, 1997).

Las dos enzimas se encuentran asociadas con la membrana y cada una consta de un canal largo con una curva en el extremo, aunque en el caso particular de la COX-2 su canal es más ancho (ver Figura 4) (Shankar & Upadhyay, 2005). Las dos isoformas comparten una homología del 60 % en la secuencia de aminoácidos (Salih & Chem, 2017), en la conformación del sitio de unión al sustrato y en las regiones catalíticas (Van Ryn & Pairet, 1997).

Entre las similitudes estructurales y conformacionales que comparten las dos dianas es que presentan ocho residuos de aminoácidos, los cuales, son encargados de desempeñar un papel importante para la unión del sustrato e inhibidor en el canal de las COXs (ver Tabla 1, para mayor descripción de las características y de los sitios de anclaje específicos de las COXs), la numeración de los aminoácidos se refiere a la codificación de las enzimas COX-1 y COX-2 (Van Ryn & Pairet, 1997).

En la actualidad existen tres grupos genéricos de AINEs según su selectividad hacia las isoformas de la ciclooxigenasa (Rosas *et al.*, 2018):

- 1) AINEs inhibidores selectivos de la COX-1 o coxib (ej. Nabumetona y Meloxicam), que se caracterizan principalmente por una menor toxicidad gastroduodenal.
- 2) AINEs inhibidores intermedios de la COX-2 (ej. Celecoxib, Etoricoxib y Lumiracoxib), en general dependiendo de la dosis de uso.
- 3) AINEs clásicos o no selectivos de la COX, con inhibición de ambas enzimas (el resto de AINEs).

Esta clasificación tiene como objeto el poder valorar la acción sobre los distintos órganos y la posible toxicidad, atendiendo al grado de inhibición de los AINEs a las enzimas de las ciclooxigenasas (Rosas *et al.*, 2018).



**Tabla 1.** Comparativa de las características estructurales comparativas entre las isoformas de COX-1 y COX-2 (Salih & Chem, 2017).

| Sitio                                       | Característica molecular  | COX-1  | COX-2  |
|---|---|--|--|
| Activación                                  | Se encuentra en la parte superior del canal y representa junto con el grupo hemo, el centro catalítico.   | Tirosina 385 ( <i>Tyr385</i> )   | Tirosina 385 ( <i>Tyr385</i> )   |
| Acilación                                   | Impide la unión del ácido araquidónico al sitio activo de la enzima.  | Aspirina acetila la serina 530 ( <i>Ser530</i> ).<br>Este aminoácido polar, interviene en la unión de inhibidores con un grupo bencilo, como la indometacina, o con una anilina NH, como el diclofenaco y el Meclofenamato (Lee GH, <i>et al.</i> , 1996). | Aspirina acetila la serina 530 ( <i>Ser530</i> )   |
| Bolsillo lateral y espacio adicional en COX | La diferencia crucial entre las dos enzimas COX está en la posición 523.  | Posee un aminoácido isoleucina 523 voluminoso. Una histidina 513 ( <i>His513</i> ) que impide un enlace de hidrógeno con la parte sulfona de los inhibidores de COX-1 (Lee GH, <i>et al.</i> , 1996)..   | Posee un residuo de valina ( <i>Val523</i> ) una molécula más pequeña que deja un espacio que da acceso a un "bolsillo lateral". Una arginina 513 ( <i>Arg513</i> ) la cual, permite un enlace de hidrógeno con la parte sulfona de los inhibidores de COX-2 (Lee GH, <i>et al.</i> , 1996). |
| Enlace iónico                               |   | El ácido araquidónico (sustrato) y los inhibidores de COX ácidos se unen a través de su anión carboxilato al catión guanidinio de <i>Arg120</i> (Lee GH, <i>et al.</i> , 1996).  | El ácido araquidónico (sustrato) y los inhibidores de COX ácidos se unen a través de su anión carboxilato al catión guanidinio de <i>Arg120</i> (Lee GH, <i>et al.</i> , 1996).  |
| Dinámica de unión de H:                     | Se propone que las dos redes de enlaces de H son responsables de la activación alostérica de la enzima COX e indicando la mejor explicación estructural de la dependencia del tiempo de la inhibición de COX-2 y de la pérdida de actividad de COX-1 debida a la necesidad de activación de enzimas alostéricas de los AINEs selectivos de COX-2 (GIERSE <i>et al.</i> , 1999). | <i>Arg120</i> e <i>His513</i> están involucrados junto con <i>Tyr355</i> y ácido glutámico 524 en redes de enlaces de hidrógeno (Luong <i>et al.</i> , 1996).  | <i>Arg120</i> y <i>Arg513</i> están involucrados junto con <i>Tyr341</i> y <i>Glu510</i> en redes de enlaces de hidrógeno (Luong <i>et al.</i> , 1996).  |

### 2.3.4 Selectividad COX-1:COX-2

Los investigadores Han y Romab en 2005 mostraron que una forma de cuantificar la selectividad es usando la relación  $IC_{50}$  (se define como la cantidad de fármaco necesaria para inhibir la actividad en un 50% y se determina usando varios ensayos por multiplicado, concentración de inhibición *IC por sus siglas en inglés* (Kalliokoski *et al.*, 2013)) de un AINEs en particular, frente a cada isoenzima respectiva (Han & Roman, 2005). Cuanto mayor sea la  $IC_{50}$ , más fármaco se necesitará para inhibir la enzima en particular.

Por lo tanto, una relación COX-1:COX-2 mayor que 1, indicaría que se necesita más fármaco para inhibir la COX-1 que a la COX-2 por lo que inhibiría selectivamente la COX-2. Mientras que, en el caso contrario, si la relación es menor que 1 indicaría una menor cantidad de fármaco para COX-1 siendo selectivo a esta diana terapéutica. Con mayor frecuencia los resultados de los ensayos son informados como la  $IC_{50}$  de Tromboxano B2 (TXB2) para la inhibición de COX-1 y la  $IC_{50}$  de PGE2 para la inhibición de COX-2 (Rosas *et al.*, 2018).

En 2017, los colaboradores Salih y Chem (Salih & Chem, 2017), tomaron en cuenta algunas consideraciones sobre la farmacología de los inhibidores de COX indicadas por otros autores resumiendo que:

- La relación y la alteración de las funciones biológicas entre la inhibición relativa de COX-1 y COX-2 mediadas por PG no son lineales (Baigent & Patrono, 2003).
- No existen suficiente información para correlacionar con precisión las medidas bioquímicas y farmacológicas de la selectividad de la COX con la eficacia clínica y la seguridad (Everts *et al.*, 2000).

La mayor ventaja de las AINEs selectivas hacia COX-2, es su capacidad de eludir a los efectos secundarios de los fármacos tradicionales, debido a que en los seres humanos la mayoría de las prostaglandinas con efecto protector de la mucosa gástrica son sintetizadas a través de la COX-1. Por lo que, al momento de ser inhibida la enzima COX-1 se causa una reducción de PG en el tracto gastrointestinal ocasionando afecciones como complicaciones renales, artritis e inclusive cáncer (ver Tabla 3S en el Apéndice).

## 2.4 Nanofármacos en la medicina

Los nanofármacos son identificados como aquellos medicamentos unidos a nanoestructuras como son nanopartículas, cúmulos, nanotubos, dendrímeros, etc (López, 2017). Para su intercalación a la nanoestructura se le adicionan ligantes funcionalizados afines con la línea celular (Rojas-Aguirre *et al.*, 2016). El fármaco al momento de interactuar con el cuerpo sufre reacciones de funcionalización conocidas como fase I, estas metabolizan a medida que interactúan con otras partículas en el organismo a través de reacciones de oxidaciones, reducciones o hidrolisis mediante las cuales se introduce o se desprotege un grupo funcional polar de la molécula. Posteriormente este grupo polar, durante una segunda fase metabólica llamada fase II, será conjugado con una molécula endógena generalmente de naturaleza polar (Daxing & Debra T, 2015). Estos se dispersan, se adsorben o se unen covalentemente a vesículas encapsuladas, cápsulas o matrices poliméricas, proteínas, enzimas, etc., provocando un incremento en su rendimiento a comparación de los fármacos tradicionalmente utilizados.(Mukhopadhyay, 2019)

La nanotecnología tiene muchas aplicaciones en medicina, la cual es un área que incorpora multidisciplinariedad a la hora de estudiarla o comprenderla (López, 2017). De la incorporación de nanomateriales a la formulación de fármacos y su empleo como terapia terapéutica ha aportado numerosas ventajas, por ejemplo:

- Avances en la solubilidad y disminución de la toxicidad sistémica. Eliminando la necesidad de utilizar excipientes potencialmente tóxicos en la formulación, lo que ocasiona un umbral de tolerancia mayor por parte del paciente (Gabizon *et al.*, 2014; Hare *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2017).
- Minimizar la degradación enzimática del fármaco con exposición prolongada a niveles terapéuticos, aumentando la eficacia clínica (Gabizon *et al.*, 2014; Hare *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2017).
- Estabilidad en el organismo y tiempos de circulación y liberación del fármaco debido a propiedades dependientes del tamaño de las nanopartículas (Sainz *et al.*, 2015; Wicki *et al.*, 2015).
- El análisis de diagnóstico en imagen, monitorización de fármacos y aplicación de biomateriales específicos para promover la regeneración tisular (Duncan & Gaspar, 2011).
- Las propiedades semi-selectivas por medio de direccionamiento de fármacos por adición de marcadores moleculares específicos (Hare *et al.*, 2017; Wicki *et al.*, 2015).

Existen mecanismos de direccionamiento que siguen los nanofármacos para mejorar su acción transportadora y su afinidad hacia dianas moleculares, ver Tabla 4S en el Apéndice. Debido a que el paso de los agentes terapéuticos a través de la membrana celular en un tejido es primordial cuando el blanco farmacológico es encontrado a nivel intracelular y se requiere traspasar

membranas biológicas (mucosa, endotelio, epitelio), para que finalmente se acceda al lugar de acción (Chan *et al.*, 2018) (Ver Tabla 4S del Anexo).

En la medicina suelen emplearse algunos nanomateriales como: nanopartículas metálicas, magnéticas, polímeros, materiales cerámicos, sílice, etc. para combatir enfermedades (Hare *et al.*, 2017), que permiten realizar combinaciones con marcadores tales como; polímeros, DNA, proteínas, anticuerpos o antígenos con la finalidad de obtener una mayor selectividad (Wicki *et al.*, 2015). En este sentido, se busca que con la acción efectiva de estas biomoléculas, la internalización celular este influenciada por nanopartículas que puedan ocasionar fagocitosis, endocitosis (mediada por clatrina) y exocitosis (dirigida por caveolas y macropinocitosis) (Chan *et al.*, 2018).

Algunos factores que tienden a influir en su acción biológica son el tamaño, la forma, la composición, la biodegradación, y su distribución en el organismo. El que un nanofármaco presente una ligera variación de cualquiera de estos parámetros puede ayudar a mejorar o incluso descubrir nuevas funciones y capacidades farmacológicas (Wicki *et al.*, 2015).

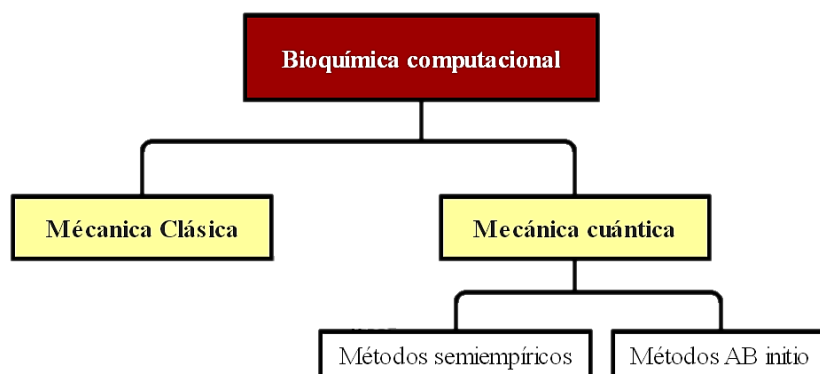
En la nanomedicina se han formulado nanofármacos disponibles ya en el mercado (ej. Collargol, Doxorubicina, Abraxane, DepoCyt, Genexol-PM, AmBisome) los cuales, son combinados con vías de liberación de fármacos tradicionales (ver Tabla 4S del Anexo), para dar como resultado una mejora en la absorción de las sustancias a través de diferentes membranas biológicas (Weissig *et al.*, 2014). El considerar una nano-administración de sustancias tiende a reducir su toxicidad, aumentar la solubilidad acuosa del compuesto, y en consecuencia también su disolución aumentando la permeabilidad del nanofármaco a través de membranas biológicas, lo que conduce a una acción más rápida y efectiva (Kermanizadeh *et al.*, 2018). Esto implica que los sistemas de nano-administración pueden ser diseñados para mejorar el curso localizado que los AINEs tradicionales no pueden brindar mediante la administración parenteral (inyecciones intraarticulares o subcutáneas cerca de las articulaciones inflamadas) prolongando la residencia del AINEs encapsulado en el sitio inflamado y controlando la liberación del fármaco, esto ocasiona una actividad terapéutica sostenida para reducir la necesidad de inyecciones frecuentes (Zhang & Huang, 2012).

Como una vía de nano-administración puede existir la ocular, la cual, ofrece una alternativa menos tóxica a los corticosteroides causando alivio de la inflamación y del dolor asociado con cirugías como cataratas y procedimientos refractivos (Al-Lawati *et al.*, 2019). Un problema regular se presenta cuando esta administración se ve limitada con los perfiles de solubilidad en los AINEs tradicionales (Kim *et al.*, 2010), por ejemplo: cuando el ojo humano genera un lagrimeo y la barrera corneal dificulta la penetración del fármaco (Hoffman *et al.*, 2016). En este sentido los nanocompuestos pueden ofrecer un mejor medio de administración encapsulado brindando la capacidad de penetrar y romper esta barrera logrando procesos más eficientes y mejorando la acción terapéutica (Al-Lawati *et al.*, 2019).

Una vez conociendo las estructuras implicadas entre fármacos y receptores celulares e identificando las interacciones importantes o causantes de dicha actividad biológica. Es un requisito conocer los procesos fisiológicos, mecánicos y teóricos que permitan describir los mecanismos de acción y efecto biológicos que se pueden presentar. Por tal motivo, el disponer de teorías como simulaciones mecánico-cuánticas nos permitirían generar ventanas de oportunidad que describan bien las acciones de nano-administraciones de nuevos nanofármacos con acciones terapéuticas.

## 2.5 Simulaciones de mecánica molecular (MM) tipo acoplamiento molecular.

Los métodos utilizados en bioquímica computacional se pueden clasificar en dos ramas, Mecánica Clásica (*CM por sus siglas en inglés*) y Mecánica Cuántica (*QM, por sus siglas en inglés*) (ver Diagrama 1).



**Diagrama 1** Clasificación de métodos utilizados en Bioinformática.

Los métodos por *QM* describen principalmente reacciones químicas y procesos electrónicos, como la transferencia de carga o la excitación electrónica. Siendo restringidos a sistemas de hasta unos pocos cientos de átomos (Groenhof, 2013).

La mecánica clásica también conocida como campos de fuerza o “*Force Field Method*” consisten en considerar a cada molécula como una colección de átomos unidos por fuerzas elásticas o armónicas. Dichas fuerzas se describen por medio de funciones de energía potencial de las características estructurales de cada molécula (longitudes, ángulos, interacciones no ligadas, etc.). En base a su combinación se forma el campo de fuerza según la descripción dada por Boyd & Lipkowitz en 1982. (Boyd & Lipkowitz, 1982).

En general, se han desarrollado diferentes tipos de campos de fuerza por medio de osciladores armónicos en mecánica molecular (MM), debido a que, si existe alguna otra fuerza que afecte al sistema se agrega su contribución del potencial de *Lennard-Jones* descrito como una función de una fuerza a las que está sujeto el sistema de estudio, esto se puede apreciar en la ecuación 1 y 2 (descrito por enlaces, ángulos, impropios, torsionales y términos especiales) (Ardon *et al.*, 1987; Boyd & Lipkowitz, 1982).

$$\vec{F}(l, \theta, \varrho, \omega, r, \sigma, q) = -\vec{\nabla}V(l, \theta, \varrho, \omega, r, \sigma, q) \quad (1)$$

$$V = \sum_{\text{enlaces}} \frac{k_i}{2} (l_i - l_{(i,0)})^2 + \sum_{\text{ángulos}} \frac{k_i}{2} (\theta_i - \theta_{(i,0)})^2 + \sum_{\text{impropios}} \frac{k_i}{2} (\varrho_i)^2 + \sum_{\text{torsionales}} [V_n/2(1 + \cos(n\omega))] + \sum_{i=1}^N \sum_{(j=i+1)}^N [(4\varepsilon_{ij} (\sigma_{ij}/r_{ij})^{12} - (\sigma_{ij}/r_{ij})^6)] + (q_i q_j)/(4\pi\varepsilon_0 r_{ij}) + \text{términos especiales.} \quad (2)$$

En la MM primero se construye el campo de fuerza, se eligen los parámetros requeridos, se especifica una geometría y se calcula la Energía Estérica.

La Energía Estérica definida como ( $E$ ), pertenece a la molécula en el campo de fuerza que proviene de las desviaciones de las características estructurales “ideales” y es posible aproximarla mediante la ecuación 3.

$$E = E_s + E_b + E_\omega + E_{nb} + (\dots) \quad (3)$$

Dónde:

$E_s$  es la energía de enlace que se estira o comprime a partir de su longitud original.

$E_b$  es la energía producida al deformar los enlaces existentes y formar nuevos.

$E_\omega$  es la energía de torsión del enlace.

$E_{nb}$  es la energía de las interacciones no ligadas.

Posteriormente al describir las contribuciones que conforman la energía, se optimiza la geometría minimizando la energía  $E$  mediante métodos numéricos o búsqueda de gradientes  $\nabla(x, y, z)$  (donde un gradiente es la derivada de la función  $(-\nabla V)$  que permite encontrar el mínimo ideal) y la energía de deformación inherente es reducida al mínimo para ser distribuida por todo el sistema (Boyd & Lipkowitz, 1982).

En esta investigación, la implementación de MM se utilizó mediante los programas *AutoDock* y *MOE*, ambos emplean la herramienta computacional de simulación por acoplamiento molecular, pero emplean diferencias metodológicas (algoritmos genéticos y campos de fuerza,

respectivamente) por lo que el cálculo de energías de unión se puede aproximar, y semi-comparar entre ellas.

Para el caso de *AutoDock* se emplea la ecuación 4 (Garrett M. Morris, 2010), mientras que, para el programa de *MOE* se obtiene a través de la ecuación 5 (*MOE*, 2013).

$$\Delta G_{bind} = \Delta H - T\Delta S \quad (4)$$

$\Delta G_{bind}$  es la energía de unión.

$\Delta H$  es la contribución entálpica.

$T\Delta S$  es la contribución entrópica.

$$\Delta G_{bind} = C_{hb}f_{hb} + C_{ion}f_{ion} + C_{mlig}f_{mlig} + C_{hh}f_{hh} + C_{hp}f_{hp} + C_{aa}f_{aa} \quad (5)$$

$\Delta G_{bind}$  es la energía de unión.

$C$  son coeficientes que ponderan las contribuciones del término a la estimación de afinidad.

$f$  son las fracciones del conteo de átomos específicos.

$hb$  son interacciones entre pares donador-aceptor de enlaces de hidrógeno.

$ion$  son interacciones iónicas.

$mlig$  son interacciones de ligantes metálicos.

$hh$  son interacciones hidrógeno-hidrógeno.

$hp$  son Interacciones hidrofóbicas.

$aa$  es la interacción entre dos átomos cualesquiera.

Como se observa en la ecuación 4 y 5, dependiendo de la metodología del Acoplamiento molecular la energía está descrita por los modos de enlace en las interacciones presentes entre los átomos involucrados sobre el Receptor-Ligante en los procesos biológicos (Taylor *et al.*, 2002).

Los métodos principales disponibles actualmente dentro del acoplamiento molecular según Taylor y colaboradores (Taylor *et al.*, 2002), están descritas a continuación, algunos otros métodos descriptivos se encuentran en la Tabla 5S en parte del Apéndice.

### 2.5.1 Dinámica molecular (*MD*) (Taylor *et al.*, 2002)

- Incluye el cálculo de soluciones a las ecuaciones de movimiento Newtoniano.
- Su metodología se basa en la utilización de Gradientes.
- Las trayectorias *MD* quedan atrapadas en un mínimo local y no podrán atravesar barreras conformacionales de alta energía.

- La calidad de los resultados de una simulación *MD* estándar dependen de la conformación inicial del sistema.

### 2.5.2 Algoritmos genéticos (AG) (Taylor *et al.*, 2002)

- Requiere la generación de una población inicial, a diferencia de *MD* y *QM*.
- Es la evolución de una población de posibles soluciones por medio de operadores genéticos (mutaciones, cruces y migraciones) hasta llegar a una población final, optimizando una función de aptitud predefinida.
- Los grados de libertad se codifican en genes o cadenas binarias y al conjunto de genes, o cromosoma, se le asigna un genoma basado en una función de puntuación.
- La codificación de genes se utiliza para representar tanto los diedros giratorios como los enlaces de hidrógeno ligando-receptor.
- Se aplica un operador de movimiento GA a los cromosomas principales que se eligen aleatoriamente de la población existente con un sesgo hacia los miembros más idóneos.
- Los enlaces de hidrógeno ligando-receptor se combinan con un protocolo de ajuste de mínimos cuadrados para maximizar el número de enlaces de hidrógeno intermoleculares para cada movimiento de GA.
- Cada estructura se clasifica de acuerdo a una función de aptitud más compleja a la anterior. La función de aptitud (o puntuación) es la suma de un término de enlace de hidrógeno y un potencial de dispersión intermolecular.
- Programas como *AutoDock* actualmente utiliza un algoritmo genético como optimizador global combinado con minimización de energía como método de búsqueda local. Utiliza una función de puntuación basada libremente en el campo de fuerza *AMBER* del que se toman los parámetros de proteínas y ligandos.

## 2.6 Estudios de cribado virtual (*VS*) y cribado virtual en acoplamiento moleculares (*VSD*)

### 2.6.1 Cribado virtual

A menudo las técnicas de acoplamiento molecular van de la mano con un cribado virtual, este es un método que se aplica a bibliotecas o bancos de datos virtuales que pueden contener una gran colección de compuestos y moléculas. Su método de empleo sirve para reducir mediante un filtrado



molecular el tamaño de candidatos disponibles a un subconjunto que incluya moléculas con altas afinidades de unión a un receptor objetivo, de aquí se deriva que el método pueda arrojar compuestos “éxitos” con altas posibilidades de funcionar como nuevos fármacos activos (Oprea, 2002). En consecuencia, la implementación del uso de dinámica molecular (*DM*) en la nanotecnología computacional dirigida a las isoformas de la COX, se puede proponer una mejora en su actividad biológica empleando nanofármacos funcionalizados donde su objetivo principal sea mediar o disminuir efectos secundarios comparado con los AINEs tradicionales, así como la dependencia o la frecuencia de administración como uso terapéutico (Al-Lawati *et al.*, 2019a).

### 2.6.2 Cribado virtual de acoplamiento molecular

Son métodos ampliamente utilizados en farmacia el cual se define como un filtrado entre programas que tiene por objetivo el descubrimiento de fármacos utilizando diferentes criterios como las reglas de *Lipinski*, similitud entre fármacos, propiedades fisicoquímicas, coeficiente etanol/agua (*logP*), etc (Böhm & Schneider, 2002).

Dicho filtrado nos da como resultado tres grupos calibración, éxitos y prueba evaluados por acoplamiento molecular, al primer grupo se le atribuyen todos los medicamentos propuestos para el estudio, se alimenta de una colección de compuestos o base de datos y sirven como grupo de prueba, en el segundo las moléculas o compuestos utilizados para calibrar la cavidad se consideran líderes si cumplen la función de promover resultados mediante un *VS* que aplique criterios específicos de referencia, y por último los mejores candidatos que sobresalen del análisis son aquellos que obtuvieron los mejores resultados y reciben por nombre éxitos moleculares (McLean *et al.*, 2009).

En esta investigación se utilizó un *VSD* para evaluar una colección de nanocompuestos que se tiene como referencia su uso para otro tipo de blancos moleculares (Grover *et al.*, 2014; Kapetanovic, 2008; Oprea, 2002), pero que podrían inhibir a más de una enzima o proteína, específicamente a la COX-2 otorgándoles caracteres anti-inflamatorios. De los resultados obtenidos en ambos programas (*AutoDock* y *MOE*) por *VSD*, se realizó una comparación descriptiva basada entre ellos evaluados con las energías de unión y descriptores moleculares que nos permitieron realizar una estimación del *IC<sub>50</sub>* de nuestros éxitos nanomoleculares.

### 2.6.3 Descriptores moleculares

Un descriptor molecular es una propiedad estructural o fisicoquímica de una molécula o parte de una molécula (Parthasarathi & Dhawan, 2018). Estos valores son utilizados para descubrir cuantitativamente la información física y química de las moléculas. Por ejemplo el coeficiente octanol/agua (*logP*), peso, volumen, superficie hidrofóbica (*ASA*), etc (Chandrasekaran *et al.*, 2018).

# Capítulo 3

Planteamiento del Problema

Justificación

Hipótesis

Objetivo General

Objetivos Particulares

### 3.1 Planteamiento del problema

Los AINEs tradicionales son los fármacos más prescritos a nivel mundial debido a su acción y efecto analgésico, estos son empleados para el dolor reumático, la migraña, enfermedades inflamatorias y degenerativas. (Rosas *et al.*, 2018).

Sin embargo, según el tipo de paciente, dosis y tiempo de exposición, el uso constante de estos fármacos produce una disminución en su eficacia, y promueve el aumento en los efectos secundarios tales como: náuseas, vómitos (Valsecia, 2010), dispepsia (Al-Lawati *et al.*, 2019), irritación de la mucosa gástrica con erosión (Mennini *et al.*, 2014), ulceración (Shumilov *et al.*, 2010), hemorragia digestiva (Vega *et al.*, 2013), urticaria, lesiones de piel (Al-Lawati *et al.*, 2019), angioedema, hipoprotrombinemia, hepatotoxicidad, entre otros (Vega *et al.*, 2013). Además, el dolor es la causa más frecuente para que un paciente busque atención médica, por lo que a raíz de esto que se produce una gran necesidad de implementar nuevas tecnologías como la nanomedicina (Al-Lawati *et al.*, 2019; Bunker & Róg, 2020; López, 2017; Moradkhani *et al.*, 2018; Morales, 2017; Patra *et al.*, 2018) y el uso de nanofármacos funcionalizados para la disminución de los efectos indeseados y el aumento en la eficacia comparada a la que presentan los AINEs tradicionales (Al-Lawati *et al.*, 2019; Bunker & Róg, 2020; López, 2017).

### 3.2 Justificación

Debido a los diversos efectos adversos causados por el uso de los AINEs tradicionales, es fundamental evaluar nuevos compuestos que puedan ayudar a reducir o eliminar estos padecimientos mediante la inhibición de la COX evitando su acción catalítica en la síntesis de las prostaglandinas y el decremento de los niveles de inflamación en los individuos. Es importante considerar el uso de nanofármacos funcionalizados como una alternativa a la terapia con AINEs tradicionales, dado que podrían mostrar efectos de disminución en la dosis de concentración administrada y al mismo tiempo aumentando su acción biológica y selectiva. En este estudio se planteó simular las diferentes interacciones en el sitio de inhibición de las ciclooxygenasas que podían presentar x, y o z compuestos bioactivos, considerando la posibilidad de que tuviesen un comportamiento multi-selectivo. El acercamiento a dicho problema se realizó mediante herramientas de nanobioquímica computacional como el método de acoplamiento molecular.

### 3.3 Hipótesis

Los nanofármacos funcionalizados presentarán una mayor selectividad y reactividad hacia las enzimas catalíticas en comparación a los AINEs tradicionales que actúan bloqueando la ciclooxigenasa, evitando así la conversión del ácido araquidónico a eicosanoides y la síntesis de prostaglandinas, causantes principales de los efectos inflamatorio en los individuos.

### 3.4 Objetivo General

Evaluar el potencial de inhibición y la selectividad de nanofármacos funcionalizados como Loxorribina, UC-1v150, Doxorubicina y Resiquimod en las dianas terapéuticas de COXs para lograr disminuir los efectos adversos y potencializar la acción terapéutica en comparación a los AINEs tradicionales.

### 3.5 Objetivos Particulares

- I. Preparar y optimizar la estructura de las dianas blanco receptoras de COX.
- II. Seleccionar una base de datos de compuestos de AINEs tradicionales (grupo de calibración) con selectividad específica hacia COX-1 o COX-2.
- III. Proponer un grupo de nanofármacos funcionalizados (grupo prueba) que presenten actividad antiinflamatoria.
- IV. Preparar y optimizar la estructura de las dianas y los compuestos propuestos (grupo de calibración y grupo prueba).
- V. Realizar un *VSD* por ligando flexible – receptor rígido, de los compuestos de calibración y prueba sobre las enzimas de COX utilizando los programas *MOE* y *AutoDock*.
- VI. Realizar un *VSD* por ligando flexible – receptor flexible, de los compuestos de calibración y prueba sobre las enzimas de COX utilizando los programas *MOE* y *AutoDock*.
- VII. Evaluar los mejores éxitos (nanofármacos) de aquellas estructuras que presenten mejor actividad antiinflamatoria comparada con la de los AINEs tradicionales, por energías de unión y descriptores moleculares.

# Capítulo 4

## Metodología

Elección de dianas blancos y generación de las bases de datos

Preparación de las dianas blanco y de los ligantes de estudios  
(grupos de calibración y prueba)

Calibración del cribado virtual de acoplamientos moleculares  
(*VSD*)

Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor rígido en  
*MOE* y *AutoDock*

Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor flexible en  
*MOE* y *AutoDock*

Obtención de descriptores moleculares de los ligantes de los  
grupos de calibración y prueba

## 4.1 Elección de dianas blancas y generación de las bases de datos

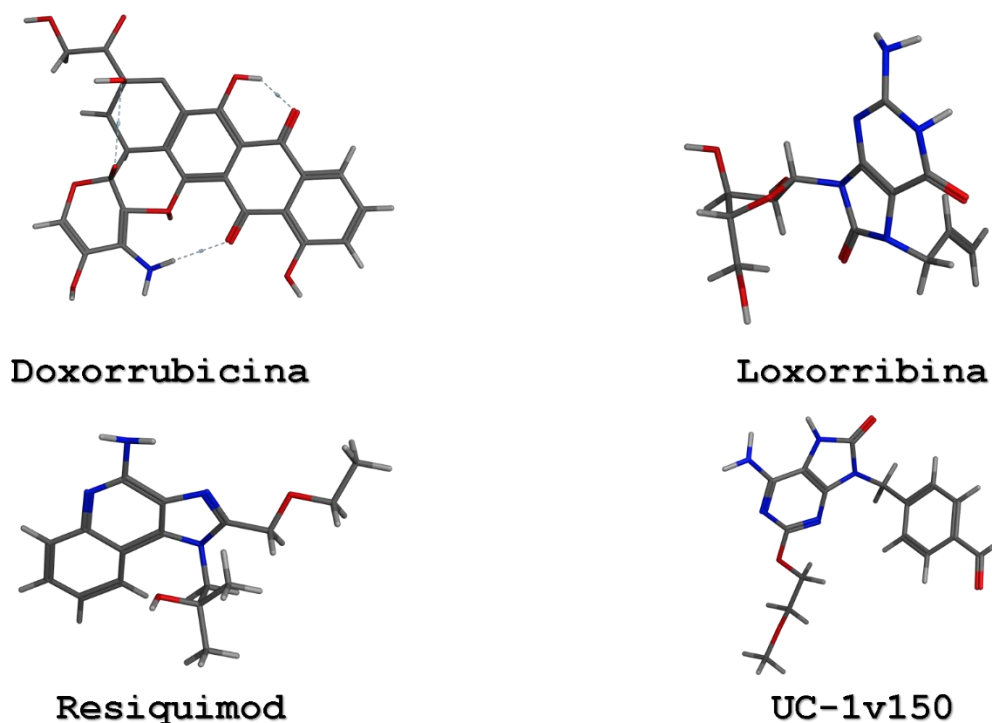
Se realizó una búsqueda bibliográfica de las dianas blanco y se trabajó con las estructuras reportadas por los autores (Orlando & Malkowski, 2016). Las dianas fueron obtenidas directamente de la página de *Protein Data Bank (PDB)* (con los ID: **3N8Y** y **5IKR** para COX-1 y COX-2, respectivamente). Estas estructuras en particular cuentan con un ligando co-cristalizado (Diclofenaco y Ácido Mefenámico para **3N8Y** y **5IKR**, respectivamente).

Se seleccionó un total de **18** compuestos de AINEs tradicionales para la construcción del grupo de calibración del modelo inicial (la selección fue de acuerdo a su selectividad en COX-1 o COX-2) (ver Tabla 2). Las estructuras de la base de datos fueron obtenidas y descargadas directamente de la librería de *PubChem*.

**Tabla 2.** AINEs tradicionales (grupo de calibración) de acuerdo a su selectividad reportada (*Rosas et al.*, 2018).

| COX-1         | No selectivo | COX-2       |
|---------------|--------------|-------------|
| AAS           | Ibuprofeno   | Celecoxib   |
| Diclofenaco   | Ketorolaco   | Eterocoxib  |
| Flurbiprofeno | Meloxicam    | Lumiracoxib |
| Indometacina  | Naproxeno    | Parecoxib   |
| Ketoprofeno   | Piroxicam    | Rofecoxib   |
| Paracetamol   | Sulindac     | Valdecoxib  |

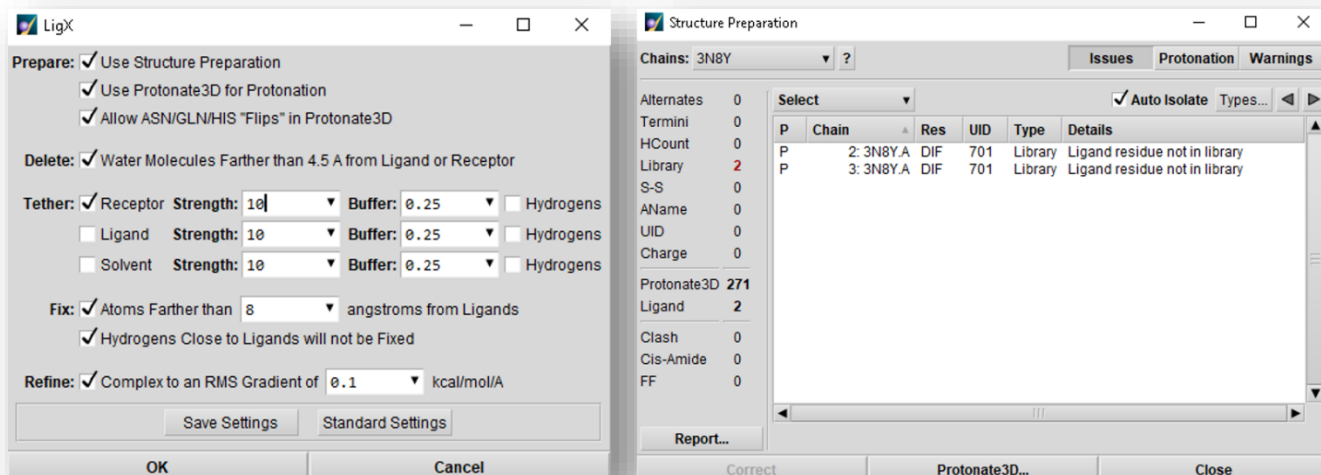
Para la base de datos de los nanofármacos funcionalizados (grupo prueba) se realizó una búsqueda bibliográfica basada en que estos compuestos ya se utilizan en inmunoterapia clínica. Con el objetivo de obtener aquellos compuestos que puedan funcionar como una alternativa al uso de AINEs tradicionales y presenten propiedades multi-selectivas y que a su vez estos reduzcan o minimicen los efectos adversos ocasionados por el uso de anti-inflamatorios comunes (ver Figura 5).



**Figura 5.** Nanofármacos funcionalizados (grupo prueba). utilizados en este estudio (Ma *et al.*, 2017; Van Herck & De Geest, 2020).

## 4.2 Preparación de las dianas blanco y de los ligantes de estudios (grupo de calibración y prueba)

Tanto las dianas terapéuticas como los compuestos (grupos de calibración y prueba) fueron preparados para su posterior análisis y estudio. Para la optimización de las COX se utilizó el programa *MOE* usando la herramienta *LigX* con los criterios por defecto como se observa en la Figura 6, la cual, presenta el uso automático del análisis y arreglo estructural, protonación, solvatación, análisis de carga total, minimización y equilibración de cargas. Se realizó una minimización utilizando el campo de fuerza *PFROSST* (consta de una parametrización para proteínas, ácidos nucleicos y moléculas pequeñas con *AMBERff10* para macromoléculas, *parm-Frosst* para moléculas pequeñas (*MOE*, 2013)). Así como, el uso de la herramienta *Structure Preparation* para evaluar si existían errores de cargas moleculares (ver Figura 6).



**Figura 6.** Herramienta *LigX* y *Structure Preparation* (MOE).

Para la preparación y optimización de los grupos de calibración y prueba se utilizó el programa Gaussian 16, con el objetivo de poder obtener los descriptores cuánticos y moleculares de cada estructura de cada compuesto.

Todas las estructuras fueron optimizadas utilizando el método de *Hartree-Fock* y la base *3-21G* y se corroboró que todas estas estructuras se encontraban en el mínimo global ya que todas sus frecuencias vibracionales fueron positivas.

Los resultados de las estructuras optimizadas sirvieron para calcular los descriptores moleculares que fueron utilizados para evaluar los éxitos computacionales resultantes de la investigación.

Para la calibración de las dianas y el análisis del sitio de inhibición, se revisaron los sitios clave de ambas COX (*Tyr385* y *Ser530*). La posición del aminoácido (a.a) *Try385* representa junto con el grupo hemo, el centro catalítico de COX (Furse *et al.*, 2006), y en el aminoácido *Ser530* se encuentra el sitio de acetilación impidiendo la síntesis de ácido araquidónico. También se revisó que la cavidad contara con el resto de a.a reportados en la literatura (*Ile*, *Val*, *His*, *Phe*, *Gin*, *Arg*, etc.) los cuales se pueden observar en la Figura 4. Una vez localizado el bolsillo de inhibición en las dianas, se realizaron los acoplamientos correspondientes a los AINEs selectivos y no selectivos para cada COX (grupo de calibración) obteniendo la calibración en ambas dianas.

Este proceso se llevó a cabo en ambos programas tanto en *MOE* como en *AutoDock* dado que se buscó obtener una evaluación completa de los resultados ya que constan de metodologías diferentes para la parametrización del campo (Campo de Fuerza y Algoritmos Genéticos) (ver Figura 1S y 2S, en el Anexo).

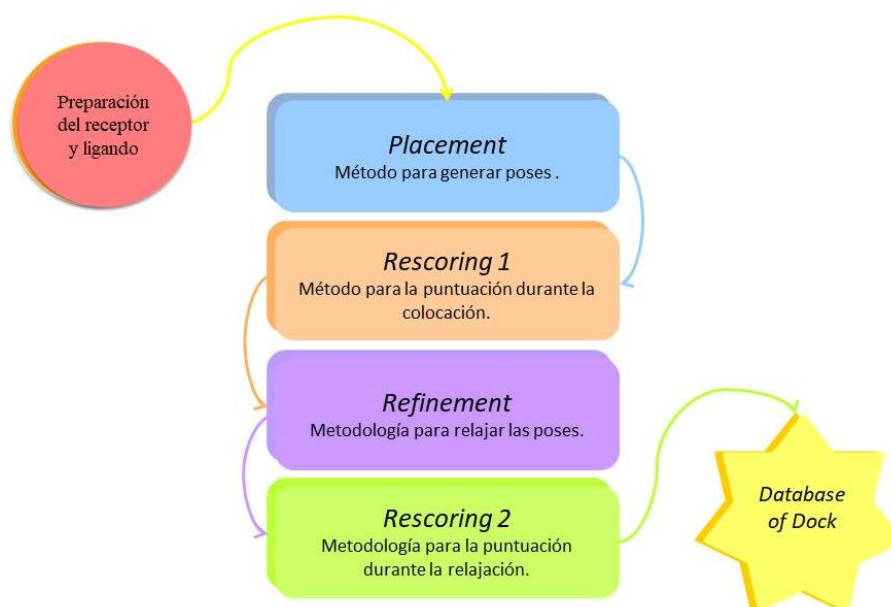


### 4.3 Calibración del cribado virtual en acoplamientos moleculares (VSD)

En la calibración del *VSD* se realizó una evaluación por criterios como se observa en la Figura 2, es decir, se tomó en cuenta su tamaño, selectividad, reactividad, se revisó que se cumplieran las reglas de *Lipinski*, dando como resultado a nuestro grupo de nanofármacos (líderes) para poder encontrar nuestros éxitos. Una vez obtenidos los compuestos claves comparamos los resultados de ambos programas y observamos las diferencias y similitudes en sus energías, así como, la evaluación de sus descriptores moleculares de estos compuestos.

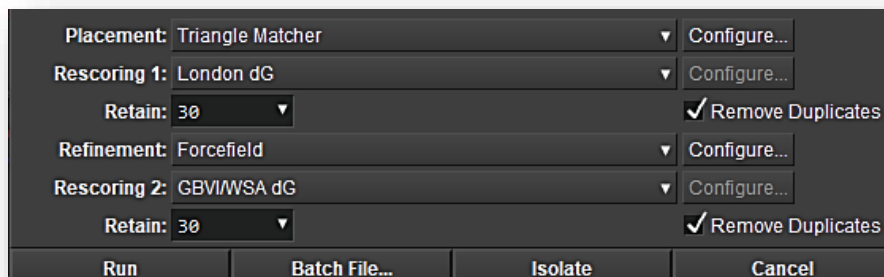
### 4.4 Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor rígido en (MOE) y *AutoDock*

Para la generación de los acoplamientos moleculares con *MOE* se utilizó la herramienta *Dock* ubicada en el apartado “*Calcular*” de la pantalla principal. Este *set* de herramientas contiene una serie de pasos con diferentes etapas para la generación de los acoplamientos moleculares, mismos que se describen en la Figura 7.



**Figura 7.** Metodología del acoplamiento molecular en *MOE*, que se describe en el apartado de “*calcular*”.

En cada paso y acoplamiento molecular se seleccionó la metodología. *Placement: Triangle Matcher, Rescoring 1: London dG, Refinement: Forcefield y Rescoring: GBVI/WSA dG* con un *Retain* de 30 (ver Figura 8).



**Figura 8.** Parámetros del acoplamiento molecular obtenido en *MOE*.

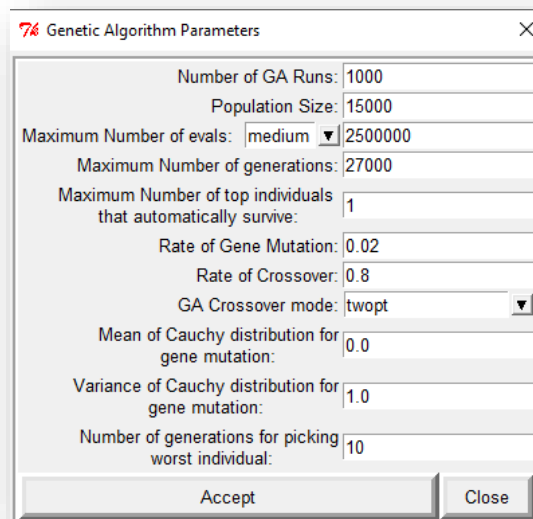
Para la preparación del acoplamiento molecular en *AutoDock* se siguió la metodología de generación de algoritmos genéticos “*red*” especificando los elementos con lo que puede interactuar dentro del sistema (A, C, HD, OA, S, I, etc.), las características del ligante fueron alimentadas de acuerdo a sus criterios de torción en grados de libertad y de aromaticidad definida al 7.5, las coordenadas del bolsillo integradas para COX-1 fueron  $x=29.548$   $y=-48.29$   $z=-1.613$ , así como, las dimensiones ocupadas del tamaño de la *red* fue  $x=46$   $y=48$   $z=36$  para todos los sistemas, mientras que para COX-2 las coordenadas del bolsillo utilizada fueron  $x=38.820$   $y=0.960$   $z=59.515$  y sus dimensiones de la *red* correspondientes fueron de  $x=44$ ,  $y=40$ ,  $z=40$ . Los sistemas se mantuvieron con un espaciamiento de puntos en la *red* de 0.375; los resultados de la programación de preparación de los ligantes y las dianas blanco de COXs se guardaron con la terminación \*.gpf.

Una vez obteniendo el archivo \*.gpf se usó la herramienta *AutoGrid* con el comando:

```
% autogrid4 -p macro.gpf -l recep.glg
```

Para obtener los mapas de cuadrícula de cada átomo incluido en cada paquete molecular, se preparó el archivo correspondiente al acoplamiento molecular con terminación \*.dpf. En el apartado se especificó al ligante (AINEs o nanofármacos) y al receptor (COXs), el parámetro de cálculo

iterativo fue evaluado por el método de *Lamarkiano* y por *Genetic Algorithm*. Ver referencia en la Figura 9.



**Figura 9.** Parámetros de generación interactiva en *AutoDock* en la herramienta de *AutoGrid*, apartado *Genetic Algorithm Parameters*.

Posterior al paso de generación interactiva, se utilizó el comando:

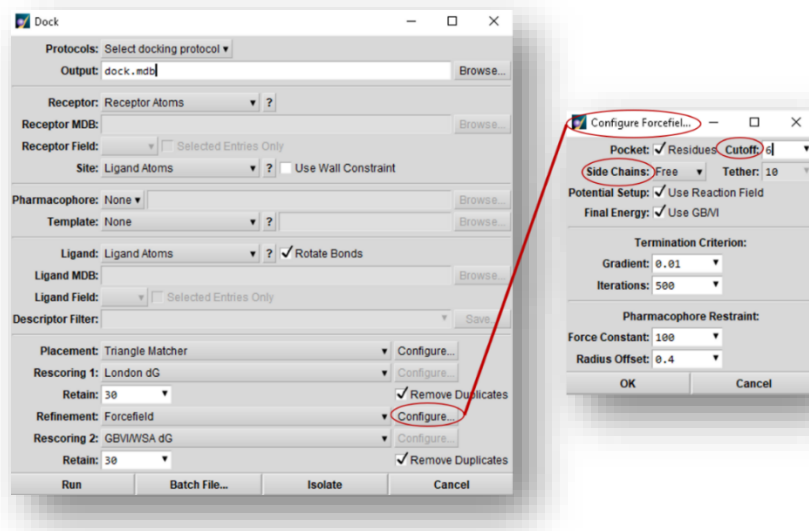
```
% AutoDock4 -p lig.dpf -l lig.dlg
```

Orden que se utilizó en todos los acoplamientos moleculares de los grupos de calibración y prueba en ambas ciclooxygenasas.

## 4.5 Acoplamiento molecular ligando flexible – receptor flexible en MOE y AutoDock

Para cada acoplamiento molecular en MOE se utilizó la herramienta *Dock* ubicada en el apartado “*Compute*” de la pantalla principal. El apartado *Dock* contiene una serie de pasos con diferentes métodos cada uno.

La metodología seleccionada fue: *Placement: Triangle Matcher*, *Rescoring 1: London dG*, *Refinement: Forcefield* y *Rescoring 2: GBVI/WSA dG*, con un *Retain* de 30. Como se observa es la misma metodología, sin embargo, en *Rescoring 2* se configuró en *side Chains* de rígidos a flexibles con un *Cut-off* de 6 Å, otorgándole así grados de libertad a los aminoácidos clave de la cavidad (ver Figura 10).



**Figura 10.** Configuración para acoplamiento molecular flexible en MOE.

En *AutoDock*, se seleccionaron los aminoácidos reactivos de los bolsillos de las cavidades correspondientes (*Arg120*, *Try355*, *Try385*, *Glu524* y *Ser530*) se marcaron en el apartado de “*Flexible Residues*” para poder otorgar grados de libertad de rotabilidad a esos a.a. de reactividad creando así el archivo adicional con terminación \*.*pdbqt*.

Se ingresó la información de las macromoléculas en el apartado “*Grid*” de la pantalla principal especificando los elementos con lo que puede interactuar dentro del sistema (A, C, HD, OA, S, I, etc.), las características del ligante (de torsión y el criterio de aromaticidad), las coordenadas del bolsillo ingresadas para COX-1 fueron  $x=29.548$   $y=-48.29$   $z=-1.613$ , así como sus dimensiones

(x=46 y=48 z=36), mientras que para COX-2 las coordenadas utilizada fueron x=38.820 y=0.960 z=59.515 y sus dimensiones correspondientes (x=44, y=40, z=40). Ambas con un espaciamiento de 0.375 para obtener el archivo con terminación **\*.gpf**

Una vez obteniendo el archivo **\*.gpf** usamos *AutoGrid* con el comando:

```
% autogrid4 -p macro.gpf [-l recep.glg]
```

Para obtener los mapas de cuadrícula de cada átomo y agilizar el acoplamiento molecular.

Una vez conseguidos los mapas de cuadrícula se preparó el archivo con terminación **\*.dpf**. En el apartado acoplamiento molecular de la pantalla principal se especificó al receptor (tanto la parte rígida como la flexible) y al ligante con sus respectivos grados de libertad. Posteriormente, se seleccionó el método de *Lamarkiano* por *Genetic Algorithm*.

Se utilizó el comando:

```
% AutoDock4 -p lig.dpf -l lig.dlg
```

Estos criterios, se manejaron para todos los sistemas y sus respectivos acoplamientos moleculares.

## **4.6 Obtención de descriptores moleculares de los ligantes de los grupos de calibración y prueba**

Se ocupó la herramienta de análisis *QuaSAR* con el programa *MOE* (ver Figura 11), se revisó que estos compuestos a su vez cumplieran con las reglas de *Lipinski*; estas reglas permiten evaluar cualitativamente la biodisponibilidad y toxicidad de un compuesto químico para cumplir alguna determinada función farmacológica o actividad biológica (Delgado *et al.*, 2021).

Se utilizó una prueba estadística denominada *ZSCORE* para darle mayor validez al modelo de predicción de descriptores. Algunos de los descriptores seleccionados para este estudio fueron el *Weight*, *chi0*, *chi1*, *ASA\_H*, *SlogP*, etc. Con el objetivo de obtener un valor de  $R^2$  arriba de 0.99 lo cual indicaría una alta fiabilidad de nuestro modelo.

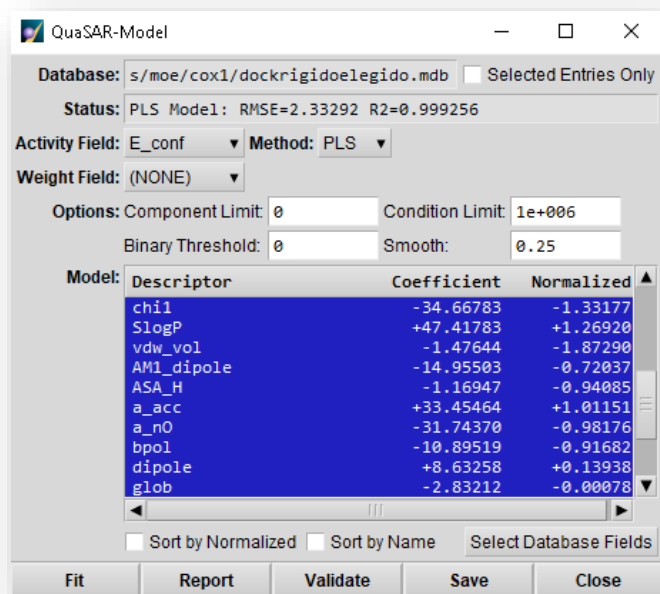


Figura 11. Modelo *QuaSAR* de descriptores moleculares con  $R^2=0.99$

# Capítulo 5

# Resultados y

# Discusión

Preparación de dianas y ligantes con *MOE* y *AutoDock* en COX-1

Resultados de la preparación de dianas y ligantes con *MOE* y *AutoDock*  
en COX-2

*VSD* con *MOE* y *AutoDock* por  $M_R - L_F$  y  $M_F - L_F$  para COX-1

*VSD* con *MOE* y *AutoDock* por  $M_R - L_F$  y  $M_F - L_F$  para COX-2

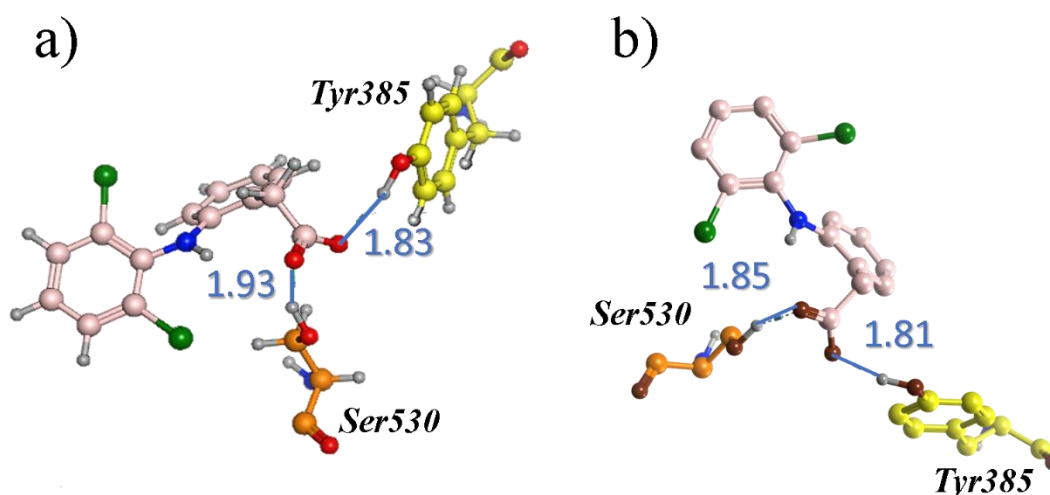
*VSD* con *MOE* y *AutoDock* por  $M_R - L_F$  y  $M_F - L_F$  para AINEs no  
selectivos

*VSD* con *MOE* y *AutoDock* por  $M_R - L_F$  y  $M_F - L_F$  para nanofármacos

Estimación  $IC_{50}$  en base a los descriptores calculados

## 5.1 Preparación de dianas y ligantes con *MOE* y *AutoDock* en COX-1

A partir de la enzima PDB ID: **3N8Y** con el ligando co-cristalizado (diclofenaco) se obtuvo la orientación del bolsillo de inhibición de COX-1. Como una primera optimización de referencia se realizó un acoplamiento molecular en *MOE* y se obtuvo un conformero de diclofenaco con valor de *RMSD*=0.39 y una energía de unión= -68.21kcal/mol. Como se puede observar en la Figura 12a, el ligando (Diclofenaco) presenta interacciones de tipo puentes de hidrógeno (PH) con sus distancias correspondientes a 1.83 y 1.93 Å, donde el a.a de *Tyr385* (color amarillo) y la *Ser530* (en color naranja) son las especies donadoras de protón hacia el ligante.



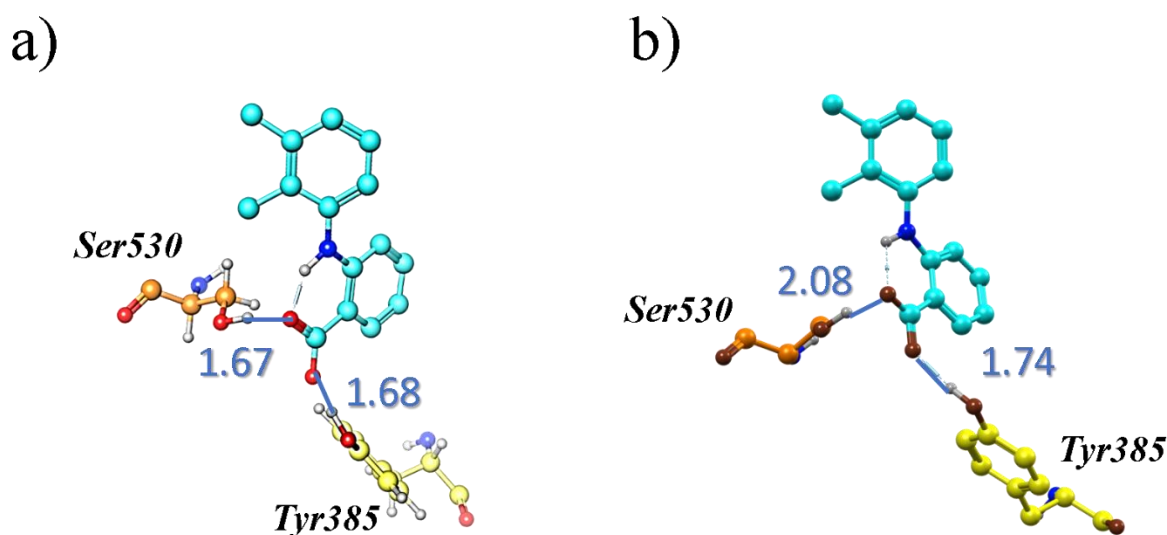
**Figura 12.** Interacciones entre el Diclofenaco y la COX-1 (*Arg120*, *Tyr385* y *Ser530*) en (a) *MOE* y (b) *AutoDock*, unidad de distancia en Armstrong (Å).

De manera análoga a los resultados obtenidos en *MOE*, en *AutoDock* y con la intención de generar el análisis por Cribado Virtual en las AINEs tradicionales, se realizó el acoplamiento molecular en *AutoDock* donde se obtuvo un conformero con una energía de unión= -8.61 kcal/mol, además de presentar las mismas interacciones con *Tyr385* (color amarillo) y *Ser530* (color naranja), con distancias de enlace de 1.81 y 1.85 Å respectivamente, similares a las reportadas con *MOE* (ver Figura 12b). Como se puede observar en la Figura 12, el ligando (Diclofenaco) presenta interacciones de tipo puentes de hidrógeno (PH), con el a.a. de *Tyr385* y la *Ser530*. En ambos casos, el ligante interactúa con los sitios clave de la proteína según lo reportado en la literatura (Salih & Chem, 2017).



## 5.2 Preparación de dianas y ligantes con *MOE* y *AutoDock* en COX-2

A partir de la enzima **5IKR** obtenida en PDB, la cual cuenta con el ligante co-cristalizado de Ácido Mefenámico, el cual es un AINE no selectivo, en el programa *MOE* se localizó la ubicación del bolsillo de inhibición de COX-2, y se realizó la primera optimización de referencia el acoplamiento molecular obteniendo un conformero cuyo *RMSD*= 0.23 y una energía de unión= -89.95 kcal/mol. Como se observa en la Figura 13a, el ligando tiene interacciones tipo PH con sus distancias correspondientes a 1.68 y 1.67 Å, donde el a.a. *Tyr385* (color amarillo) y la *Ser530* (color naranja) son los aminoácidos donadores hacia el ligante (Salih & Chem, 2017).



**Figura 13.** Interacciones entre el Ácido Mefenámico y la COX-2 (*Arg120*, *Tyr385* y *Ser530*) en (a) *MOE* y (b) *AutoDock*, unidad de distancia en Armstrong (Å).

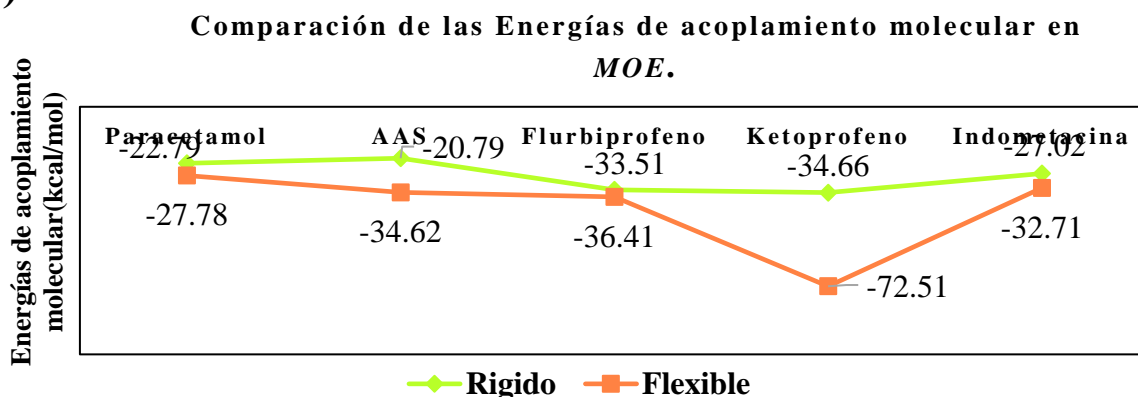
En esta ocasión, en *AutoDock* se llevó a cabo un acoplamiento molecular donde el conformero mostró la pose más óptima para nuestro análisis, obteniendo una energía de unión= -8.05 kcal/mol. Se observó también interacciones PH con los a.a *Tyr385* (color amarillo) y *Ser530* (color naranja), con distancias reportadas de 1.74 y 2.08 Å respectivamente, como se observa en la Figura 13b.

Una vez realizados los modelos de referencia del Diclofenaco con COX-1 y del Ácido Mefenámico para la COX-2 se realizaron los respectivos acoplamientos moleculares para *MOE* y *AutoDock* de todos los grupos de calibración y prueba en sus respectivas metodologías de ligandos rígidos y flexibles en las dianas moleculares.

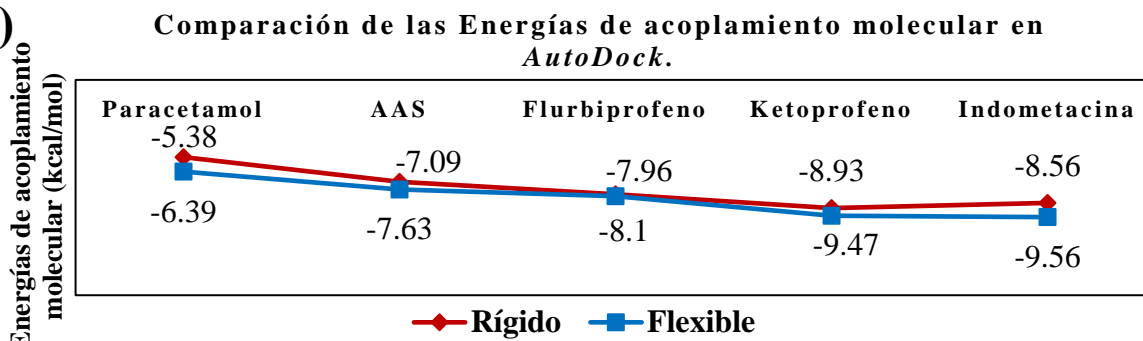
### 5.3 VSD con MOE y AutoDock por M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub> y M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub> para COX-1

Para la calibración de la cavidad catalítica en COX-1, se probaron fármacos selectivos a esta diana y se realizaron acoplamientos rígidos y flexibles (aminoácidos en la macromolécula tanto en estado rígido (M<sub>R</sub>) y flexible (M<sub>F</sub>), respectivamente). Si observamos, en ambos programas, se denota una disminución en las energías de acoplamiento molecular cuando utilizamos la macromolécula con ligandos flexibles (M<sub>F</sub>) y los ligandos flexibles (L<sub>F</sub>), esto puede deberse a que en el acoplamiento molecular flexible los ligandos presentan mayores grados de libertad permitiendo que el saco se muestre transigente y disponible para la incorporación de los AINEs de estudio. Por ejemplo, con MOE, ver Figura 14a, para el caso de Ketoprofeno en el acoplamiento molecular M<sub>R</sub> se encontró una energía de -34.66 kcal/mol, pero cuando el sistema se reproduce con M<sub>F</sub>, la energía baja a -72.51 kcal/mol, mostrando un  $\Delta E = -37.85$  kcal/mol, para las demás moléculas el promedio es de  $\Delta E = -11.28$  kcal/mol en este caso se aprecia de igual manera que las distancias se reducen en las interacciones de enlace con los sitios activos en nuestra diana molecular, el criterio de selectividad se otorgó a las energías de acoplamiento, puesto que son resultado de todas las contribuciones del sistema en ambos programas.

a)

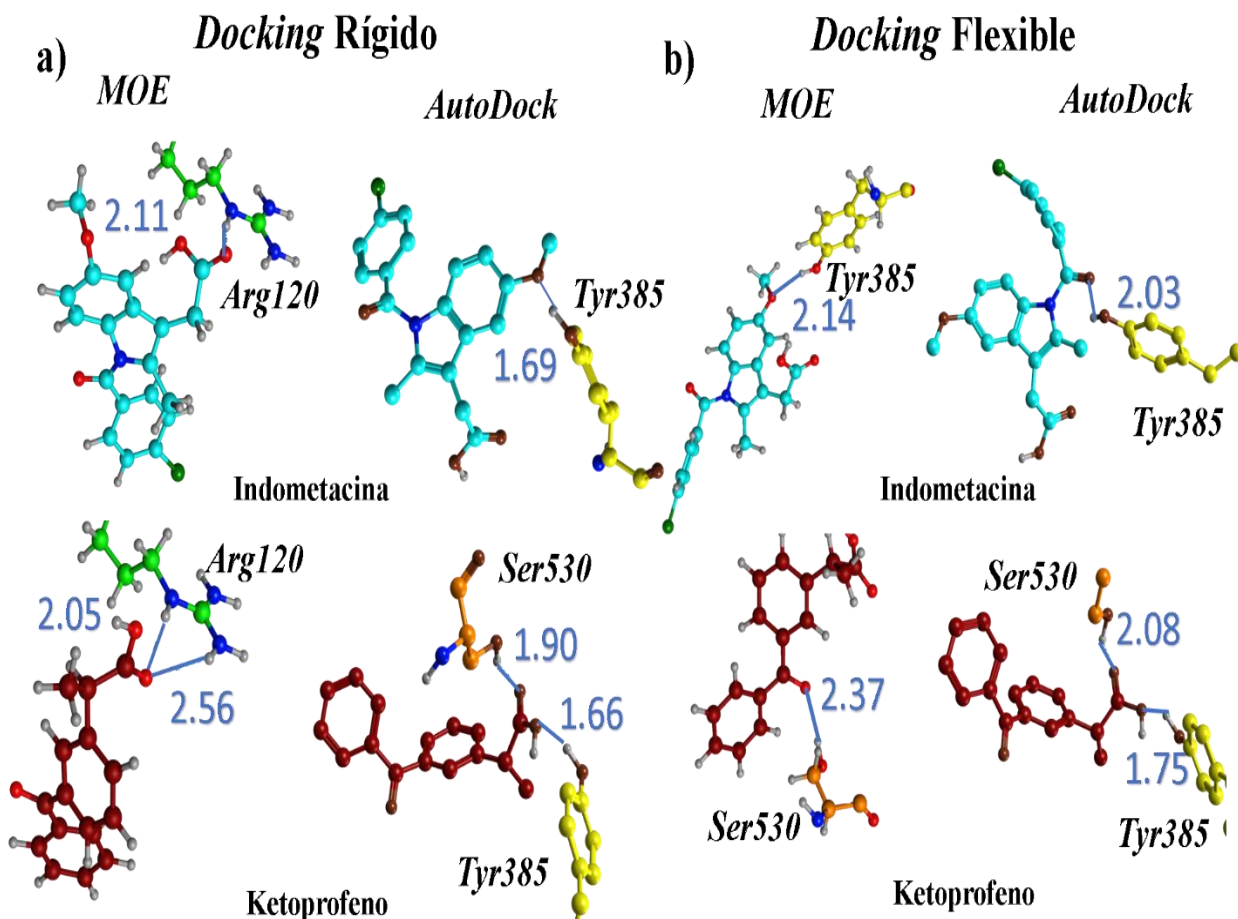


b)



**Figura 14.** Comparación de energías de unión de AINEs y COX-1 calculadas en (a) MOE y (b) AutoDock.

En ambas gráficas de la Figura 14, se presenta el mismo comportamiento de disminución de energía, a excepción del AINE de Indometacina, la cual, connota que la energía posee un  $\Delta E_{MOE} = -5.69$  kcal/mol entre las estructuras comparativas se reporta una  $\Delta E_{AutoDock} = -1.00$  kcal/mol entre la misma especie (ver Figura 14b), también se puede apreciar en la Figura 15a, que al analizar las interacciones en *MOE* por **MR**, no se encuentra unido con algún sitio activo (como son *Tyr385* o *Ser530*), por lo que ejerce una función como “Bloqueador” debido a que cierra el bolsillo de la cavidad interactuando con *Arg120* lo que indica un comportamiento hidrofóbico. Mientras que en el acoplamiento molecular con **MF**, si se encontró esta molécula unida con el aminoácido de *Tyr385* del sitio catalítico (color amarillo) por lo que se encuentra en una conformación más relajada; en este caso la energía pasa de estar de  $-27.02$  a  $-32.71$  kcal/mol. Para el caso de estudio con *AutoDock* (Figura 15b), desde el acoplamiento molecular entre **MF-LF** se encuentra enlazado nuevamente a *Tyr385*, lo que explica su afinidad selectiva hacia la COX-1, solo que en este caso en particular la distancia de enlace entre el Ligante y la *Tyr385*, aumenta su distancia a  $2.03$  Å, ocasionando una menor energía de unión.



**Figura15.** Comparación de las interacciones de Indometacina y Ketoprofeno en *MOE* y *AutoDock* por (a) acoplamiento molecular rígido y (b) acoplamiento molecular flexible, distancia de enlace en color azul en Armstrong (Å).

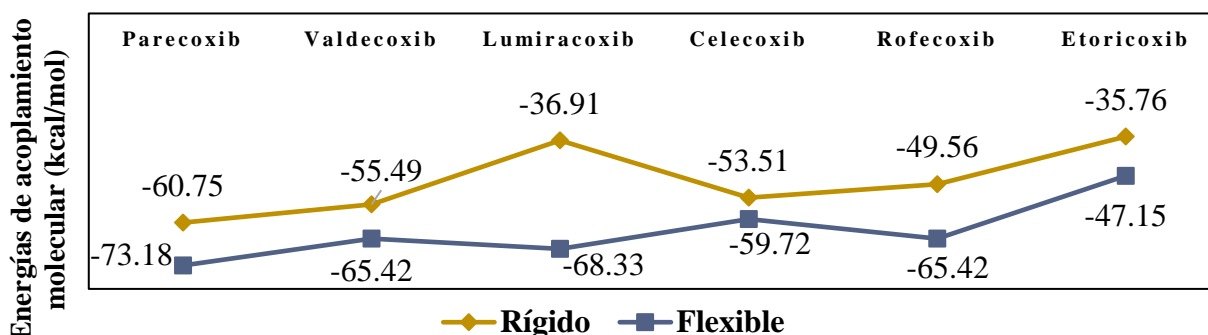
El análisis del AINE tradicional de ketoprofeno que fue uno de los más afines a la COX-1, en *MOE* mostró un comportamiento semejante al de la Indometacina, enlazándose con el aminoácido de *Arg120* (color verde) en COX-1, como se aprecia en la Figura 15a. Sin embargo, cuando se le aplican grados de libertad a los ligandos de la macromolécula ( $M_F$ ) el ketoprofeno se enlaza con *Ser530* (color naranja). Lo que mejora circunstancialmente esta unión, es que este es el sitio clave para la inhibición de ácido araquidónico, por lo que su energía disminuye notablemente pasando de -34.66 a -72.51 kcal/mol, de  $M_R$  a  $M_F$ , respectivamente. En la simulación en *AutoDock*, ver Figura 15b, se presentó una conformación del AINE tradicional de forma tal que, interaccionaba tanto con los dos aminoácidos de *Tyr385* y *Ser530*. Como resultado ocurre una disminución en su energía de inhibición, esto puede deberse a las cortas distancias de enlace, en el caso de  $M_F$  - $L_F$  aumentan con un delta de distancia de 0.18 y 0.09 Å para *Tyr385* y *Ser530* respectivamente, exhibiendo un comportamiento de afinidad hacia esta diana molecular.

#### 5.4 VSD con *MOE* y *AutoDock* por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para COX-2

Como en el caso anterior, en la calibración del bolsillo en COX-2 se eligieron y probaron AINEs selectivos hacia esta diana terapéutica, por lo que para cada fármaco se probó mediante acoplamiento molecular rígido y flexible dando como resultado la obtención de las energías de unión. Si observamos la Figura 16, en ambos programas la energía disminuye al utilizar  $M_F$  - $L_F$  con un  $\Delta E_{\text{promedio}} = -26.67$  y  $-0.92$  kcal/mol en *MOE* y *AutoDock*, respectivamente.

El incremento en las interacciones con los sitios de unión puede deberse a los grupos funcionales pertenecientes al grupo “Coxib”, (por ejemplo: el grupo amida, alcohol, sulfonamida y fosfato) (ver Figura 17) incrementando la susceptibilidad de formar enlaces con los sitios clave de la diana terapéutica. Aunado al aumento en el tamaño de la cavidad, los conformeros encuentran posiciones más estables al momento de inhibir a la COX-2, lo que produce una disminución en las energías de acoplamiento molecular.

a) Comparación de las Energías de acoplamiento molecular en *MOE*



b)

Comparación de las Energías de acoplamiento molecular en *AutoDock*

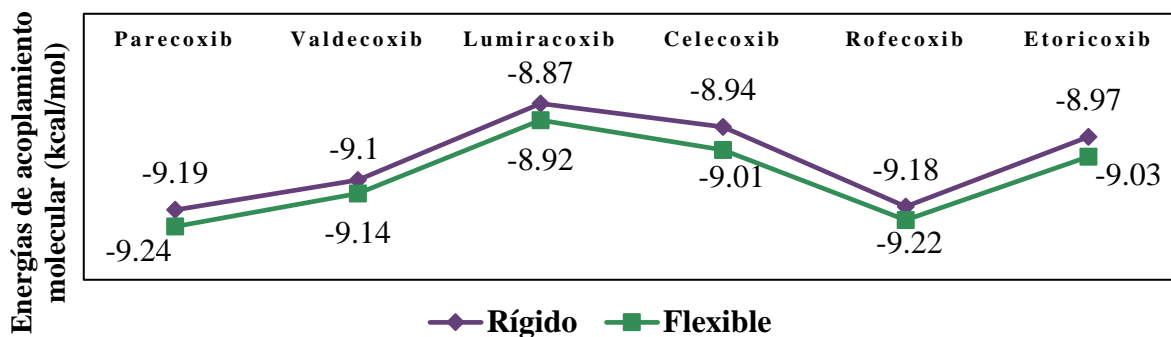


Figura 16. Comparación de energías de unión de AINEs y COX-2 en (a) *MOE* y (b) *AutoDock*.

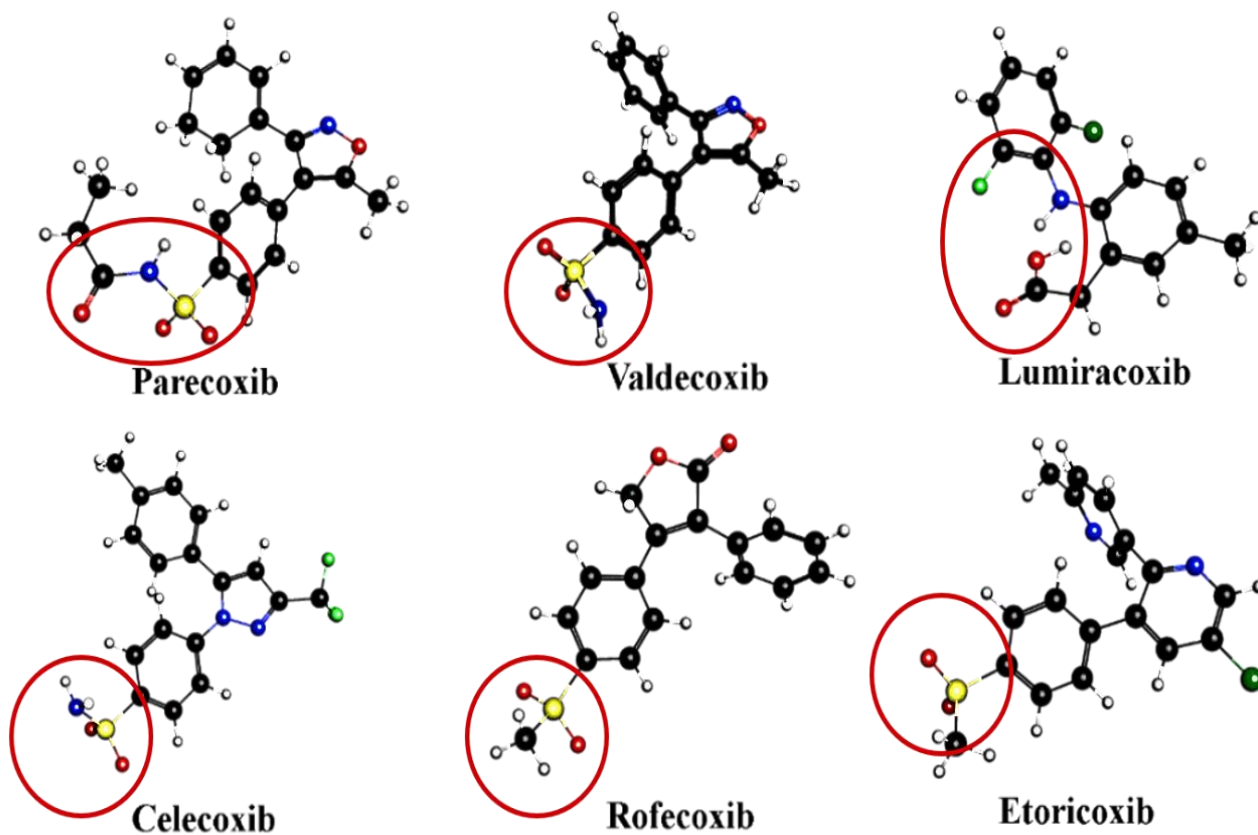
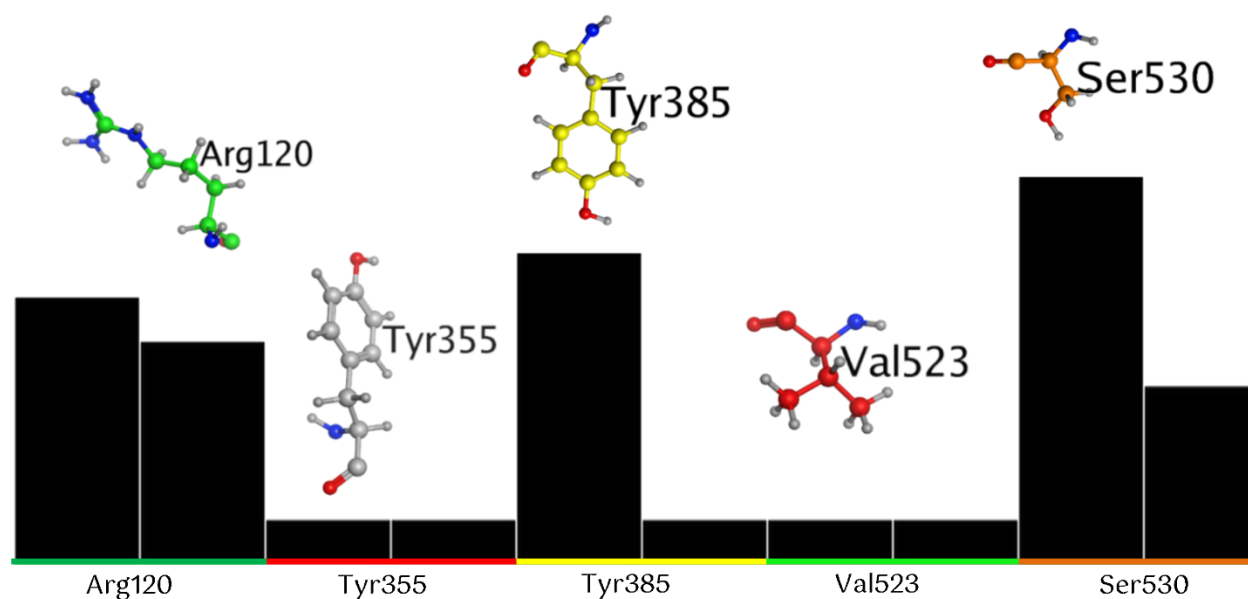


Figura 17. AINEs pertenecientes al grupo “coxib” señalando los grupos funcionales que suelen enlazarse con los a.a clave de la cavidad de inhibición en COX-2.

Además, la selectividad de las AINEs hacia COX-2 aumenta la energía de acoplamiento molecular a comparación de los fármacos selectivos a COX-1 dado que poseen un rango de energía que va desde -35.76 a -73.18 kcal en *MOE* (ver Figura 16a) y desde -8.87 a -9.24 kcal/mol en *AutoDock*, este decaimiento en las energías de unión puede atribuirse al tamaño de la cavidad en COX-2 (ver Figura 16b), puesto que este incrementa debido a que, en la posición 523 de la secuencia estructural se encuentra el a.a valina, ocasionando que dentro del bolsillo de la cavidad, el compuesto pueda moverse con mayor libertad.

Así mismo, se puede atribuir la mejora en sus energías a la interacción con los sitios de unión dentro de la enzima, si observamos la Figura 18 notaremos la tendencia inclinada de las interacciones de las AINEs al inhibir a COX-2 por medio de la herramienta *PLIF* molecular, el cual, es un método para resumir las interacciones entre ligandos y dianas utilizando un esquema de huellas dactilares que es representativo de una base de datos de complejos proteína-ligando) (*MOE*, 2013).



**Figura 18.** *PLIF* molecular de las interacciones de los AINEs selectivos a COX-2, donde se muestran las posibles formas de interactuar con los a.a.

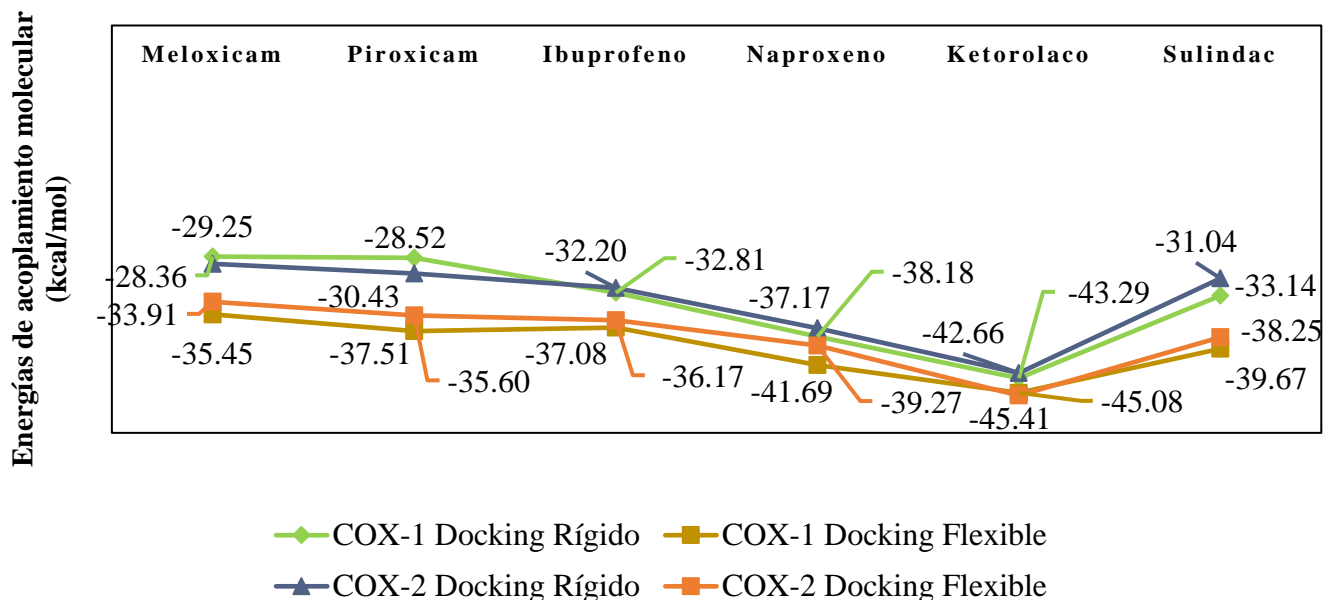
Al observar la Figura 18 se aprecia que los a.a. que suelen presentar interacción con mayor frecuencia con las AINEs son *Arg120*, *Tyr385* y *Ser530*, indicando que al interactuar con los sitios clave dentro de la cavidad se cierra la cavidad al momento de interactuar con *Arg120*.

## 5.5 VSD con MOE y AutoDock por M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub> y M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub> para AINEs no selectivos

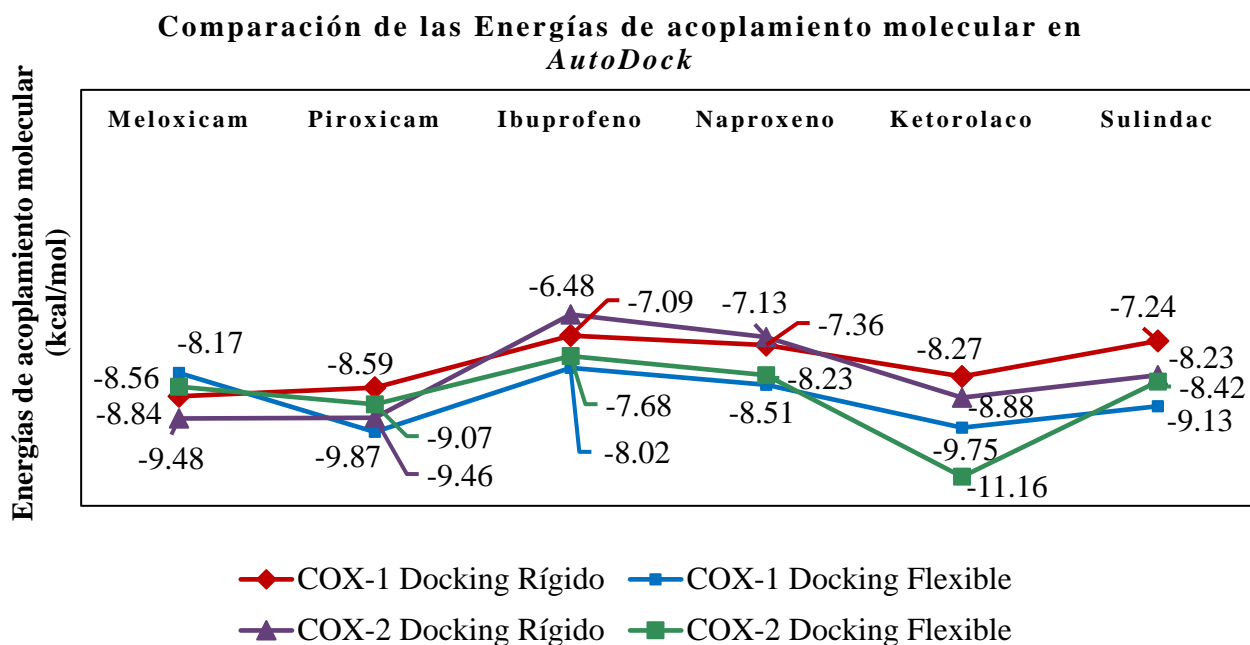
Completando el grupo de calibración se probaron AINEs no selectivos en las dianas. Por lo que, se realizaron ocho acoplamiento moleculares en total para esta categoría, para cada diana se aplicaron las metodologías de acoplamiento molecular rígido y flexible. Para el caso de COX-1 los fármacos arrojaron un  $\Delta E_{\text{promedio}} = -5.38$  y  $-1.01$  kcal/mol en MOE y AutoDock respectivamente.

Al observar la Figura 19a notamos que la mayoría de AINEs no selectivos son más afines hacia COX-1, no obstante, la diferencia de energías es mínima. En MOE el  $\Delta E_{\text{M}_R\text{-L}_F} = -0.55$  kcal/mol y  $\Delta E_{\text{M}_F\text{-L}_F} = -1.42$  kcal/mol, y en AutoDock  $\Delta E_{\text{M}_R\text{-L}_F} = -0.32$  kcal/mol y  $\Delta E_{\text{M}_F\text{-L}_F} = -0.05$  kcal/mol entre ambas COXs, ver Figura 19b. Por lo que, el fármaco que mejor caracteriza el comportamiento no selectivo es el ketorolaco dado que en ambos programas posee energías de acoplamiento molecular menores a las del resto de fármacos.

a) Comparación de las Energías de acoplamiento molecular en MOE



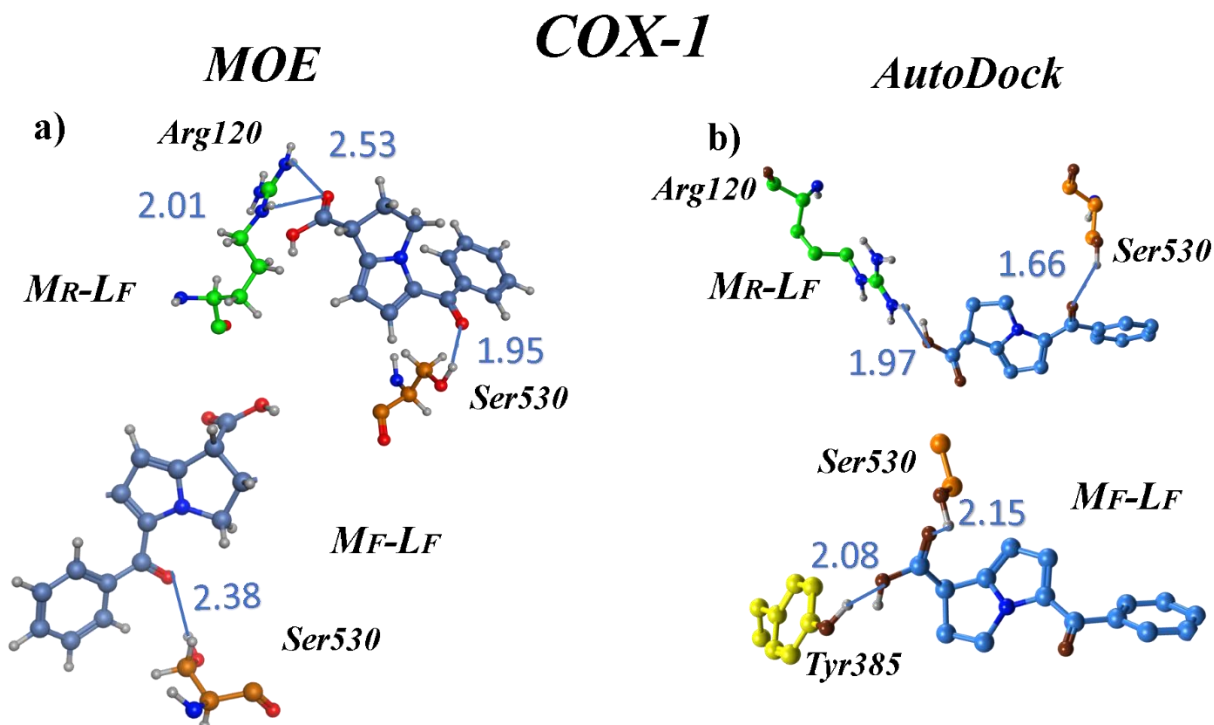
b)



**Figura 19.** Comparación de energías de unión de AINEs no selectivos tanto rígidos como flexibles en COX-1 y COX-2 (a) *MOE* y (b) *AutoDock*.

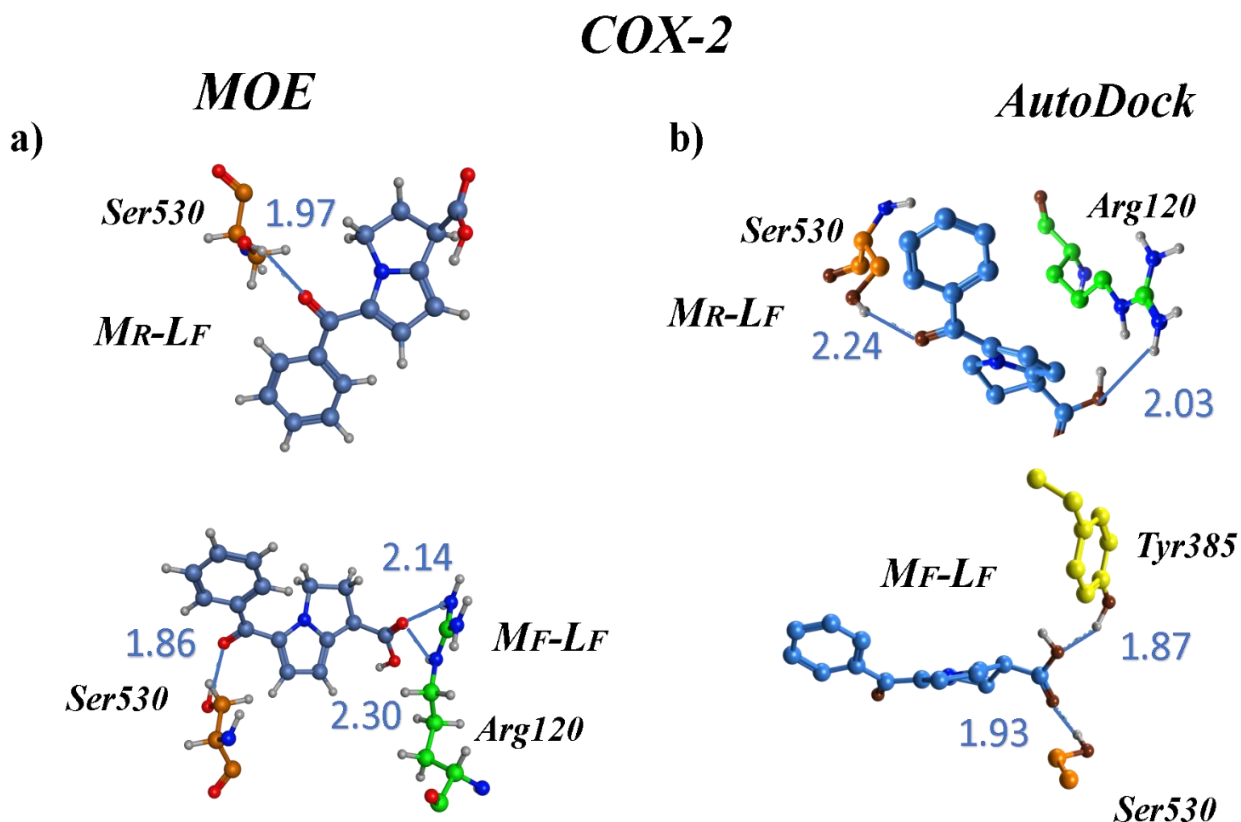
La acción no selectiva del ketorolaco se atribuye a su capacidad de inhibir a ambas COXs siendo levemente más afín hacia COX-2 puesto que tanto en **MR-LF** como en **MF-LF**, se analizaron las interacciones del fármaco con la diana (ver Figura 20) y observamos que para el caso de COX-1 en **MR-LF** tanto en *MOE* como en *AutoDock* se enlaza con *Arg120* con una distancia de 2.01 y 2.53 Å cerrando la cavidad, ver Figura 20a, lo que ocasiona un comportamiento hidrofóbico que al mismo tiempo inhibe la síntesis del ácido araquidónico al interactuar con *Ser530* con una distancia de 1.95 Å dando como resultado una energía de unión igual a -43.29 kcal/mol. No obstante, en **MF-LF** notamos que en *MOE* se pierde la interacción con *Arg120* provocando un decremento en la energía acoplamiento molecular de -1.79 kcal/mol. Para el caso de *AutoDock* observamos que en acoplamiento molecular rígido mantiene interacción con *Arg120* y *Ser530*, pero con menores distancias de enlace correspondientes a 1.97 y 1.66 Å al respecto, lo que podría implicar su comportamiento en la Figura 20b minimizándose como el confórmero para el ketorolaco con menor efecto electronegativo. Cuando utilizamos la metodología flexible **MF-LF**, notamos que al perder contacto con *Arg120* gana interacción con *Tyr385* al tiempo que se enlaza con *Ser530* con distancias de enlace de 2.08 y 2.15 Å para *Tyr385* y *Ser530*, respectivamente, (Figura 20b), completando la reacción de inhibición y acetilación en la diana terapéutica, provocando el decaimiento en su energía de acoplamiento molecular.





**Figura 20.** Interacción del ketorolaco en COX-1 mediante acoplamiento molecular rígido y acoplamiento molecular flexible en (a) *MOE* y (b) *AutoDock*, distancia de enlace en color azul en Armstrong (Å).

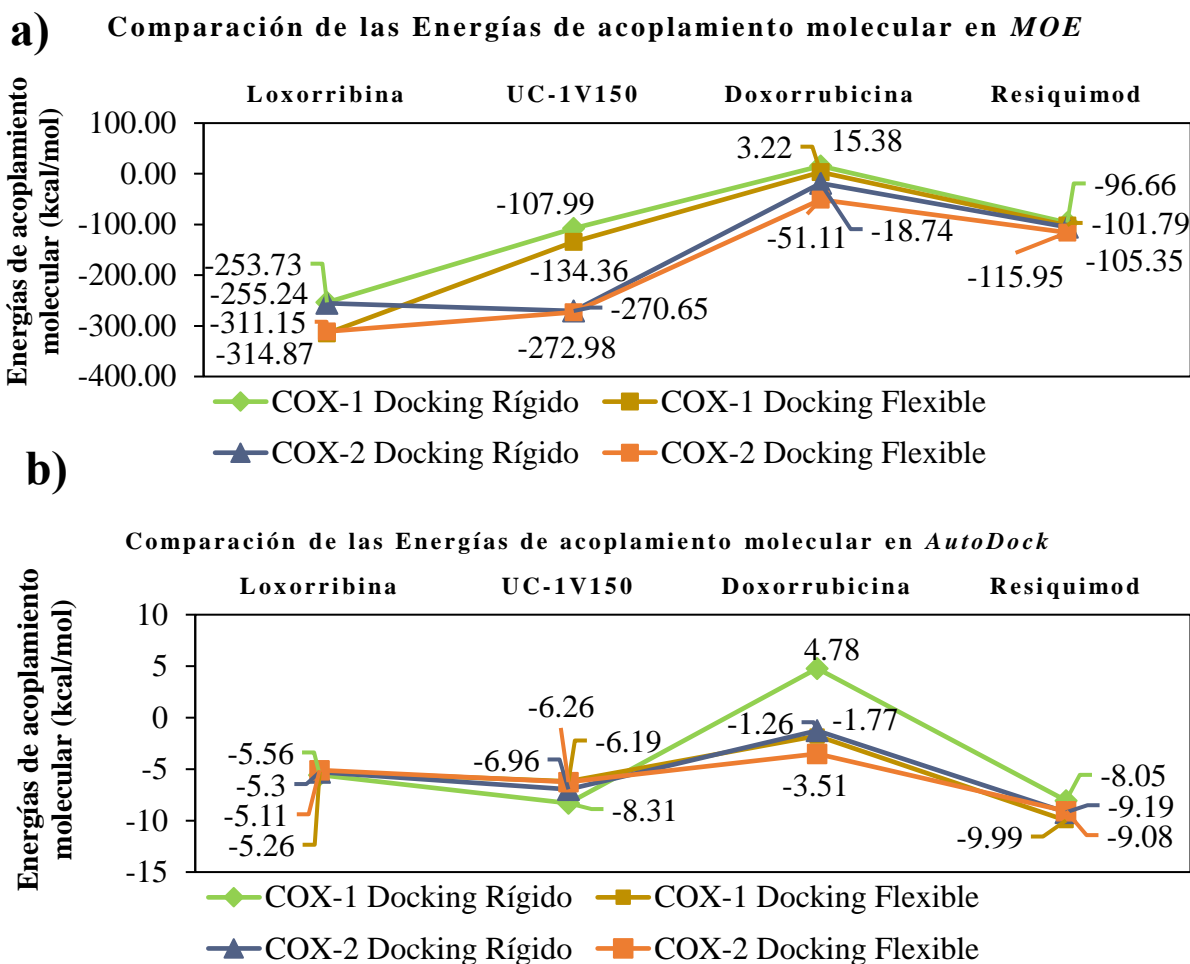
En cambio, en COX-2 (ver Figura 21) se puede apreciar en el caso de *MOE* en **MR-LF** el ketorolaco interactúa únicamente con *Ser530* con una distancia de enlace de 1.97 Å y una energía de unión de -42.66 kcal/mol, ver Figura 21a. Si lo comparamos con la energía en COX-1 sufre un ligero incremento debido a que, en COX-2 posee una mayor distancia de enlace, a diferencia de lo que sucede en *AutoDock*, donde el fármaco sí interactúa con *Arg120* y *Ser530* con una distancia de unión igual a 2.03 y 2.24 Å, ver Figura 21b, lo que da como resultado una energía de acoplamiento molecular de -8.88 kcal/mol siendo más electronegativo que en COX-1. Además, cuando utilizamos **MF-LF** observamos que para el caso de *MOE* posee una doble interacción con *Arg120* de 2.14, 2.30 Å y una unión con *Ser530* con una longitud de enlace de 1.86 Å, (Figura 21a). Lo que reporta una energía de acoplamiento molecular de -45.41 kcal/mol posicionándose como el conformero más electronegativo de los AINEs selectivos hacia COX-2. Así mismo, en *AutoDock* se examinó un comportamiento similar al visto en COX-1, donde se pierde la interacción con *Arg120* para interactuar con *Tyr385* y *Ser530* con sus respectivas distancias de enlace correspondientes a 1.93 y 1.87 Å, (Figura 21b). Por lo que el decaimiento energético puede deberse a las dimensiones de la cavidad en COX-2 como en el caso de *MOE*.



**Figura 21.** Interacción del ketorolaco en COX-2 mediante acoplamiento molecular rígido y acoplamiento molecular flexible en (a) *MOE* y (b) *AutoDock*, distancia de enlace en color azul en Armstrong (Å).

### 5.6 VSD con *MOE* y *AutoDock* por $M_R - L_F$ y $M_F - L_F$ para nanofármacos

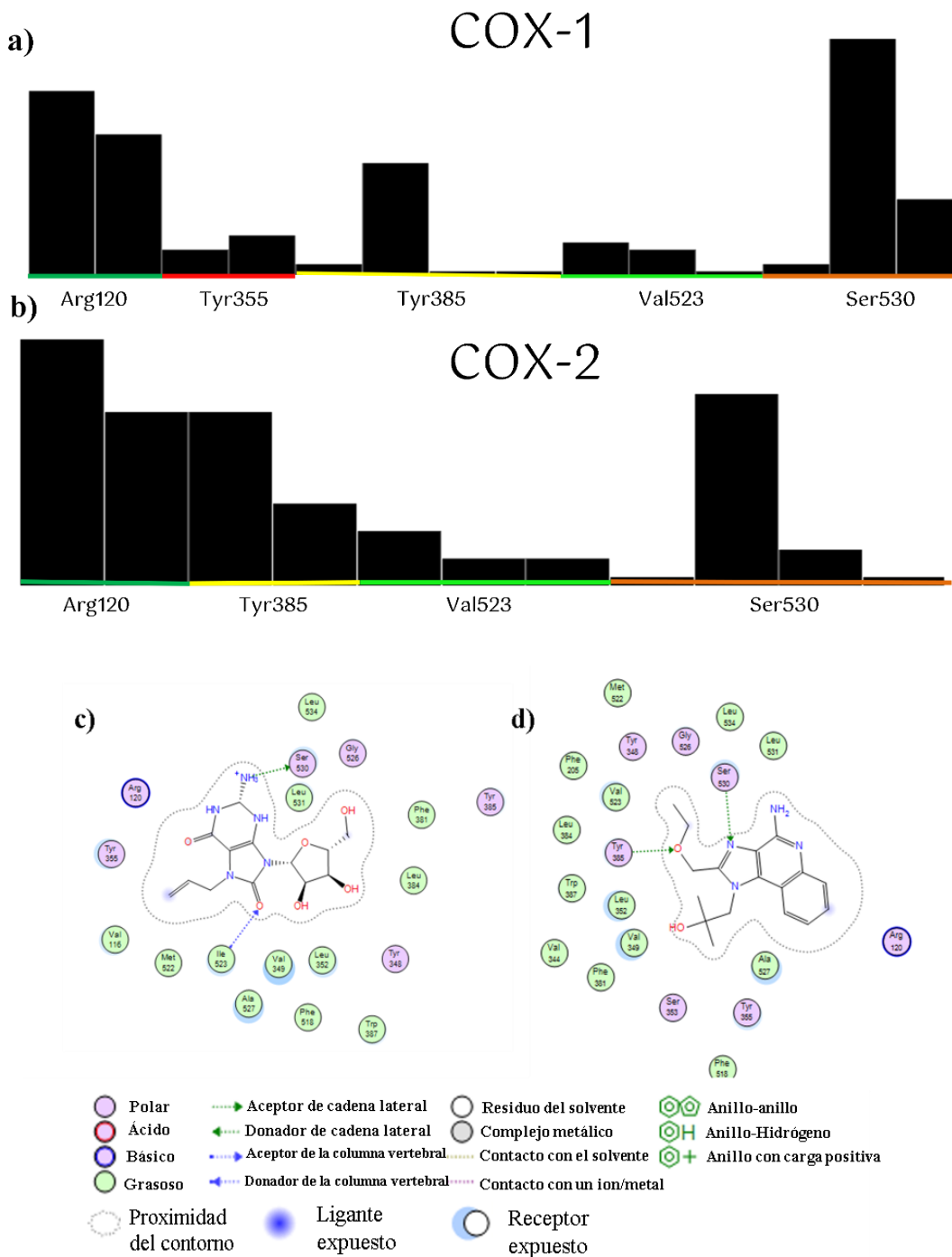
Una vez calibrado el bolsillo de la cavidad de inhibición fueron probados los nanofármacos pertenecientes al grupo prueba en ambas enzimas, como se observa en la Figura 22 se puede apreciar que para COX-1 se obtuvo un rango de  $E_{\text{acoplamiento molecular}} = 15.38$  a  $-314.15$  y  $4.78$  a  $-9.99$  kcal/mol en *MOE*, ver Figura 22a y *AutoDock*, ver Figura 22b, respectivamente. Por lo que, al momento de comparar entre sí los resultados obtenidos por ambas metodologías por  $M_R - L_F$  y  $M_F - L_F$  calculamos los  $\Delta E_{\text{promedio}}$  para *MOE* y *AutoDock*, con resultados de  $-0.23$  y  $-0.28$  kcal/mol.



**Figura 22.** Comparación de energías de unión de AINEs no selectivos tanto rígidos como flexible en COX-1 y COX-2 (a) *MOE* y (b) *AutoDock*.

Al momento de analizar las energías en las gráficas de la Figura 22 observamos que cada nanofármaco presenta un comportamiento similar en ambos programas por lo que utilizamos un *PLIF* molecular a fin de hacer un análisis en las interacciones (ver Figura 23) para cada COX. Si observamos la Figura 23a podremos apreciar que en COX-1, los nanofármacos interaccionan mayormente con *Arg120* y *Ser530*, pero poseen baja interacción con *Tyr385*, caso contrario, en COX-2 (ver Figura 23b) el grupo prueba posee gran interacción con *Arg120*, *Tyr385* y *Ser530* lo que implica que, al haber mayor espacio en la cavidad, el fármaco adquiere la capacidad de interaccionar de mejor manera con los sitios clave en el bolsillo de la cavidad. Si observamos la Figura 23c y 23d se muestran las interacciones de Loxorribina en COX-1 y Resiquimod en COX-2 así como los a.a más cercanos al fármaco, al observar la Tabla 3 se ofrece un condensado de los datos para mayor claridad.

No obstante, cuando tomamos en cuenta las energías de acoplamiento molecular observamos que para cada nanofármaco se presentan diferentes comportamientos, donde se analizaron sus interacciones presentes con cada enzima para poder inferir en su selectividad.



**Figura 23.** *PLIF* molecular en (a) COX-1 y (b) COX-2, (c) Loxorribina en COX-1 y (d) Resiquimod en COX-2.

En el caso de Loxorribina y su interacción con COX-1 en ambos programas, el nanofármaco se enlaza con *Ser530* por medio de **MR-LF**, no obstante, ver Figura 24a solo presenta una interacción con una distancia de 1.87 Å mientras que en *AutoDock* (Figura 24e) se encontró un confórmero que presenta una doble interacción con distancias de 2.11 y 2.16 Å con el a.a *Ser530*, otorgándole mayor estabilidad a la interacción ligando-proteína, aunque no existe una diferencia apreciable en el comportamiento de las energías de acoplamiento molecular (Figura 22a) lo que implica un comportamiento equiparable entre ambos programas. Así mismo, cuando utilizamos **ML-LF** observamos que también se enlaza con *Tyr385* logrando así interaccionar con los sitios clave para la inhibición del Ácido Araquidónico, además entre ambos programas existe un  $\Delta_{\text{Distancia de enlace}} = 0.28$  y  $0.33$  Å en *Tyr385* y *Ser530*, siendo una diferencia entre distancias de enlace mínimas, lo que puede explicar su comportamiento similar en energías de unión, al mismo tiempo que se posiciona como el nanofármaco más afín hacia COX-1 por **ML-LF** cuando comparamos su interacción en COX-2 ya que si observamos la Figura 23a y 23e por **MR-LF** notaremos que Loxorribina en ambos programas interacciona con *Ser530* con distancias de enlace de 2.03 y 2.15 Å siendo estas superiores a las encontradas en COX-1, otorgando mayor libertad al nanofármaco, lo que refleja una minimización en sus energías por acoplamiento molecular rígido, sin embargo cuando se analizan sus interacciones por acoplamiento molecular flexible notamos que en *MOE* únicamente posee una doble interacción con *Ser530* con distancias de enlace de 2.16 y 2.33 Å ocasionando un  $\Delta E_{\text{Acoplamiento}} = 3.72$  kcal/mol y en *AutoDock* sí se une con *Tyr385* y *Ser530* como en el caso de COX-1. No obstante presenta un  $\Delta_{\text{Distancia de enlace}} = -0.13$  y  $0.31$  Å respectivamente, lo que implica que la distancia de interacción con *Tyr385* se vea aumentada, con *Ser530* disminuye dando como resultado una diferencia en energías entre ambas COX igual a 0.15 kcal/mol. Si bien, el Loxorribina es capaz de inhibir a ambas COX, muestra una ligera selectividad hacia COX-1.

Al examinar, UC-1v150 en COX-1 para *MOE* (Figura 24b) presentó diferentes interacciones por **MR-LF** con una distancia de enlace de 1.87 y en el acoplamiento molecular de **ML-LF** creciendo la distancia de enlace 0.03 Å cuando interacciona con *Ser530*, además de exhibir una interacción con *Arg120* a una distancia de enlace PH de 2.19 Å. Una diferencia notable se aprecia en *AutoDock* (Figura 24f) que en el ejercicio **MR-LF** se logró obtener una posición donde el fármaco podía interaccionar con *Tyr385* y *Ser530* con sus respectivas distancias de enlace de 1.78 y 1.76 Å lo que explica la diferencia en el comportamiento de las Figuras 22a y 22b. Así mismo en el caso **ML-LF** en *AutoDock* el fármaco interacciona con *Ser530* por lo que presenta una energía de unión mayor en comparación a los otros confórmeros. En COX-2 (Figura 25b y 25f), UC-1v150 interacciona en **MR-LF** con *Ser530* (Figura 25b) como en el caso de COX-1 con una diferencia de distancias de 0.24 Å, lo que concuerda con el aumento en la energía de acoplamiento molecular observable en la Figura 22a. Mientras que en la Figura 25f podemos notar que UC-1v150 sí presenta interacción con *Tyr385* y *Ser530* como en COX-1, así como presenta un aumento en las distancias de enlace de 0.21 y 0.26 Å aunque no interacciona con *Arg120* lo que implica un aumento en la energía de acoplamiento molecular de 1.95 kcal/mol a comparación de COX-1 (Figura 22b). Cuando observamos las interacciones en *MOE* para **MF-LF** (Figura 25b) veremos que el nanofármaco

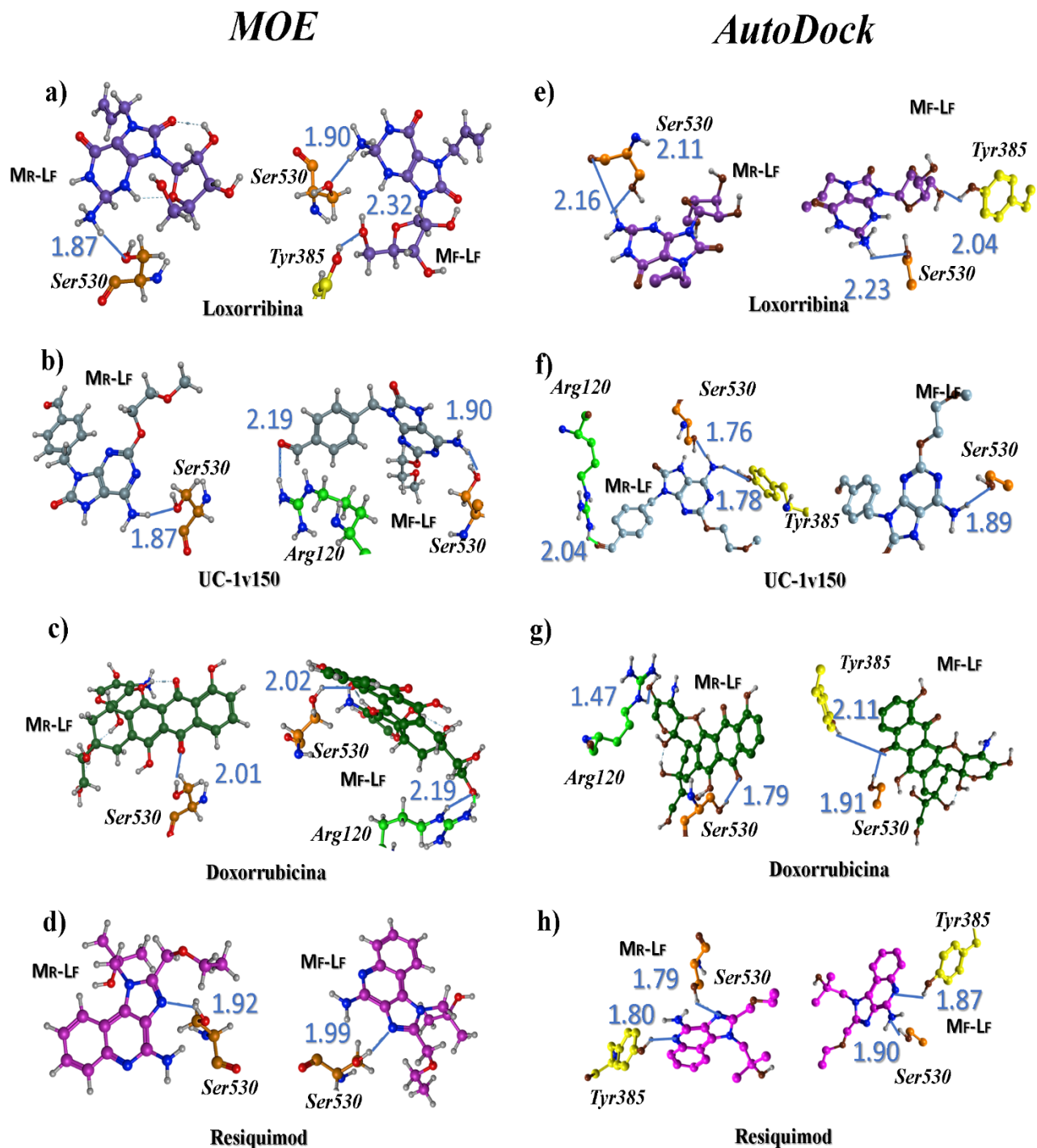
interactúa con *Arg120* y *Ser530* con distancias de enlace de 2.59, 2.34 y 1.99 Å respectivamente. Por lo que, al cerrar la cavidad otorgamos estabilidad al compuesto lo que se traduce en un decaimiento en la energía de acoplamiento molecular en comparación con COX-1. En su caso, los resultados obtenidos en *AutoDock* describen una interacción única del nanofármaco con *Ser530* con una distancia igual a 2.14 Å, comparando estos resultados con COX-1 observamos que en COX-2 se manifestó un crecimiento en las distancias de 0.25 Å lo que explica el decremento en la energía de acoplamiento molecular de -0.38 kcal/mol. Cuando tomamos en cuenta las interacciones con las energías reveladas por ambos programas notamos que UC-1v150 tiene la capacidad de inhibir a ambas especies, aunque presenta una selectividad preferente hacia COX-2.

En el caso de Doxorrubicina, si observamos la Figura 24c notaremos que en COX-1 en *MOE* por acoplamiento molecular rígido presenta interacción con *Ser530* con una distancia de enlace de 2.01 Å, por su parte *AutoDock* (ver Figura 24g) interactúa con *Arg120* y *Ser530* con distancias de enlace de 1.47 y 1.79 Å respectivamente. No obstante, las energías de unión en ambos programas (ver Figura 22) muestran un comportamiento equiparable, donde el fármaco no se encuentra cómodo a causa del tamaño en la cavidad de la diana. En la molécula de Doxorrubicina en **M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub>** sobre COX-2 (ver Figura 25c) se aprecia en *MOE* que interactúa con *Arg120* y *Ser530* a distancias de enlace de 2.19 y 2.02 Å, respectivamente, desencadenando una energía de acoplamiento molecular igual a 3.22 kcal/mol. Además, en la Figura 24g con COX-1 notamos que presenta interacción con *Tyr385* y *Ser530* con distancias de enlace de 2.11 y 1.91 Å con los a.a. correspondientes, que ocasiona un decaimiento en la energía de acoplamiento molecular de -3.01 kcal/mol. Si bien, en *AutoDock* se logró obtener un conformero cuya energía de unión es negativa, el resto de factores indican que el fármaco Doxorrubicina no es selectivo hacia COX-1.

En el caso de COX-2, para la Figura 25c notamos que en *MOE* la molécula de Doxorrubicina interactúa por **M<sub>R</sub> -L<sub>F</sub>** con *Ser530* con una distancia de enlace de 1.84 Å, además de poseer una energía de acoplamiento molecular de -18.74 kcal/mol. Así mismo, en *AutoDock* (Figura 25g) el nanofármaco interactúa con *Arg120* con una distancia de 1.59 Å y para el a.a. de *Ser530* posee una doble interacción con longitudes de 2.11 y 2.15 Å y reporta una energía de acoplamiento molecular de -1.26 kcal/mol. Las energías en comparación con COX-1 son notablemente más electronegativas en COX-2, lo que implica que este nanofármaco prefiere una posición más cómoda debido al aumento de tamaño en la cavidad.

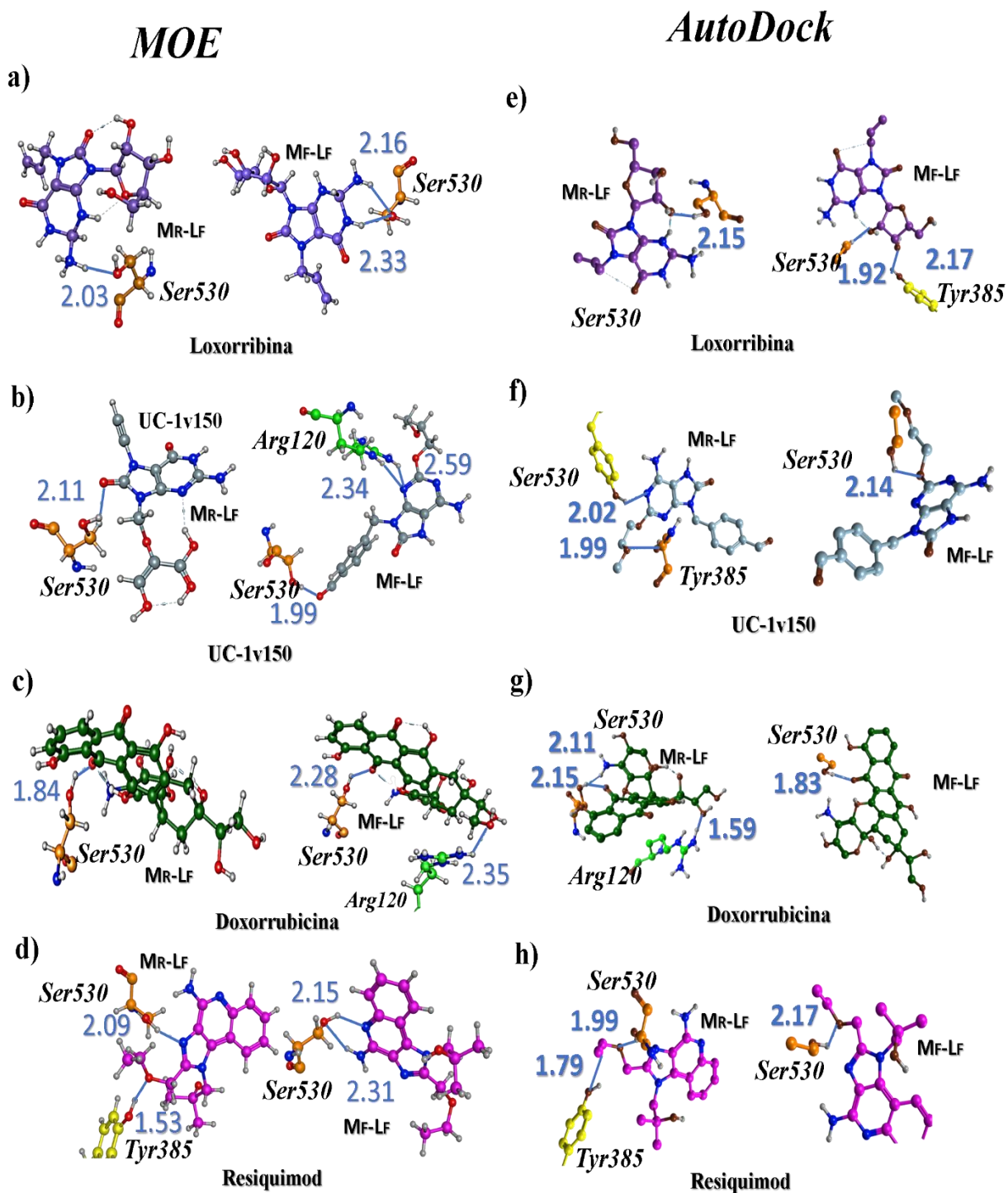
Al mismo tiempo, cuando utilizamos **M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub>** observamos que en la Figura 25c Doxorrubicina interactúa con *Arg120* y *Ser530* con distancias de enlace de 2.35 y 2.28 Å respectivamente lo que comparado con **M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub>** explica el decremento en la energía de acoplamiento molecular ( $\Delta E = -32.37$  kcal/mol). En la Figura 25g en **M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub>** veremos que Doxorrubicina pierde interacción con *Arg120*, no obstante, conserva su interacción con *Ser530* con distancia de enlace de 1.83 Å por lo que su energía de acoplamiento molecular se ve atribuida por el espacio que posee la cavidad de la diana, para el anclaje del nanofármaco proporcionando la facilidad de desplazarse dentro del bolsillo de la cavidad, lo que resulta que Doxorrubicina es selectivo hacia COX-2.

# COX-1



**Figura 24.** Comparativa de las interacciones por acoplamiento molecular rígido y flexible de los nanofármacos (a – d) en *MOE* y de (e – h) en *AutoDock* en COX-1, distancia de enlace en color azul en Armstrong (Å).

## COX-2



**Figura 25.** Comparativa de las interacciones por acoplamiento molecular rígido y flexible de los nanofármacos (a – d) en *MOE* y de (e – h) en *AutoDock* en COX-2, distancia de enlace en color azul en Armstrong (Å).



**Tabla 3.** Condensado de las interacciones moleculares y energía en COX-1 y COX-2 de los nanofármacos utilizados.

|               | Programa | COX   | Metodología | Energía (kcal/mol) | Interacciones                                 | Distancia de enlace (Å) |
|---------------|----------|-------|-------------|--------------------|---|-------------------------|
| Loxorribina   | MOE      | COX-1 | Rígido      | -253.73            | <i>Ser530</i>                                 | 1.87                    |
|               |          |       | Flexible    | -314.87            | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.32 y 1.90             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -255.24            | <i>Ser530</i>                                 | 2.03                    |
|               |          |       | Flexible    | -311.15            | <i>Ser530</i>                                 | 2.16 y 2.33             |
|               | AutoDock | COX-1 | Rígido      | -5.56              | <i>Ser530</i>                                 | 2.11 y 2.16             |
|               |          |       | Flexible    | -5.26              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.04 y 2.23             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -5.3               | <i>Ser530</i>                                 | 2.15                    |
|               |          |       | Flexible    | -5.11              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 2                       |
| UC-1v150      | MOE      | COX-1 | Rígido      | -107.99            | <i>Ser530</i>                                 | 1.87                    |
|               |          |       | Flexible    | -134.36            | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.19 y 1.90             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -270.65            | <i>Ser530</i>                                 | 2.11                    |
|               |          |       | Flexible    | -272.98            | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.59, 2.34 y 1.99       |
|               | AutoDock | COX-1 | Rígido      | -8.31              | <i>Arg120</i> , <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i> | 2.04, 1.78 y 1.76       |
|               |          |       | Flexible    | -6.19              | <i>Ser530</i>                                 | 1.89                    |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -6.96              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.99 y 2.02             |
|               |          |       | Flexible    | -6.26              | <i>Tyr385</i>                                 | 2.14                    |
| Doxorrubicina | MOE      | COX-1 | Rígido      | 15.38              | <i>Ser530</i>                                 | 2.01                    |
|               |          |       | Flexible    | 3.22               | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.19 y 1.90             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -18.74             | <i>Ser530</i>                                 | 1.84                    |
|               |          |       | Flexible    | -51.11             | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.35 y 2.28             |
|               | AutoDock | COX-1 | Rígido      | 4.78               | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.47 y 1.79             |
|               |          |       | Flexible    | -1.77              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 2.11 y 1.91             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -1.26              | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.59, 2.11 y 2.15       |
|               |          |       | Flexible    | -3.51              | <i>Ser530</i>                                 | 1.83                    |
| Resiquimod    | MOE      | COX-1 | Rígido      | -96.66             | <i>Ser530</i>                                 | 1.92                    |
|               |          |       | Flexible    | -101.79            | <i>Ser530</i>                                 | 1.99                    |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -105.35            | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.53 y 2.09             |
|               |          |       | Flexible    | -115.95            | <i>Ser530</i>                                 | 2.15 y 2.31             |
|               | AutoDock | COX-1 | Rígido      | -8.05              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.80 y 1.79             |
|               |          |       | Flexible    | -9.99              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.87 y 1.90             |
|               |          | COX-2 | Rígido      | -9.19              | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                 | 1.79 y 1.99             |
|               |          |       | Flexible    | -9.08              | <i>Ser530</i>                                 | 2.17                    |

Por último, se probó el nanofármaco Resiquimod en ambas enzimas. En COX-1 por  $\mathbf{M_R - L_F}$  el nanofármaco interactúa con *Ser530* en MOE (Figura 24d) con una distancia de enlace de 1.92 Å y una energía de acoplamiento molecular de -96.66 kcal/mol por lo que, cuando utilizamos  $\mathbf{M_F -}$

**L<sub>F</sub>** Resiquimod mantiene su interacción con *Ser530* con un incremento en la distancia de enlace de 0.7 Å lo que ocasiona un decremento en la energía de acoplamiento molecular de -5.1 kcal/mol. En el caso de *AutoDock* (ver Figura 24h) se encontró un conformero del nanofármaco en **M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub>** que interacciona con *Tyr385* y *Ser530* con distancias de enlace de 1.80 y 1.79 Å con una energía de acoplamiento molecular de -8.05 kcal/mol. Comparando estos resultados con **M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub>** (Figura 24h) vemos que Resiquimod mantiene sus interacciones con *Tyr385* y *Ser530*, sin embargo, aumentó sus distancias de enlace a 1.87 y 1.90 Å respectivamente lo que implica un decremento en la  $E_{\text{acoplamiento molecular}} = -1.94$  kcal/mol.

En COX-2, se puede apreciar en la Figura 24d que a diferencia de COX-1, Resiquimod interacciona con *Tyr385* y *Ser530* por **M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub>** con una energía de acoplamiento molecular de -105.35 kcal/mol, con distancias de enlace de 1.53 y 2.09 Å, lo que implica que el nanofármaco se encuentra en una posición más cómoda en COX-2 que en COX-1 debido a que posee un mayor tamaño de la cavidad donde desplazarse e interacciona con los a.a. clave para la inhibición del Ácido Araquidónico. Así mismo, en **M<sub>F</sub>-L<sub>F</sub>** (Figura 25d) el nanofármaco presenta una doble interacción con *Ser530* cuyas distancias de enlace son 2.15 y 2.31 Å perdiendo interacción con *Tyr385*, lo que implica una disminución en la energía de -10.6 kcal/mol. Este comportamiento en la energía y sus interacciones es conservado en *AutoDock* donde en **M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub>** (ver Figura 25h) El Resiquimod interacciona con *Tyr385* y *Ser530* con distancias de enlace de 1.79 y 1.99 Å respectivamente. Al igual que en **M<sub>F</sub> – L<sub>F</sub>** (Figura 25h) donde pierde interacción con *Tyr385* enlazándose únicamente con *Ser530* cuya distancia de enlace es mayor a la de **M<sub>R</sub> – L<sub>F</sub>** (Figura 25d) por 0.18 Å ocasionando un decaimiento en la energía de acoplamiento molecular de -0.8 kcal/mol, lo que supone que Resiquimod tiene preferencia a COX-2.

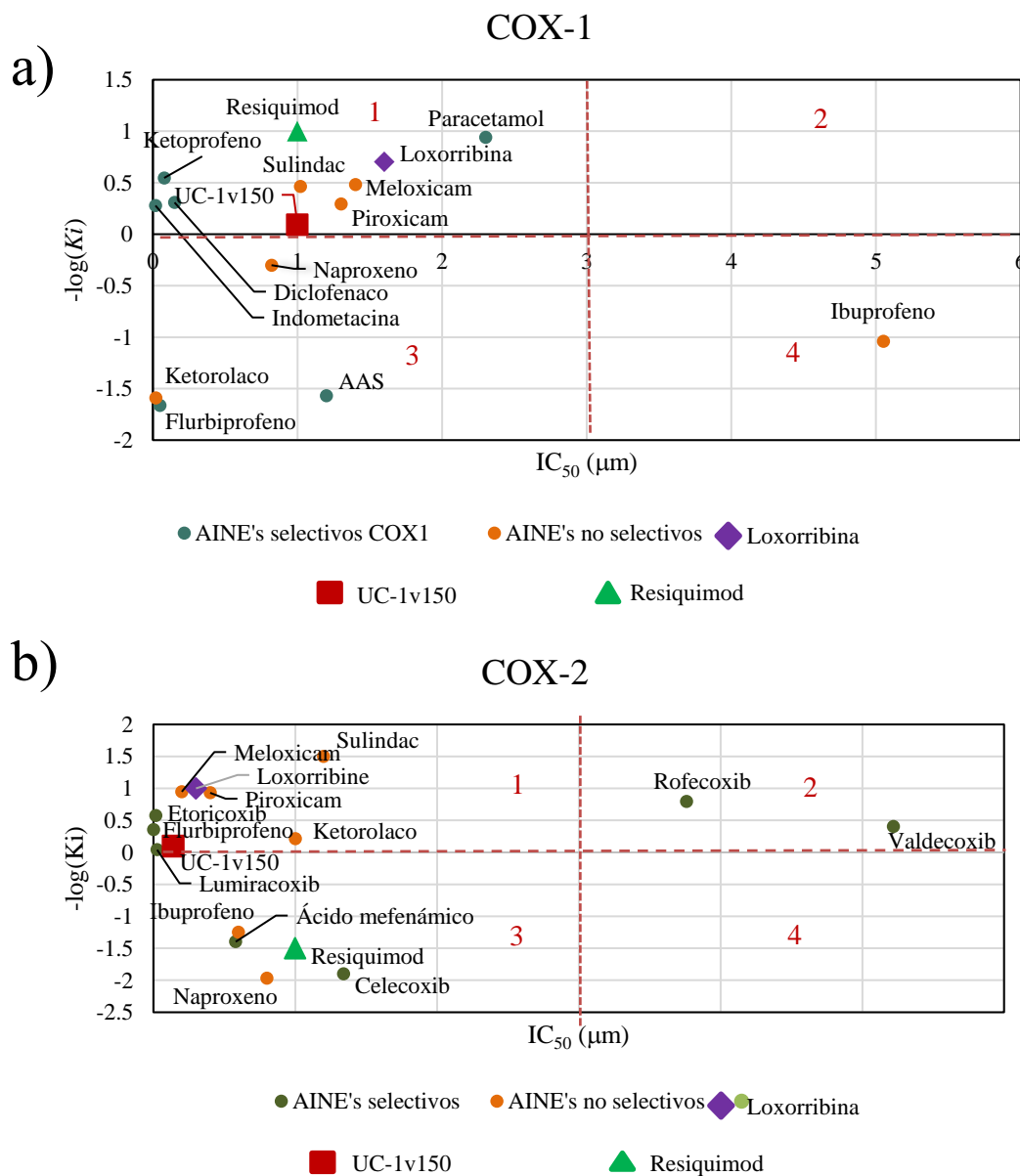
## 5.7 Estimación $IC_{50}$

Una manera de presentar una estimación comparativa entre la parte computacional y lo experimental es tomar un valor que conlleva el referir su acción con respecto a su función, en este caso se tomó el  $IC_{50}$  para analizar y explicar nuestros resultados y poderlos comparar con los  $K_i$  de los AINEs tradicionales y los nanofármacos funcionalizados obtenidos en *AutoDock*.

Las constantes de inhibición ( $K_i$ ) se obtuvieron mediante el programa *AutoDock*, el  $K_i$  describe la capacidad de un ligante para unirse a un receptor y su acción se refleje en una inhibición específica. Por lo que, nos proporciona información sobre la afinidad relativa de un AINE por la enzima COX (Yung-Chi & Prusoff, 1973).

Los  $IC_{50}$  fueron obtenidos de los reportes bibliográficos en artículos experimentales. (ver Tabla 8S del Apéndice) Con estos valores obtenidos se obtuvieron gráficos de correlación directa entre

$IC_{50}/-\log(Ki)$  se dividieron en 4 cuadrantes utilizando la media del  $IC_{50}$ , con el objetivo de poder estimar el  $IC_{50}$  de nuestros éxitos encontrados (ver Figura 26).



**Figura 26.**  $IC_{50}/-\log(Ki)$  de AINEs selectivos y no selectivos en a) COX-1 y b) COX-2, y la aproximación de la predicción de la actividad antiinflamatoria en un modelo químico aislado dividida en cuatro cuadrantes obtenidos utilizando la media de  $IC_{50}$ .

Para estimar en que cuadrante se podrían encontrar los nanofármacos, se calcularon 7 descriptores moleculares para identificar su comportamiento comparados con los AINEs tradicionales, para caracterizar el comportamiento de nuestros sistemas (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Descriptores moleculares de los AINEs selectivos, no selectivos y los nanofármacos funcionalizados. *Weight* es el peso molecular del fármaco, *ASA\_H* hace referencia a la superficie hidrofóbica, *SlogP* es el coeficiente octanol/agua, *vdw\_vol* es el volumen de las interacciones *Van Der Walls*, *a\_acc* hace referencia al número de carbonos, *a\_nO* hace referencia al número de oxígenos y *Z-score* se refiere a una prueba estadística para la validación del modelo.

| AINEs selectivos COX-1 |               |              |              |                |              |             |                |
|------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|-------------|----------------|
|                        | <i>Weight</i> | <i>ASA_H</i> | <i>SlogP</i> | <i>vdw_vol</i> | <i>a_acc</i> | <i>a_nO</i> | <i>Z-SCORE</i> |
| AAS                    | 180.16        | 235.28       | 1.31         | 223.70         | 3            | 4           | 0.92           |
| Diclofenaco            | 295.14        | 388.32       | 3.03         | 346.21         | 0            | 2           | 0.75           |
| Flurbiprofeno          | 244.26        | 356.12       | 3.68         | 329.97         | 2            | 2           | 0.17           |
| Indometacina           | 357.79        | 436.32       | 3.93         | 450.45         | 4            | 4           | 1.48           |
| Ketoprofeno            | 254.28        | 333.55       | 3.11         | 352.44         | 3            | 3           | 0.43           |
| Paracetamol            | 151.16        | 239.34       | 1.35         | 203.72         | 2            | 2           | 1.16           |
| AINEs selectivos COX-2 |               |              |              |                |              |             |                |
| Ácido Mefenámico       | 240.28        | 379.68       | 2.41         | 338.73         | 0            | 2           | 0.26           |
| Celecoxib              | 381.38        | 324.33       | 3.83         | 435.48         | 3            | 2           | 0.50           |
| Lumiracoxib            | 293.73        | 400.91       | 4.16         | 362.22         | 2            | 2           | 0.83           |
| Parexib                | 372.45        | 449.81       | 3.60         | 476.05         | 4            | 4           | 1.78           |
| Rofecoxib              | 314.36        | 390.53       | 2.56         | 397.12         | 3            | 4           | 1.15           |
| Valdecoxib             | 314.36        | 379.93       | 2.96         | 394.07         | 3            | 3           | 1.15           |
| AINEs no selectivos    |               |              |              |                |              |             |                |
| Ibuprofeno             | 206.28        | 302.55       | 3.07         | 309.58         | 2            | 2           | 0.2            |
| Ketorolaco             | 255.27        | 330.45       | 2.56         | 337.92         | 3            | 3           | 0.39           |
| Meloxicam              | 351.41        | 392.26       | 1.95         | 399.09         | 5            | 4           | 0.25           |
| Naproxeno              | 230.26        | 334.39       | 3.04         | 318.97         | 3            | 3           | 0              |
| Piroxicam              | 331.35        | 386.09       | 1.58         | 395.23         | 5            | 4           | 0.11           |
| Sulindac               | 356.42        | 435.80       | 4.37         | 457.16         | 3            | 3           | 0.14           |
| Nanofármacos           |               |              |              |                |              |             |                |
| Doxorrubicina          | 512.45        | 321.64       | 0.10         | 596.44         | 10           | 11          | 1.21           |
| Loxorribina            | 331.24        | 179.65       | -1.93        | 369.18         | 5            | 6           | 0.41           |
| Resiquimod             | 314.39        | 348.10       | 3.01         | 434.56         | 4            | 2           | 0.73           |
| UC-1V150               | 308.23        | 167.51       | -2.02        | 343.07         | 6            | 6           | 1.63           |

Se graficaron los descriptores *Weight*, *ASA\_H*, *SlogP*, *vdw\_vol*, *a\_acc* y *a\_anO* para los AINEs de ambas COX. Si observamos la Tabla 4 el peso del Loxorribina, Resiquimod y UC-1v150 se encuentran en un rango aproximado al de Piroxicam y Diclofenaco por ejemplo UC-1v150 es de 308.23 g/mol y el Diclofenaco es de 295.14, mientras que el Doxorubicina supera el peso de todos los AINEs tradicionales. Para el descriptor área de la superficie hidrofóbica (*ASA\_H*) los dos nanofármacos Loxorribina y UC-1v150 presentaron un índice relativamente bajo, por lo que si corroboramos con su *SlogP* (Coeficiente octanol/agua) integraría un comportamiento hidrofílico. A pesar de esto Resiquimod y Doxorubicina se asemejan en *ASA\_H* y *SlogP* a los AINEs Naproxeno, Ketoprofeno y Diclofenaco. Con valores de 314.39, 331.24, 230.26, 254.28 y 295.14 respectivamente en *ASA\_H* y con valores de *SlogP* de 3.01, 0.10, 3.04, 3.11 y 3.03. Implicando que su forma de acción podría ser similar, y concuerda con nuestros resultados donde las interacciones presentaron  $\Delta E_{\text{promedio}} = 0.3 \text{ \AA}$  en sus distancias de enlace similares. Las observaciones que integran los demás descriptores se describen en el Apéndice en la Figura 3S y 4S.

Una vez analizado el comportamiento de los nanofármacos podemos concluir que en la Figura 26a, Loxorribina probablemente se encontraría en el sector 1 debido a su similitud con Meloxicam y Piroxicam, indicando así un comportamiento no selectivo. Así mismo, UC-1v150 se podría encontrar en el sector 1 debido a su similitud con los AINEs Diclofenaco y Piroxicam corroborando su comportamiento no selectivo. Para el caso de Doxorubicina presenta un comportamiento hidrofóbico que no es equiparable con el resto de AINEs para los demás descriptores, indicando que es poco probable que pueda inhibir a COX-1 de manera natural. Por último, en la Figura 25a, Resiquimod también se ubicaría en el primer cuadrante por su similitud a los fármacos encontrados. A diferencia de la Figura 26b donde Loxorribina debería encontrarse en el sector 1 debido a su comportamiento parecido al de Meloxicam y Piroxicam implicando una naturaleza no selectiva. De manera análoga, UC-1v150 se encontraría en el sector 1 debido a su similitud con los AINEs encontrados en ese sector en especial Lumiracoxib, mostrando una naturaleza no selectiva pero dirigida hacia la inhibición de COX-2. Si bien, Doxorubicina exhibe energías de afinidad con COX-2 no muestra similitudes en comportamiento de AINEs, por lo que se puede atribuir su selectividad a la cavidad en COX-2 y su interacción con los sitios clave *Tyr385* y *Ser530*. Por último, Resiquimod se encontraría en el cuadrante 4 debido a su similitud con los AINEs tradicionales de Celecoxib, Ibuprofeno y Naproxeno.

# Capítulo 6

# Conclusión y

# perspectivas

Los AINEs tradicionales al momento de la calibración con la cavidad de las COXs interactúan con los aminoácidos *Tyr385* y *Ser530* lo que concuerda con lo reportado experimentalmente en la literatura.

Los AINEs tradicionales selectivos hacia COX-2 presentan un incremento en energías de acoplamiento molecular por la amplia extensión del bolsillo de la cavidad en comparación a la COX-1, debido a que su conformación muestra un cambio en el grupo de a.a de Isoleucina-225 por Valina-225 promoviendo un aumento en su cavidad y mejorando el acoplamiento molecular fármaco – enzima.

El nanofármaco Doxorubicina exhibe un gran tamaño y no es un buen candidato para la inhibición de las COXs. Mostrando energías positivas para COX-1 y aunque presenta energías negativas en COX-2, estas no son lo suficientemente negativas y que puedan competir con las que presentan los AINEs tradicionales.

Los éxitos de esta investigación Loxorribina, UC-1v150 y Resiquimod muestran mejores energías de acoplamiento molecular comparadas a la de los AINEs tradicionales. Esto se refuerza con las interacciones que presentan al interactuar con *Try385* y *Ser530*, por lo que se podría suponer que a su vez presentan selectividad hacia estas dianas moleculares con un comportamiento antiinflamatorio.

Algunas perspectivas para el proyecto serían complementar el modelo teórico mediante simulación de tipo dinámicas moleculares para detallar el comportamiento teórico de los nanofármacos evaluados, considerando otras variables como el tiempo y la temperatura, así como probarse experimentalmente para observar y contrastar el comportamiento real con los resultados de esta investigación comprobando su eficacia y la concentración requerida.

# Bibliografía



- Aguilar, J. F. N., Antich, I. A., Martínez, A. P., Rosa, J. I. De, Collado, C. T., Gamundí, A. G., & Pujol, J. J. (2005). *Inhibición de la ciclooxigenasa-2 en la carcinogénesis cólica experimental*. 97(9), 642–647.
- Al-Lawati, H., Binkhathlan, Z., & Lavasanifar, A. (2019a). Nanomedicina para la administración eficaz y segura de fármacos antiinflamatorios no esteroideos: una revisión de la investigación preclínica. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142(June), 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.025>
- Al-Lawati, H., Binkhathlan, Z., & Lavasanifar, A. (2019b). Nanomedicine for the effective and safe delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review of preclinical research. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142(June), 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.025>
- Almalki, F. A., Gouda, A. M., Bin Ali, M. H., & Almeahmadi, O. M. (2019). Profens: un estudio de acoplamiento molecular comparativo en COX-1 y COX-2. *Drug Invention Today*, 11(2), 1–2.
- Antúnez García, J., Maytorena Córdova, J. A., Petranovskii, V., & Raymond Herrera, O. (2000). *El mundo Nano*. 105. <http://www.mundonano.unam.mx/ojs/index.php/nano>
- Araújo, J., Gonzalez, E., Egea, M. A., Garcia, M. L., & Souto, E. B. (2009). Nanomedicinas para AINE oculares: seguridad en la administración de fármacos. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 5(4), 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.02.003>
- Ardon, M., Burdett, J. K., & Schmidt, P. C. (1987). *Estructura y enlace* 65.
- Arfaie, S., & Zarghi, A. (2010). Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevas (E)- y (Z)-1,2,3-triaril-2-propen-1-onas como inhibidores selectivos de la COX-2. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 4013–4017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.058>
- Azizian, H., Mousavi, Z., Faraji, H., Tajik, M., Bagherzadeh, K., Bayat, P., Shafiee, A., & Almasirad, A. (2016). Derivados de arilhidrazona de naproxeno como nuevos agentes analgésicos y antiinflamatorios: Diseño, síntesis y estudios de acoplamiento molecular. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 67, 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.05.009>
- Badimon, L., Vilahur, G., Rocca, B., & Patrono, C. (2021). The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovascular Research*, 117(9), 2001–2015. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab003>
- Baigent, C., & Patrono, C. (2003). Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, aspirina y enfermedad cardiovascular: una reevaluación. *Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 12–20. <https://doi.org/10.1002/art.10738>
- Bakajin, O., Duke, T. A. J., Tegenfeldt, J., Chou, C. F., Chan, S. S., Austin, R. H., & Cox, E. C. (2001). Separation of 100-kilobase DNA molecules in 10 seconds. *Analytical Chemistry*, 73(24), 6053–6056. <https://doi.org/10.1021/ac015527o>
- Baker, M., & Perazella, M. A. (2020). AINE en la ERC: ¿Son seguros? *American Journal of Kidney Diseases*, 76(4), 546–557. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.023>
- Baliki, M., Katz, J., Chialvo, D. R., & Apkarian, A. V. (2005). Estudio farmacológico-MRI (phMRI) de un solo sujeto: Modulación de la actividad cerebral del dolor de la artritis psoriásica por el inhibidor de la ciclooxigenasa-2. *Molecular Pain*, 1, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-1-32>
- Barenholz, Y. (2012). Doxil: el primer nanofármaco aprobado por la FDA: lecciones aprendidas. *Journal of Controlled Release*, 160(2), 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>

- Beura, S., & Chetti, P. (2020). Identification of potential human COX-2 inhibitors using computational modeling and molecular dynamics simulations. *Journal of Molecular Structure*, *1216*, 128271. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128271>
- Böhm, H. J., & Schneider, G. (2002). Detección virtual y métodos de acoplamiento automatizados rápidos. *Drug Discovery Today*, *7*(1), 64–70. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644602000041>
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., & Shapiro, D. (2000). Comparación de la toxicidad gastrointestinal superior de rofecoxib y naproxeno en pacientes con artritis reumatoide. *The New England Journal of Medicine*, 1520–1528.
- Botting, R. M. (2006). Inhibitors of cyclooxygenases: Mechanisms, selectivity and uses. *Journal of Physiology and Pharmacology*, *57*(SUPPL. 5), 113–124.
- Boyd, D. B., & Lipkowitz, K. B. (1982). Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, *59*(4), 269–274. <https://doi.org/10.1021/ed059p269>
- Breitner, J. C. S., Welsh, K. A., Helms, M. J., Gaskell, P. C., Gau, B. A., Roses, A. D., Pericak-Vance, M. A., & Saunders, A. M. (1995). Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiology of Aging*, *16*(4), 523–530. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00049-K](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00049-K)
- Brennan, R., Wazaify, M., Shawabkeh, H., Boardley, I., McVeigh, J., & Van Hout, M. C. (2021). A Scoping Review of Non-Medical and Extra-Medical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Drug Safety*, *44*(9), 917–928. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01085-9>
- Bueno, H., Bardají, A., Patrignani, P., Martín-Merino, E., & García-Rodríguez, L. A. (2010). Use of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Type-Specific Risk of Acute Coronary Syndrome. *American Journal of Cardiology*, *105*(8), 1102–1106. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.008>
- Bunker, A., & Róg, T. (2020). Mechanistic Understanding From Molecular Dynamics Simulation in Pharmaceutical Research 1: Drug Delivery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *7*(November), 1–36. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.604770>
- Burgos, C., Cuadro, A. M., Alvarez-Builla, J., Cuadro, A. M., Burgos, C., & Alvarez-Builla, J. (2019). Profármacos, ejemplos seleccionados del mercado español I. Profármacos unidos a transportador. *An. Quím*, *115*(3), 209–217. [www.rseq.org](http://www.rseq.org)
- Bustamante, G., & Aguilar, M. (2012). Aines Derivados Pirrolaceticos, Pirazolonicos, Fenamatos. *Revista de Actualización Clínica*, *26*, 1258. [http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v26/v26\\_a03.pdf](http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v26/v26_a03.pdf)
- Capone, M. L., Tacconelli, S., Sciulli, M. G., Grana, M., Ricciotti, E., Minuz, P., Di Gregorio, P., Merciaro, G., Patrono, C., & Patrignani, P. (2004). Clinical Pharmacology of Platelet, Monocyte, and Vascular Cyclooxygenase Inhibition by Naproxen and Low-Dose Aspirin in Healthy Subjects. *Circulation*, *109*(12), 1468–1471. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124715.27937.78>
- Chan, E. W. C., Wong, S. K., Chan, H. T., Długosz, O., Chwastowski, J., Banach, M., Jeevanandam, J., Aing, Y. S., Chan, Y. S., Pan, S., Danquah, M. K., & Gomez-Gaete, C. (2018). Nanoparticulas polimericas: Tecnologia y aplicaciones farmaceuticas. *Soc Farmacol Chile*, *74*(3), 7–16. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022018000401463>
- Chandramohan Reddy, T., Aparoy, P., Kishore Babu, N., Anil Kumar, K., Kumar Kalangi, S., & Reddanna, P. (2010). Kinetics and Docking Studies of a COX-2 Inhibitor Isolated from

- Terminalia bellerica Fruits. *Protein & Peptide Letters*, 17(10), 1251–1257. <https://doi.org/10.2174/092986610792231537>
- Chandrasekaran, B., Abed, S. N., Al-Attraqchi, O., Kuche, K., & Tekade, R. K. (2018). Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties. In *Dosage Form Design Parameters* (Vol. 2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X>
- Chiurchiù, V., Leuti, A., & Maccarrone, M. (2018). Bioactive lipids and chronic inflammation: Managing the fire within. *Frontiers in Immunology*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00038>
- Christ-Hazelhof, E., & Nugteren, D. H. (1979). Purification and characterisation of prostaglandin endoperoxide D-isomerase, a cytoplasmic, glutathione-requiring enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 572(1), 43–51. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(79\)90198-X](https://doi.org/10.1016/0005-2760(79)90198-X)
- Clínica Universidad de Navarra. (2021). *Hipoprotrombinemia*. *Diccionario médico*. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipoprotrombinemia>
- Colmenarez, O. (2019). *Hemorragia digestiva alta - RELACSYS*. <https://www3.paho.org/relacsis/index.php/es/areas-de-trabajo/registro-adeecuado-de-causas-de-muerte/61-foros/consultas-becker/1147-hemorragia-digestiva-alta>
- Crisan, L., Borota, A., Bora, A., & Pacureanu, L. (2019). Diarylthiazole and diarylimidazole selective COX-1 inhibitor analysis through pharmacophore modeling, virtual screening, and DFT-based approaches. *Structural Chemistry*, 30(6), 2311–2326. <https://doi.org/10.1007/s11224-019-01414-w>
- Crofford, L. J., Wilder, R. L., Ristimaki, A. P., Sano, H., Remmers, E. F., Epps, H. R., & Hla, T. (1994). Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 $\beta$ , phorbol ester, and corticosteroids. *Journal of Clinical Investigation*, 93(3), 1095–1101. <https://doi.org/10.1172/JCI117060>
- Cryer, B., & Goldstein, J. L. (2015). Gastrointestinal injury associated with NSAID use : a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug, Healthcare, and Patient Safety*, 31–41.
- Culka, M., Gisdon, F. J., & Ullmann, G. M. (2017). Computational Biochemistry—Enzyme Mechanisms Explored. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (1st ed., Vol. 109). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.04.004>
- Daxing, L., & Debra T, A. (2015). Cancer targeted therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles. *Journal of Controlled Release*, 219, 632–643. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.041>
- Delgado, Y. B., Rojas Vargas, J., Morales González, I., & Quevedo, H. M. (2021). Evaluación in silico del efecto de compuestos fenólicos de *Pleurotus ostreatus* sobre la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX). *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.*, 40. <https://orcid.org/0000-0002-7149-5069>
- Dewar, M. J. S., & Klopman, G. (1918). Ground states of .sigma.-bonded molecules. I. Semiempirical S.C.F. molecular orbital treatment of hydrocarbons. *Annual Reports on the Progress of Chemistry*, 15(1), 26–47. <https://doi.org/10.1039/AR9181500026>
- Dey, I., Lejeune, M., & Chadee, K. (2006). Prostaglandin E 2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. *British Journal of Pharmacology*, 149(6), 611–623. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706923>
- Divins, M. (2014). Antiinflamatorios. *ELSEVIER*, 28, 19–22. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-X0213932414516582>

- Divins, M. (2015). *Analgésicos*. 29, 17–21.
- Duncan, R., & Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the microscope. *Molecular Pharmaceutics*, 8(6), 2101–2141. <https://doi.org/10.1021/mp200394t>
- Egan, K. M., Wang, M., Lucitt, M. B., Zukas, A. M., Puré, E., Lawson, J. A., & FitzGerald, G. A. (2005). Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis: Plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation*, 111(3), 334–342. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153386.95356.78>
- Ehrlich, S., Moellmann, J., & Grimme, S. (2013). Dispersion-corrected density functional theory for aromatic interactions in complex systems. *Accounts of Chemical Research*, 46(4), 916–926. <https://doi.org/10.1021/ar3000844>
- Ejaz, P., Bhojani, K., & Joshi, V. R. (2004). NSAIDs and kidney. *Journal of Association of Physicians of India*, 52(AUG), 632–640.
- El-Araby, M., Omar, A., Hassanein, H. H., El-Helby, A. G. H., & Abdel-Rahman, A. A. (2012). Design, synthesis and in vivo anti-inflammatory activities of 2,4-diaryl-5-4H-imidazolone derivatives. *Molecules*, 17(10), 12262–12275. <https://doi.org/10.3390/molecules171012262>
- El-Husseiny, W. M., El-Sayed, M. A. A., Abdel-Aziz, N. I., El-Azab, A. S., Asiri, Y. A., & Abdel-Aziz, A. A. M. (2018). Structural alterations based on naproxen scaffold: Synthesis, evaluation of antitumor activity and COX-2 inhibition, and molecular docking. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.007>
- Eleraky, N. E., Allam, A., Hassan, S. B., & Omar, M. M. (2020). Nanomedicine fight against antibacterial resistance: An overview of the recent pharmaceutical innovations. *Pharmaceutics*, 12(2), 1–49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020142>
- Ermondi, G., Caron, G., Lawrence, R., & Longo, D. (2004). Docking studies on NSAID/COX-2 isozyme complexes using Contact Statistics analysis. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 18(11), 683–696. <https://doi.org/10.1007/s10822-004-6258-1>
- Everts, B., Währborg, P., & Hedner, T. (2000). COX-2-specific inhibitors - The emergence of a new class of analgesic and anti-inflammatory drugs. *Clinical Rheumatology*, 19(5), 331–343. <https://doi.org/10.1007/s100670070024>
- Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M., & Hamblin, M. R. (2019). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: Challenges and opportunities. In *Nanomedicine* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0120>
- Farkouh, M. E., & Greenberg, B. P. (2009). An Evidence-Based Review of the Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *American Journal of Cardiology*, 103(9), 1227–1237. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.014>
- Fitzgerald, G. A., & Patrono, C. (2001). *THE COXIBS , SELECTIVE I NHIBITORS OF CYCLOOXYGENASE -2*. 345(6), 433–442.
- Fitzpatrick, F. (2005). Cyclooxygenase Enzymes: Regulation and Function. *Current Pharmaceutical Design*, 10(6), 577–588. <https://doi.org/10.2174/1381612043453144>
- Fontana, L., Lara, J., Santisteban, R., & Hernández, A. (2006). Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica Correspondencia. *Nutr. Hosp*, 21, 15–29. <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v21s2/original2.pdf>
- Fries, J. F., Williams, C. A., Bloch, D. A., & Michel, B. A. (1991). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. *The American Journal of Medicine*, 91(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90118-H](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90118-H)
- Fu, J. Y., Masferrer, J. L., Seibert, K., Raz, A., & Needleman, P. (1990). The induction and

- suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 265(28), 16737–16740. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)44821-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)44821-6)
- Furse, K. E., Pratt, D. A., Porter, N. A., & Lybrand, T. P. (2006). Molecular Dynamics Simulations of Arachidonic Acid Complexes with COX-1 and COX-2: *Biochemistry*, 45(1), 3189–3205.
- Gabizon, A., Bradbury, M., Prabhakar, U., Zamboni, W., Libutti, S., & Grodzinski, P. (2014). Cancer nanomedicines: Closing the translational gap. *The Lancet*, 384(9961), 2175–2176. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61457-4)
- García, J. A., & Carnota, J. J. G. (2000). *Fisiopatología de y The physiopathology of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2*.
- García Meijide, J. A., & Gómez-Reino Carnota, J. J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*, 27(1), 33–35. <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fisiopatologia-ciclooxigenasa-1-ciclooxigenasa-2-8546>
- García Rodríguez, L. A., & Hernández-Díaz, S. (2001). The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Research*, 3(2), 98–101. <https://doi.org/10.1186/ar146>
- Garrett M. Morris. (2010). AutoDock Version 4.2 - User Guide. *Guide*, 1–49.
- Garrote, A., & Bonet, R. (2003). El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Offarm*, 22(2), 56–62. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-papel-aime-el-tratamiento-13043197?referer=buscador>
- GIERSE, J. K., KOBOLDT, C. M., WALKER, M. C., SEIBERT, K., & ISAKSON, P. C. (1999). Kinetic basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases. *Biochemical Journal*, 339(3), 607–614. <https://doi.org/10.1042/bj3390607>
- Goetz Moro, M., Vargas Sanchez, P. K., Lupepsa, A. C., Baller, E. M., & Nobre Franco, G. C. (2017). Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Nefrología*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>
- Gregori, M. (2015). *Nanomedicine for the treatment of Alzheimer ' s disease*. 10, 1203–1218.
- Groenhof, G. (2013). Introduction to QM/MM simulations. *Methods in Molecular Biology*, 924, 43–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-17-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-17-5_3)
- Grover, J., Kumar, V., Singh, V., Bairwa, K., Sobhia, M. E., & Jachak, S. M. (2014). Synthesis, biological evaluation, molecular docking and theoretical evaluation of ADMET properties of nepodin and chrysophanol derivatives as potential cyclooxygenase (COX-1, COX-2) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.033>
- Guo, J. S., Cho, C. H., Wang, J. Y., & Koo, M. W. L. (2006). Differential effects of selective and non-selective inhibition of nitric oxide synthase on the expression and activity of cyclooxygenase-2 during gastric ulcer healing. *European Journal of Pharmacology*, 536(3), 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.088>
- Han, S., & Roman, J. (2005). COX-2 inhibitors suppress integrin  $\alpha 5$  expression in human lung carcinoma cells through activation of Erk: Involvement of Sp1 and AP-1 sites. *International Journal of Cancer*, 116(4), 536–546. <https://doi.org/10.1002/ijc.21125>
- Hare, J. I., Lammers, T., Ashford, M. B., Puri, S., Storm, G., & Barry, S. T. (2017). Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.025>

- Heisenberg, W. (1925). Quantum-Theoretical Re-Interpretation of kinematic and mechanical relations. *Zs. Phys.*, 33, 879–893.
- Hemler, M., Lands, W. E. M., & Smith, W. L. (1976). Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 251(18), 5575–5579. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)33098-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)33098-3)
- Hernández-Díaz, S., & Rodríguez, L. A. G. (2000). Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2093. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2093>
- Hill, T. L. (1948). Steric Effects. I. Van der Waals Potential Energy Curves. *The Journal of Chemical Physics*, 16(4), 399–404. <https://doi.org/10.1063/1.1746902>
- Hla, T., & Neilson, K. (1992). Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(16), 7384–7388. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.16.7384>
- Hoffman, R. S., Braga-mele, R., Donaldson, K., Emerick, G., Henderson, B., Kahook, M., Mamalis, N., Miller, K. M., Realini, T., Shorstein, N. H., Stiverson, R. K., & Wiroszko, B. (2016). Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 42(9), 1368–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.06.006>
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). The convolution equation of Choquet and Deny on [IN]-groups. *Integral Equations and Operator Theory*, 136(3B), 391–402. <https://doi.org/10.1007/BF01198136>
- Houk, K. N., & Liu, F. (2017). Holy grails for computational organic chemistry and biochemistry. *Accounts of Chemical Research*, 50(3), 539–543. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00532>
- Iannuzzi, M. (2005). *CPMD: Car-Parrinello molecular dynamics*. 220, 549–551.
- Iñiguez, M. A., Pablos, J. L., Carreira, P. E., Cabré, F., & Gomez-Reino, J. J. (1998). Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *British Journal of Rheumatology*, 37(7), 773–778. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.7.773>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2021a). *Definición de glioma - Diccionario de cáncer del NCI*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/glioma>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2021b). *Definición de micela - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/micela>
- J E Dinchuk 1, B D Car, R J Focht, J J Johnston, B D Jaffee, M B Covington, N R Contel, V M Eng, R J Collins, P. M. C. (1995). Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature*, 378(7), 603–605.
- Jorgensen, W. L., Gao, J., & Ravimohan, C. (1985). Monte Carlo simulations of alkanes in water: Hydration numbers and the hydrophobic effect. *Journal of Physical Chemistry*, 89(16), 3470–3473. <https://doi.org/10.1021/j100262a010>
- Kalliokoski, T., Kramer, C., Vulpetti, A., & Gedeck, P. (2013). Comparability of Mixed IC50 Data - A Statistical Analysis. *PLOS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061007>
- Kapetanovic, I. M. (2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions*, 171(2), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.12.006>
- Kaserer, T., Temml, V., Kutil, Z., Vanek, T., Landa, P., & Schuster, D. (2015). Prospective performance evaluation of selected common virtual screening tools. Case study: Cyclooxygenase (COX) 1 and 2. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 96, 445–457.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.017>
- Kaufmann, W. E., Andreasson, K. I., Isakson, P. C., & Worley, P. F. (1997). Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins*, *54*(3), 601–624. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(97\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(97)00128-7)
- Kermanizadeh, A., Powell, L. G., Stone, V., & Møller, P. (2018). Nanodelivery systems and stabilized solid-drug nanoparticles for orally administered medicine: Current landscape. *International Journal of Nanomedicine*, *13*, 7575–7605. <https://doi.org/10.2147/IJN.S177418>
- Kim, S. J., Flach, A. J., & Jampol, L. M. (2010). MAJOR REVIEW Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, *55*(2), 108–133. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.07.005>
- Lai, K. C., Chu, K. M., Hui, W. M., Wong, B. C. Y., Hu, W. H. C., Wong, W. M., Chan, A. O. O., Wong, J., & Lam, S. K. (2005). Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *American Journal of Medicine*, *118*(11), 1271–1278. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.04.031>
- Lanzo, C. A., Beechem, J. M., Talley, J., & Marnett, L. J. (1998). Investigation of the binding of isoform-selective inhibitors to prostaglandin endoperoxide synthases using fluorescence spectroscopy. *Biochemistry*, *37*(1), 217–226. <https://doi.org/10.1021/bi971691n>
- Lazaridis, T., & Karplus, M. (1999). Discrimination of the native from misfolded protein models with an energy function including implicit solvation. *Journal of Molecular Biology*, *288*(3), 477–487. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.2685>
- Lee, B.-S., Yoon, C. W., Osipov, A., Moghavem, N., Nwachokor, D., Amatya, R., Na, R., Pantoja, J. L., Pham, M. D., Black, K. L., & Yu, J. S. (2011). Nanoprodrugs of NSAIDs: Preparation and Characterization of Flufenamic Acid Nanoprodrugs. *Journal of Drug Delivery*, *2011*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/980720>
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, F. J. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*.
- Lee, H. J., Peredo, H. A., Cantú, S. M., Donoso, A. S., Puyó, A. M., & Choi, M. R. (2018). Effects of sodium tungstate and vanadyl sulphate on the liberation of prostanoids of the mesenteric vascular bed in diabetic rats. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, *30*(6), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.001>
- Lee, S. H., Fei, X., Lee, C., Do, H. T. T., Rhee, I., & Seo, S. Y. (2019). Synthesis of Either C2- or C4'-Alkylated Derivatives of Honokiol and Their Biological Evaluation for Anti-inflammatory Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *67*(9), 966–976. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00207>
- Lembo, D., Donalisio, M., Civra, A., Argenziano, M., & Cavalli, R. (2018). Nanomedicine formulations for the delivery of antiviral drugs: a promising solution for the treatment of viral infections. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *15*(1), 93–114. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1360863>
- Li, P., Rios Coronado, P. E., Longstaff, X. R. R., Tarashansky, A. J., & Wang, B. (2018). Nanomedicine Approaches Against Parasitic Worm Infections. *Advanced Healthcare Materials*, *7*(13), 1–18. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701494>
- Liu, M., Wang, Y., Chen, Y., Field, M. J., & Gao, J. (2014). QM/MM through the 1990s: The first twenty years of method development and applications. *Israel Journal of Chemistry*, *54*(8–9), 1250–1263. <https://doi.org/10.1002/ijch.201400036>
- Long, B., & Olah, M. E. (2020). Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in

- gout. In *Side Effects of Drugs Annual* (1st ed., Vol. 42). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2020.09.011>
- López, R. S. (2017). *Nanomedicinas En El Mercado*. [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAQUEL\\_SANCHEZ\\_LOPEZ.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAQUEL_SANCHEZ_LOPEZ.pdf)
- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha, C., & Browner, M. F. (1996). Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Structural Biology*, 3(11), 927–933. <https://doi.org/10.1038/nsb1196-927>
- Ma, Y., Mou, Q., Zhu, X., & Yan, D. (2017). Small molecule nanodrugs for cancer therapy. *Materials Today Chemistry*, 4, 26–39. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2017.01.004>
- Marcén, B., Sostres, C., & Lanás, A. (2016). Atención Primaria AINE y riesgo digestivo. *Atención Primaria*, 48(2), 73–76. [www.elsevier.es/aphttp://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.04.0080212-6567/](http://www.elsevier.es/aphttp://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.04.0080212-6567/)
- Martín Arias, L. H., Martín González, A., Sanz Fadrique, R., & Vazquez, E. S. (2019). Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(1), 55–73. <https://doi.org/10.1002/jcph.1302>
- Martín Mola, E., Carbonell Abelló, J., Álvaro-Gracia Álvaro, J. M., Benito Ruiz, P., De Miguel Mendieta, E., Tornero Molina, J., & Alonso, A. (2001). Sociedad Española de reumatología. Uso de coxibs. *Revista Espanola de Reumatologia*, 28(8), 341–342.
- Martinez, A., & Rivas, S. (2005). Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM*, 48(5), 8.
- McGettigan, P., & Henry, D. (2006). Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *Jama*, 296(13), 1633. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.jrv60011>
- McLean, L. R., Zhang, Y., Li, H., Li, Z., Lukasczyk, U., Choi, Y. M., Han, Z., Prisco, J., Fordham, J., Tsay, J. T., Reiling, S., Vaz, R. J., & Li, Y. (2009). Discovery of covalent inhibitors for MIF tautomerase via cocrystal structures with phantom hits from virtual screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(23), 6717–6720. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.106>
- MD Anderson Cancer Center. (2021). *Melena | MD Anderson Cancer Center Madrid*. <https://mdanderson.es/elcancer/glosario/melena>
- MedlinePlus. (2021). *Hemorragia digestiva*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003133.htm>
- Mennini, N., Furlanetto, S., Bragagni, M., Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., & Mura, P. (2014). Development of a chitosan-derivative micellar formulation to improve celecoxib solubility and bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(11), 1494–1502. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.831440>
- Merriam-Webster. (2021). *Inhibition | Definition of Inhibition*. <https://www.merriam-webster.com/dictionary/inhibition>
- Minghetti, L. (2004). Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 63(9), 901–910. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.9.901>
- Mirtha Companioni Gásquez. (1995). Acido araquidonico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001995000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001995000100002)
- Mitchell, M. D. (1992). 1 Biochemistry of the prostaglandins. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 6(4), 687–706. [https://doi.org/10.1016/S0950-3552\(05\)80184-1](https://doi.org/10.1016/S0950-3552(05)80184-1)



- MOE. (2013). *MOE MANUAL*. file:///C:/moe2014/html/moe/fcnref/chrgfcn.htm
- Moradkhani, M. R., Karimi, A., & Negahdari, B. (2018). Nanotechnology application for pain therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 46(2), 368–373. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1313265>
- Morales, C. (2017). Nanotecnología en Medicina. In *UBO Healt Journal* (Vol. 4). <https://doi.org/10.23854/07198698.20174morales44>
- Moreno, L., & Muedra, V. (2019). Farmacología básica del dolor (analgésicos). *Máster En Abordaje Integral Del Dolor*, 1–15. file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/MIT5Texto.pdf
- Morita, I., Schindler, M., Regier, M. K., Otto, J. C., Hori, T., Dewitt, D. L., & Smith, W. L. (1995). Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and-2. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 270, Issue 18, pp. 10902–10908). <https://doi.org/10.1074/jbc.270.18.10902>
- Mukhopadhyay, S. (2019). Chapter 18 - Nano Drugs: A Critical Review of Their Patents and Market. In *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00018-0>
- Niemirowicz, K., Durnaś, B., Piktel, E., & Bucki, R. (2017). Development of antifungal therapies using nanomaterials. *Nanomedicine*, 12(15), 1891–1905. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0052>
- Nugteren, D. H., & Van Dorp, D. A. (1965). The participation of molecular oxygen in the biosynthesis of prostaglandins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 98(3), 654–656. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(65\)90167-0](https://doi.org/10.1016/0005-2760(65)90167-0)
- Núñez, C., López, P., & Escudero, J. (2001). AINEs “clásicos” e inhibidores selectivos de la COX-2. *Insalud*, 2(4), 1–8. [https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/ii\\_4\\_aines\\_clasicos.pdf](https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/ii_4_aines_clasicos.pdf)
- Oprea, T. I. (2002). Virtual screening in lead discovery: A viewpoint. *Molecules*, 7(1), 51–62. <https://doi.org/10.3390/70100051>
- Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *Journal of Biological Chemistry*, 291(29), 15069–15081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713>
- Oscanoa-Espinoza, T., & Lizaraso-Soto, F. (2015). Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol Peru*, 35(1), 63–71. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292015000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007)
- Osonga, F. J., Kariuki, V. M., Wambua, V. M., Kalra, S., Nweke, B., Miller, R. M., Çeşme, M., & Sadik, O. A. (2019). Photochemical Synthesis and Catalytic Applications of Gold Nanoplates Fabricated Using Quercetin Diphosphate Macromolecules. *ACS Omega*, 4(4), 6511–6520. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02389>
- Oxford Languages. (2022). *Oxford Languages and Google - Spanish* /. <https://languages.oup.com/google-dictionary-es/>
- Parente, L., & Perretti, M. (2003). Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: Two enzymes in the spotlight. *Biochemical Pharmacology*, 65(2), 153–159. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01422-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01422-3)
- Parthasarathi, R., & Dhawan, A. (2018). In Silico Approaches for Predictive Toxicology. In *In Vitro Toxicology*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804667-8.00005-5>
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Diaz-Torres, L. A., Grillo, R., Swamy, M. K., Sharma, S., Habtemariam, S., & Shin,

- H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects 10 Technology 1007 Nanotechnology 03 Chemical Sciences 0306 Physical Chemistry (incl. Structural) 03 Chemical Sciences 0303 Macromolecular and Materials Chemistry 11 Medical and He. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8>
- Patrono, C., & Baigent, C. (2014). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*, 129(8), 907–916. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480>
- Pawlosky, N. (2013). Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike? *Canadian Pharmacists Journal*, 146(2), 80–83. <https://doi.org/10.1177/1715163513481569>
- Pérez Ruíz, A., Delfín Soto, O., Cairo Iturrioz, M., & Robaina Ruiz, J. M. (2015). Interrelación del equilibrio tromboxano A<sub>2</sub>-prostaciclina y su modificación cuando se ingiere aspirina. *Revista Cubana de Estomatología*, 52(1), 103–110.
- Pham, C. T. N. (2011). *Nanotherapeutic approaches for the treatment of rheumatoid arthritis*. December, 607–619. <https://doi.org/10.1002/wnan.157>
- Picot, D., Loll, P. J., & Garavito, R. M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H<sub>2</sub> synthase-1. *Nature*, 367(6460), 243–249. <https://doi.org/10.1038/367243a0>
- Pople, J. A. (1953). Electron interaction in unsaturated hydrocarbons. *Transactions of the Faraday Society*, 49, 1375–1385. <https://doi.org/10.1039/tf9534901375>
- Pradilla-Vesga, O. E. (2005). Ciclooxigenasa 3: la nueva iso-enzima en la familia. *MedUNAB*, 181–184.
- Prasad, L. K., & Mary, H. O. (2015). *Nanomedicine delivers promising treatments for rheumatoid arthritis*.
- Prasher, P., Mudila, H., Sharma, M., & Khati, B. (2019). Developmental perspectives of the drugs targeting enzyme-instigated inflammation: a mini review. *Medicinal Chemistry Research*, 28(4), 417–449. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02315-7>
- Radenković, M., Stojanović, M., Janković, R., Topalović, M., & Stojiljković, M. (2012). Combined contribution of endothelial relaxing autacoides in the rat femoral artery response to CPCA: An adenosine A<sub>2</sub> receptor agonist. *The Scientific World Journal*, 2012(1). <https://doi.org/10.1100/2012/143818>
- Radom, L. (2004). John A. Pople (1925–2004). *Nature*, 428(6985), 816–816. <https://doi.org/10.1038/428816a>
- Ramsden, J. J. (2005). What is nanotechnology? *Nanotechnology Perceptions*, 1(1), 3–17. <https://doi.org/10.4024/n03ra05/01.01>
- Ray, W. A., Disease, C. H., Varas-Lorenzo, C., Chung, C. P., Castellsague, J., Murray, K. T., Stein, M., Daugherty, J. R., Arbogast, P. G., & García-Rodríguez, L. A. (2009). Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(3), 155–163. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689>
- Razzaghi-Asl, N., Mirzayi, S., Mahnam, K., & Sepehri, S. (2018). Identification of COX-2 inhibitors via structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 83, 138–152. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.05.010>
- Real Academia de Ingeniería. (2022). *nanocristal | Real Academia de Ingeniería*. <http://diccionario.raing.es/es/lema/nanocristal>
- Robbinson, A. (2016). NON-STEROIDAL DRUGS ( NSAIDs ): Making safer treatment choices.

- Annals of Emergency Medicine*, 2, 8–19.
- Rojas-aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). *La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?* 286–291.
- Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer? *Educacion Quimica*, 27(4), 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>
- Rosas, J., Santos, G., Martín, R., Cortés, R., & Álvarez, A. (2018). Capítulo 26: Antiinflamatorios no esteroideos. *Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR, 1*, 469–476.
- Rubio, I. T. (2015). Facultad De Farmacia Universidad Complutense. *Leches Fermentadas : Tradición e Innovación*, 21. [http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/VIRGINIA\\_SAMPABLO\\_NUÑEZ.pdf](http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/VIRGINIA_SAMPABLO_NUÑEZ.pdf)
- Sainz, V., Coniot, J., Matos, A. I., Peres, C., Zupančič, E., Moura, L., Silva, L. C., Florindo, H. F., & Gaspar, R. S. (2015). Regulatory aspects on nanomedicines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 468(3), 504–510. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.023>
- Salih, S. J., & Chem, P. D. P. (2017). *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Review. 1*(1), 23–41.
- Salpeter, S. R., Gregor, P., Ormiston, T. M., Whitlock, R., Raina, P., Thabane, L., & Topol, E. J. (2006). Meta-Analysis: Cardiovascular Events Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *American Journal of Medicine*, 119(7), 552–559. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.056>
- Sánchez., A. P. (2015). *Estudio Experimental de Quimioprevención del Cáncer Colorrectal con el inhibidor específico de la Ciclooxygenasa-2, Rofecoxib.* 1–140. <https://idus.us.es/handle/11441/39848>
- Schnitzer, T. J. (2002). Update of ACR guidelines for osteoarthritis: Role of the coxibs. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(4 SUPPL. 1), 24–30. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00372-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00372-X)
- Schrödinger, E. (1926). The physical reviw. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. In *Physik* (Vol. 28, Issue 6, pp. 1049–1070).
- ScienceDirect. (2020). *Sílice mesoporosa: una descripción general | Temas de ScienceDirect.* <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/mesoporous-silica>
- ScienceDirect. (2021). *Acoplamiento (molecular): una descripción general.* <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/docking-molecular>
- ScienceDirect. (2022). *Nanopartículas de metal: una descripción general | Temas de ScienceDirect.* <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/metal-nanoparticle>
- Sebastiá, J. S. M. (2013). *Las Leyes de Newton de la mecánica: Una revisión histórica y sus implicaciones en los textos de enseñanza.* 217, 199–217. <https://doi.org/7203/DCES.27.2241>
- Seidenberg, B. C. (1999). COX-2 inhibitors [20]. *Lancet*, 353(9168), 1978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)77198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)77198-1)
- Shankar, P. R., & Upadhyay, D. K. (2005). Book Review: Pharmacology by Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Moore PK. Fifth Edition Churchill Livingstone, Edinburgh, 2003. *IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS Research (RIDR) IJPT*, 4(4), 151–151. <http://ijpt.iums.ac.ir>
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: Progress,

- challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 20–37. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- Shumilov, M., Bercovich, R., Duchi, S., Ainbinder, D., & Touitou, E. (2010). *Ibuprofen Transdermal Ethosomal Gel: Characterization and Efficiency in Animal Models*. 6(5), 569–576. <https://doi.org/10.1166/jbn.2010.1153>
- Silverstein, F., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., & Geis, G. S. (2000). Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284(10), 1247–1255.
- Silverstein, F. E., Graham, D. Y., Senior, J. R., Davies, H. W., Struthers, B. J., Bittman, R. M., & Geis, G. S. (1995). Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 123(4), 241–249. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00001>
- Smith, W. L., Dewitt, D. L., & Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and. *Annual Review of Biochemistry*, 69, 145–182.
- Smith, W. L., & Lands, W. E. (1971). Stimulation and blockade of prostaglandin biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 246(21), 6700–6702. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)34171-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)34171-7)
- Soehngen, E. C., Godin-Ostro, E., Fielder, F. G., Ginsberg, R. S., Slusher, M. A., & Weiner, A. L. (1988). Encapsulation of indomethacin in liposomes provides protection against both gastric and intestinal ulceration when orally administered to rats. *Arthritis & Rheumatism*, 31(3), 414–422. <https://doi.org/10.1002/art.1780310314>
- Sostres, C., Gargallo, C. J., & Lanás, A. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Research and Therapy*, 15(SUPPL 3), 1–8. <https://doi.org/10.1186/ar4175>
- Sox, H. C. (2002). Disease prevention guidelines from the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 136(2), 155–156. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-2-200201150-00014>
- Sriperumbuduri, S., & Hiremath, S. (2019). The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 28(2), 163–170. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000473>
- Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., & Frisch, M. J. (1994). Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *Journal of Physical Chemistry*, 98(45), 11623–11627. <https://doi.org/10.1021/j100096a001>
- Stoffels, A. A. and P. (2017). *History: Potential, Challenges, and Future Development in Nanopharmaceutical Research and Industry*. 1–15.
- Straube, S., Tramèr, M. R., Moore, R. A., Derry, S., & McQuay, H. J. (2009). Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: Effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterology*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-41>
- Sundar, S., & Kumar Prajapati, V. (2012). Drug Targeting to Infectious Diseases by Nanoparticles Surface Functionalized with Special Biomolecules. *Current Medicinal Chemistry*, 19(19), 3196–3202. <https://doi.org/10.2174/092986712800784630>
- Taylor, R. D., Jewsbury, P. J., & Essex, J. W. (2002). A review of protein-small molecule docking methods - Taylor-JCAMD2002.pdf. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 16, 151–166.

- [https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1020155510718.pdf%0Ahttp://infochimie.u-strasbg.fr/master/tutochemo/TP10/Docking\\_PDF\\_2010/Bibliography/Taylor-JCAMD2002.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1020155510718.pdf%0Ahttp://infochimie.u-strasbg.fr/master/tutochemo/TP10/Docking_PDF_2010/Bibliography/Taylor-JCAMD2002.pdf)
- Tejada, F. (2018). Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clín Med Fam*, 3(3), 177–191. <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
- Terán Estrada, L. (2008). Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa. *Reumatología Clínica*, 4(3), 107–114. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(08\)71813-8](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(08)71813-8)
- Turo, A., Silva, K., & Ríos, P. (2019). Implementación de Nanotecnología en fármacos. *Grupo Gemis*, 1(1), 1–5.
- Umamaheswaran, S., Dasari, S. K., Yang, P., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2018). Stress, inflammation, and eicosanoids: an emerging perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(2–3), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9741-1>
- Valsecia, M. (2010). ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES ( AINEs ). *Jano*, 112–132. [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen4/cap7\\_aines.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf)
- Van Ryn, J., & Pairet, M. (1997). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 6(5), 609–614. <https://doi.org/10.1517/13543784.6.5.609>
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- Vega, E., Egea, M. A., Gardu, M. L., García, M. L., Sánchez, E., Espina, M., & Calpena, A. C. (2013). *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Flurbiprofen PLGA-PEG nanospheres : Role of hydroxy-  $\beta$ -cyclodextrin on ex vivo human skin permeation and in vivo topical anti-inflammatory efficacy*. 110, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.04.045>
- Verhoeven, F., Totson, P., Marie, C., Prigent-Tessier, A., Wendling, D., Tournier-Nappey, M., Prati, C., & Demougeot, C. (2017). Diclofenac but not celecoxib improves endothelial function in rheumatoid arthritis: A study in adjuvant-induced arthritis. *Atherosclerosis*, 266, 136–144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.033>
- Vinnitsa, B., Mónica, G., Marisela, V., Alva1, T., García, A., García, F., & Hernández1, F. (2006). Estudio preliminar de los efectos de los inhibidores de la síntesis de eicosanoides sobre la actividad de fenoloxidasas del acocil (*Cambarellus montezumae*). *Universidad Simon Bolivar*, 11. <file:///C:/Users/juliana/Downloads/Dialnet-EstudioPreliminarDeLosEfectosDeLosInhibidoresDeLaS-2986633.pdf>
- Wampler, J. E., Stewart, D. E., & Gallion, S. L. (1990). *Molecular Dynamics Simulations of Proteins and Protein-Protein Complexes*. 45, 68–84. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-75234-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-75234-6_8)
- Weissig, V., Pettinger, T. K., & Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4357–4373. <https://doi.org/10.2147/IJN.S46900>
- Westheimer, F. H., & Mayer, J. E. (1946). The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl. *The Journal of Chemical Physics*, 14(12), 733–738. <https://doi.org/10.1063/1.1724095>
- Whelton, A., & Hamilton, C. W. (1991). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *Journal of Clinical Pharmacology*, 31(7), 588–598. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x>
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer

- therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, 200, 138–157. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>
- Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L., & Simmons, D. L. (1991). Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(7), 2692–2696. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.7.2692>
- Yung-Chi, C., & Prusoff, W. H. (1973). Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochemical Pharmacology*, 22(23), 3099–3108. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(73\)90196-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2)
- Zhang, Z., & Huang, G. (2012). Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres : enhanced therapeutic efficiency and decreased systemic toxicity in the treatment of osteoarthritis. 19(June), 255–263. <https://doi.org/10.3109/10717544.2012.700962>
- Zwanzig, R. W. (1954). High Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar Gases. *Journal of Chemical Physics*, 22(8), 1420–1426. <https://doi.org/10.1063/1.1740409>

# Apéndice

**Tabla 1S.** Acontecimientos importantes en AINEs.

| Año       | Acontecimiento   |
|-----------|--|
| 1970      | Se demuestra la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, el cual es el mecanismo de acción de la aspirina y los AINEs. Se emplea el uso de indometacina, ácido acetilsalicilato de sodio y salicilato de sodio, comparando el porcentaje de inhibición de prostaglandinas mediante su expresión (Vane, 1971).                                       |
| 1988      | Descubrimiento de la encapsulación de los AINEs en sistemas de nanoadministración, la cual puede reducir su contacto con la capa de moco después de la administración oral, disminuyendo sus efectos irritantes locales sobre el epitelio (Soehngen <i>et al.</i> , 1988).   |
| 1989      | Identificación de la ciclooxigenasa COX-2 por Phillip Needleman, en este mismo año, biólogos moleculares identifican un gen temprano inmediato, por homología a la COX-1, que es responsable de esta actividad. (Fu <i>et al.</i> , 1990; Xie <i>et al.</i> , 1991).   |
| 1991-1993 | Creación de la primera generación de inhibidores selectivos de la COX-2 (Lanzo <i>et al.</i> , 1998; Seidenberg, 1999).  |
| 1992      | Descubrimiento del mecanismo de acción de los AINEs no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 debido a que obstruyen la entrada del precursor del ácido araquidónico (Lanzo <i>et al.</i> , 1998).  |
| 1994      | Se publica la primera estructura cristalina de la COX-1 (Picot <i>et al.</i> , 1994).  |
| 1995      | Se desarrollan ensayos clínicos de inhibidores selectivos de COX-2 dentro de esta clasificación se encuentra el Celecoxib y Rofecoxib. Estos demuestran que pueden reducir el dolor y la inflamación tanto de forma aguda como crónica (Fitzgerald & Patrono, 2001).   |
| 1995      | Descubrimiento del primer nanofármaco (Doxorrubicina) lanzado al mercado para cáncer (Barenholz, 2012).  |
| 1996      | Se publica la estructura cristalina de la COX-2 (Luong <i>et al.</i> , 1996).  |
| 2000      | La FDA recomienda que los inhibidores de la COX-2 se utilicen en pacientes con factores de riesgo, como la enfermedad cardiovascular e hipertensión" (Schnitzer, 2002).<br>Se detecta que el uso desmedido de la aspirina la convierte en una causa de sangrado generando úlceras (Sox, 2002).   |
| 2011      | Se descubre que en la encapsulación de los AINEs no influye su selectividad, pero si su biodistribución, permitiendo acumular tejidos con patologías inflamatorias, mismas que se pueden identificar en la artritis reumatoide, a través del efecto mejorado de permeabilidad y retención o por sus siglas <i>EPR</i> (Pham, 2011; Prasad & Mary, 2015). |



|      |  |
|------|--|
| 2014 | Se reporta una gran variedad nanoportadores con fármacos de tipo AINEs para el tratamiento de cáncer y enfermedades infecciosas (Sundar & Kumar Prajapati, 2012; Weissig <i>et al.</i> , 2014).  |
| 2017 | Algunos nanoportadores usados según (Stoffels, 2017) son: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposomas.</li> <li>• Nanopartículas de lípidos sólidos.</li> <li>• Nanocristales.</li> <li>• Nanoformulaciones a base de polímeros.</li> <li>• Nanopartículas conjugadas de proteína-fármaco.</li> <li>• Nanoformulaciones a base de tensioactivos.</li> <li>• Nanopartículas a base de metales</li> <li>• Dendrímeros.</li> <li>• Virosomas.</li> <li>• Virus modificados.</li> </ul> |
| 2019 | Se descubre que el uso de nanoportadores mejora la solubilidad, biodisponibilidad o actividad de los AINEs, según una recopilación de estudios preclínicos (Al-Lawati <i>et al.</i> , 2019b).  |

**Tabla 2S.** Acontecimientos importantes en la bioquímica computacional.

| Año       | Antecedentes de la bioquímica computacional  |
|-----------|--|
| 1687      | Issac Newton publicó la primera versión del libro <i>Mathematical Principles of Natural Philosophy</i> que engloba toda su teoría de la mecánica clásica. (Sebastiá, 2013)   |
| 1925      | Werner Heisenberg desarrolló un sistema llamado mecánica matricial, el cual se basaba en las frecuencias y amplitudes de la radiación absorbida y emitida por el átomo y en los niveles de energía del sistema atómico.(Heisenberg, 1925)  |
| 1926      | Erwin Schrödinger propone el modelo Cuántico-Ondulatorio a partir de los estudios de De Broglie, Bohr y Sommerfeld.(Schrödinger, 1926)   |
| 1946      | Terrel L. Hill fue un pionero de la química computacional debido a que propuso un método semiempírico aproximado para estimar curvas de energía potencial por Van Der Walls. (Hill, 1946)  |
| 1947      | Gracias al trabajo de Terrel L. Hill se llevó a cabo una investigación similar independiente dirigida a calcular la tasa de racemización de derivados de difenilo ópticamente activos (es decir, estéricamente impedidos). (Westheimer & Mayer, 1946)  |
| 1953      | Rudolph Pariser, Robert Parr y John Pople desarrollan el método <i>Pariser–Parr–Pople (PPP)</i> aplicando métodos semi-empíricos a la predicción cuantitativa de estructuras y espectros electrónicos, en moléculas de interés en el campo de la química orgánica.(Pople, 1953)  |
| 1954      | Roberto W. Zwanzig propone una Ecuación de estado de alta temperatura por un método de perturbación en gases no polares dando inicio al método computacional de <i>Free Energy Perturbation (FEP)</i> siendo pionero en el desarrollo de la mecánica clásica computacional.(Zwanzig, 1954)                                   |
| 1964      | Hohenberg-Kohn establecen un teorema llamado Density Functional Theory que consiste en que el estado fundamental de cualquier sistema de muchas partículas que interactúan con una interacción entre partículas fija dada es un funcional único de la densidad electrónica $n(r)$ .(Hohenberg & Kohn, 1964)                  |
| 1967      | Se desarrolla un modelo semi-empírico de Estados fundamentales de moléculas con enlace sigma (SCF) para el tratamiento orbital molecular de hidrocarburos.(Dewar & Klopman, 1918)  |
| 1968-1976 | En 2013 se otorgó a los investigadores Lifson Warshel y Levitt Karplus por su autoría en las dos primeras publicaciones que utilizaron el concepto de métodos combinados de mecánica cuántica y mecánica molecular ( <i>QM/MM</i> ). (Liu et al., 2014)  |
| 1985      | Se realizaron simulaciones de tipo Monte Carlo de alcanos en agua.(Jorgensen <i>et al.</i> , 1985)   |
| 1990      | Dio origen a la realización de simulaciones de dinámica molecular de proteínas y complejos proteína-proteína.(Wampler <i>et al.</i> , 1990)  |
| 1994      | Para complementar el planteamiento de Khon-Sham se proponen funcionales como Aproximaciones de Gradiente Generalizado (GGA). Sin embargo, no solucionaban el problema de repulsión Coulombiana y el principio de exclusión de Pauli por lo que se desarrollaron métodos híbridos como B3YLP. (Stephens <i>et al.</i> , 1994) |
| 1998      | En 1998 se dividió a partes iguales entre Walter Kohn "por su desarrollo de la teoría funcional de la densidad" y John A. Pople " por su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica " (Gaussian70). (Radom, 2004)   |

- 1999 Themis Lazaridis<sup>1</sup> and Martin Karplus llevan a cabo una investigación sobre discriminación de los modelos nativos de proteínas mal plegadas con una función energética que incluye la solución implícita. (Lazaridis & Karplus, 1999)
- 2004 Se desarrolla el modelo Car-Parrinello CPMD.(Iannuzzi, 2005)
- 2010- Se busca refinar el modelo *DFT* para cálculos cada vez más finos. Stephan Ehrlich,  
2022 Jonas MOEIlmann, and Stefan Grimme propusieron un modelo de *DFT* corregido por dispersión para interacciones aromáticas en sistemas complejos.(Ehrlich *et al.*, 2013)

**Tabla 3S.** Funciones de las ciclooxigenasas.

| Su función renal.  | Su injerencia en la artritis.   | Otras funciones   |
|--|---|---|
| La inhibición de estas prostaglandinas tiende a disminuir la perfusión renal total y a redistribuir el flujo sanguíneo hacia la corteza. En situaciones extremas, esto culmina en una vasoconstricción renal aguda e isquemia medular que puede desembocar en fallo renal agudo. La PGE2 tiene un efecto diurético y natriurético, de ahí la retención hidrosalina que producen los AINEs (J E Dinchuk, <i>et al.</i> , 1995). | En diversos estudios expresados por Crofford y colaboradores (Crofford <i>et al.</i> , 1994; Iñiguez <i>et al.</i> , 1998) mencionan que el líquido sinovial en los pacientes con artritis se ha detectado COX-1 y COX-2 a nivel proteico y de ARNm. En ambos casos las células responsables son células mononucleadas de estirpe monocítico-fagocitario. | La COX-1 se encuentra en las neuronas de todo el cerebro, en especial en el área frontal. En neonatos existen valores elevados de expresión de COX-2 en la región frontal, que se mantienen más reducidos en la edad adulta. En algunos animales, y quizás también en seres humanos la COX-2 también se expresa en la médula espinal (Kaufmann <i>et al.</i> , 1997).<br>Gracias a estudios epidemiológicos la conexión entre la COX y la enfermedad de Alzheimer, se ha comprobado; Debido a que el contenido de COX-2 en el tejido cerebral de los pacientes con Alzheimer es más bajo de lo normal, lo que puede reflejar una excesiva pérdida de neuronas en los estadios avanzados de la enfermedad (Breitner <i>et al.</i> , 1995). |

**Tabla 4S.** Definición de los métodos de direccionamiento de nanofármacos.

| Métodos de mejora del direccionamiento de nanofármacos | Definición   |
|--|--|
| Direccionamiento pasivo                                | Se basa en el efecto EPR, el cual, promueve la permeación y acumulación de fármaco en el tejido tumoral. Esto gracias a que los vasos sanguíneos del tumor presentan un endotelio fenestrado con espacios entre 100 nm y 780 nm, la nanomedicina entra al lugar de acción por procesos de convección y difusión sin necesidad de un ligando específico en la superficie del nanotransportador, Por ejemplo: Doxorrubicina o Abraxane (Shi <i>et al.</i> , 2017; Wicki <i>et al.</i> , 2015). |
| Direccionamiento activo                                | Consiste en la adición de un ligando de alta afinidad en la superficie del nanotransportador. El ligando puede ser elegido de manera que sólo se una a las células enfermas, mientras que no lo hace a las células sanas (Shi <i>et al.</i> , 2017; Wicki <i>et al.</i> , 2015).   |
| Liberación dependiente de estímulos                    | Es realizada mediante sistemas que actúan en respuesta a estímulos físicos, químicos y biológicos. En otras palabras, cuando estos estímulos interfieren con la fase, la estructura o conformación del nanotransportador se produce la liberación del fármaco. (Shi <i>et al.</i> , 2017; Wicki <i>et al.</i> , 2015)  |

**Tabla 5S.** Métodos Descriptivos utilizados en Bioquímica Computacional (Taylor *et al.*, 2002).

| Método                     | Descripción  |
|----------------------------|--|
| Monte Carlo (MC)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es una de las técnicas de optimización y predicción de estructuras más utilizadas debido a la combinación de modelos de energía potencial atomística con técnicas de búsqueda estocástica.</li> <li>• Aplica movimientos cartesianos aleatorios al sistema, aceptar o rechazar el movimiento en función de una probabilidad de Boltzmann.</li> <li>• Puede usar una función de energía simple que no requiere información derivada facilitando el poder navegar por una hiper-superficie accidentada.</li> <li>• Las primeras implementaciones de <i>software</i> como <i>AutoDock</i> utilizó <i>Metropolis</i> con una evaluación de la energía basada en una cuadrícula, formulada en el campo de fuerza <i>AMBER</i>, para acoplar ligandos flexibles en el bolsillo de la cavidad de unión de un receptor rígido.</li> </ul> |
| Basados en fragmentos.     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se definen como la división del ligando en porciones o fragmentos separados.</li> <li>• Se requieren decisiones subjetivas sobre la importancia de los diversos grupos funcionales en el ligando, ocasionando la omisión de posibles soluciones debido a las suposiciones realizadas sobre el panorama energético potencial.</li> <li>• Una elección juiciosa del fragmento de base es esencial para estos métodos y puede afectar significativamente la calidad de los resultados.</li> </ul>  |
| Complementariedad puntual. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El acoplamiento molecular de ligandos al sitio de unión de un receptor se realiza utilizando puntos de complementariedad entre la proteína y el ligando.</li> <li>• La superficie molecular se representa como una serie de cubos de superficie (junto con la superficie normal) y cubos de volumen (cubos dentro de la molécula).</li> <li>• La descripción del cubo del ligando se gira y se traduce para obtener el número máximo de coincidencias entre los cubos de la superficie del ligando y de la proteína, menos el número de superposiciones del cubo de volumen.</li> <li>• Las soluciones de acoplamiento molecular se agrupan luego en función de los vectores de traslación y los ángulos de rotación. Posteriormente, el valor promedio para cada grupo se califica</li> </ul>                                    |

---

|                         |  |
|-------------------------|--|
|                         | utilizando una suma geométrica de descriptores de átomos, que se basan en cargas, donantes/aceptores de enlaces de hidrógeno e hidrofobicidad.   |
| Geometría de Distancia. | <ul style="list-style-type: none"><li>• Determinan los modos de unión entre la proteína y el ligando considerando únicamente los enlaces de hidrógeno.</li><li>• Muestra el espacio conformacional identificando modos de enlace locales que luego se utilizan para dirigir un algoritmo de incrustación.</li></ul>  |
| Búsquedas tabú.         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Son aquellos métodos que pueden describirse como una evolución estocástica del sistema utilizando una búsqueda tabú con una función de puntuación generalizada.</li><li>• Se genera una conformación de ligando aleatorio inicial (solución actual). Luego se aplican movimientos aleatorios al ligando para generar una población de soluciones (típicamente 100 soluciones).</li><li>• Estas soluciones se califican y clasifican en orden ascendente. La solución de mayor rango se acepta como la nueva solución actual (suponiendo que es la de menor energía hasta el momento).</li><li>• Se genera una nueva población aleatoria a partir de esta nueva solución actual y el proceso se repite para un número de iteraciones definido por el usuario.</li></ul> |

---

**Tabla 6S.** Energías del acoplamiento molecular, distancias de enlace, tipos de enlace e interacciones de AINEs tradicionales y nanofármacos en COX-1 y COX-2 por Acoplamiento molecular rígido.

| <i>MOE</i>                    |                    |             |  |                |  |                         |
|-------------------------------|--------------------|-------------|--|----------------|--|-------------------------|
| AINEs selectivos              |                    |             |  |                |  | COX-1                   |
| Acoplamiento molecular rígido | Energía (kcal/mol) | <i>RMSD</i> | Aminoácidos                                  | Tipo de enlace | Donador o Aceptor                          | Distancia de enlace (Å) |
| AAS                           | -20.79             | 0.51        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 1.86                    |
| Diclofenaco                   | -68.21             | 0.39        | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                | 1.83 y 1.98             |
| Flurbiprofeno                 | -33.51             | 0.78        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:D</i>                               | 2.44                    |
| Indometacina                  | -27.02             | 0.54        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:D</i>                               | 2.16                    |
| Ketoprofeno                   | -34.66             | 0.44        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:D</i>                               | 2.29                    |
| Paracetamol                   | -22.79             | 0.91        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.06                    |
| AINEs selectivos              |                    |             |  |                |  | COX-2                   |
| Parecoxib                     | -60.75             | 0.66        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.1                     |
| Celecoxib                     | -53.51             | 0.58        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.2                     |
| Rofecoxib                     | -49.56             | 0.51        | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Ser:D</i>                | 2.17 Y 1.71             |
| Ácido mefenámico              | -89.95             | 0.23        | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                | 1.68 y 1.67             |
| Etoricoxib                    | -35.76             | 0.42        | <i>His90</i> , <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i> | HH             | <i>His:A</i> , <i>Arg:D</i> y <i>Ser:D</i> | 2.44, 2.37 y 1.74       |
| Lumiracoxib                   | -36.91             | 0.64        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:D</i>                               | 2.04                    |
| Valdecoxib                    | -55.49             | 0.73        | <i>Tyr385</i> y <i>Ser530</i>                | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                | 2.16, 2.24, 2.33        |
| AINEs no selectivos           |                    |             |  |                |  | COX-1                   |
| Meloxicam                     | -28.36             | 0.48        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 1.66                    |
| Piroxicam                     | -28.52             | 0.52        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 1.72                    |
| Sulindac                      | -33.14             | 0.96        | <i>Tyr385</i>                                | HH             | <i>Tyr:D</i>                               | 2.04                    |
| Naproxeno                     | -38.18             | 0.67        | <i>Tyr385</i>                                | HH             | <i>Tyr:D</i>                               | 2.2                     |
| Ibuprofeno                    | -32.81             | 0.55        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:A</i>                               | 2.4                     |
| Ketorolaco                    | -43.29             | 0.76        | <i>Arg120</i> y <i>Ser530</i>                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.53 y 1.97             |
| AINEs no selectivos           |                    |             |  |                |  | COX-2                   |
| Meloxicam                     | -29.25             | 0.63        | <i>Arg120</i> y <i>Tyr355</i>                | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Tyr:A</i>                | 2.05 y 2.15             |
| Ibuprofeno                    | -32.2              | 0.57        | <i>Arg120</i>                                | HH             | <i>Arg:D</i>                               | 2.18                    |
| Ketorolaco                    | -42.66             | 0.61        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.24                    |
| Naproxeno                     | -37.17             | 0.52        | <i>Arg120</i> y <i>Tyr355</i>                | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Tyr:A</i>                | 2.13 y 2.18             |
| Piroxicam                     | -21.43             | 0.53        | <i>Ser530</i>                                | HH             | <i>Ser:D</i>                               | 2.33                    |
| Sulindac                      | -31.04             | 0.5         | <i>Tyr385</i>                                | HH             | <i>Tyr:D</i>                               | 1.93                    |



| nanofármacos                  |                    |         |                               |                |                             |                         | COX-1             |
|-------------------------------|--------------------|---------|-------------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| Doxorrubicina                 | 15.38              | 0.63    | <i>Ile523 y Ser530</i>        | HH             | <i>Ile:D y Ser:D</i>        |                         | 2.12 y 2.01       |
| Loxorribina                   | -253.73            | 0.91    | <i>Ile523 y Ser530</i>        | HH             | <i>Ile:D y Ser:A</i>        |                         | 2.29 y 1.87       |
| Resiquimod                    | -96.66             | 0.69    | <i>Tyr385 y Ser530</i>        | HH             | <i>Tyr:D y Ser:D</i>        |                         | 2.07 y 1.92       |
| UC-1V150                      | -107.99            | 0.26    | <i>Met113 y Ser530</i>        | HH             | <i>Met:A y Ser:A</i>        |                         | 3.78 y 1.87       |
| nanofármacos                  |                    |         |                               |                |                             |                         | COX-1             |
| Doxorrubicina                 | -18.74             | 0.78    | <i>Arg120 y Ser530</i>        | HH             | <i>Arg:D y Ser:D</i>        |                         | 2.03 y 1.84       |
| Loxorribina                   | -255.24            | 0.56    | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH             | <i>Arg:D, Tyr:D y Ser:D</i> |                         | 2.37, 2.23 y 2.03 |
| Resiquimod                    | -105.35            | 0.7     | <i>Tyr385 y Ser530</i>        | HH             | <i>Tyr:D y Ser:D</i>        |                         | 1.53 y 2.09       |
| <i>UC-1V150</i>               | -270.65            | 0.44    | <i>Arg120 y Ser530</i>        | HH             | <i>Arg:D y Ser:D</i>        |                         | 2.10 Y 2.11       |
| <b>AutoDock</b>               |                    |         |                               |                |                             |                         |                   |
| AINEs selectivos              |                    |         |                               |                |                             |                         | COX-1             |
| Acoplamiento molecular rígido | Energía (kcal/mol) | Corrida | Aminoácidos                   | Tipo de enlace | Donador o Aceptor           | Distancia de enlace (Å) |                   |
| Paracetamol                   | -5.38              | 670     | <i>Ser530</i>                 | HG             | COX-1:A                     | 1.885                   |                   |
| AAS                           | -7.09              | 341     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HG y HH        | COX-1:A                     | 1.907 y 1.95            |                   |
| Diclofenaco                   | -8.61              | 928     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-1:A                     | 1.813 y 1.853           |                   |
| Flurbiprofeno                 | -7.96              | 95      | <i>Arg120</i>                 | HE             | COX-1:A                     | 1.988                   |                   |
| Indometacina                  | -8.56              | 496     | <i>Tyr385</i>                 | HH             | COX-1:A                     | 1.6999                  |                   |
| Ketoprofeno                   | -8.93              | 422     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-1:A                     | 1.909 y 1.666           |                   |
| AINEs selectivos              |                    |         |                               |                |                             |                         | COX-2             |
| Parecoxib                     | -8.67              | 708     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-2:A                     | 2.232 y 1.554           |                   |
| Celecoxib                     | -8.94              | 654     | <i>Tyr385</i>                 | HH             | COX-2:A                     | 1.96                    |                   |
| Rofecoxib                     | -9.27              | 414     | <i>Arg120, Arg120, Ser530</i> | HE, HH Y HG    | COX-2:A                     | 1.845 y 1.832           |                   |
| Ácido Mefenamico              | -8.05              | 565     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-2:A                     | 1.737 y 2.083           |                   |
| Etoricoxib                    | -8.97              | 11      | <i>Ser530</i>                 | HG             | COX-2:A                     | 2.25                    |                   |
| Lumiracoxib                   | -8.24              | 918     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-2:A                     | 1.001 y 1.615           |                   |
| Valdecoxib                    | -8.74              | 154     | <i>Tyr385</i>                 | HH             | COX-2:A                     | 2.122                   |                   |
| AINEs no selectivos           |                    |         |                               |                |                             |                         | COX-1             |
| Ibuprofeno                    | -7.09              | 56      | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-1:A                     | 1.762 y 1.726           |                   |
| Ketorolaco                    | -7.99              | 135     | <i>Tyr385, Ser530</i>         | HH Y HG        | COX-1:A                     | 1.972 y 1.662           |                   |
| Meloxicam                     | -8.84              | 564     | <i>Ser530</i>                 | HG             | COX-1:A                     | 1.967                   |                   |
| Naproxeno                     | -7.36              | 974     | <i>Arg120, Arg120</i>         | HE Y HH        | COX-1:A                     | 1.845 y 2.12            |                   |
| Piroxicam                     | -8.59              | 213     | <i>Ser530</i>                 | HG             | COX-1:A                     | 1.799                   |                   |
| Sulindac                      | -8.82              | 268     | <i>Arg120</i>                 | HE             | COX-1:A                     | 2.148                   |                   |

| AINEs no selectivos |        |     |  |             | COX-2   |                      |
|---------------------|--------|-----|--|-------------|---------|----------------------|
| Meloxicam           | -9.48  | 568 | <i>Ser530</i>                          | HG          | COX-2:A | 1.786                |
| Ibuprofeno          | -6.48  | 987 | <i>Tyr385, Ser530</i>                  | HH Y HG     | COX-2:A | 1.893 Y 2.109        |
| Ketorolaco          | -8.48  | 578 | <i>Arg120, Ser530</i>                  | HH Y HG     | COX-2:A | 2.031 Y 2.245        |
| Naproxeno           | -7.13  | 648 | <i>Arg120</i>                          | HH          | COX-2:A | 1.932                |
| Piroxicam           | -9.46  | 24  | <i>Val 325</i>                         | O:H         | COX-2:A | 2.123                |
| Sulindac            | -10.23 | 548 | <i>Arg120</i>                          | HH          | COX-2:A | 1.814                |
| nanofármacos        |        |     |  |             | COX-1   |                      |
| Loxorribina         | -5.56  | 9   | <i>Ser530</i>                          | HG          | COX-1:A | 2.109                |
| Doxorrubicina       | 4.78   | 683 | <i>Arg120, Ser530, Val349</i>          | HE, HH Y HG | COX-1:A | 1.47, 1.711 Y 1.79   |
| Resiquimod          | -8.05  | 957 | <i>Try385, Ser530</i>                  | HH Y HG     | COX-1:A | 1.865 Y 1.899        |
| UC-1V150            | -8.31  | 593 | <i>Arg120, Try385, Ser530</i>          | HE, HH Y HG | COX-1:A | 2.044, 1.758 Y 1.781 |
| nanofármacos        |        |     |  |             | COX-2   |                      |
| Loxorribina         | -5.3   | 81  | <i>Ser530</i>                          | HG          | COX-2:A | 2.154                |
| Doxorrubicina       | -11.26 | 835 | <i>Arg120, Tyr355, Ser530, Tyr385,</i> | HH Y HG     | COX-2:A | 1.588 y 2.113        |
| Resiquimod          | -9.19  | 206 | <i>Met522, Ser530</i>                  | HH Y HG     | COX-2:A | 1.79, 1.994 y 1.993  |
| UC-1V150            | -6.96  | 644 | <i>Tyr385, Ser530</i>                  | HH Y HG     | COX-2:A | 1.988 Y 2.025        |

**Tabla 7S.** Energías del acoplamiento molecular, distancias de enlace, tipos de enlace e interacciones de AINEs tradicionales y nanofármacos en COX-1 y COX-2 por Acoplamiento molecular flexible.

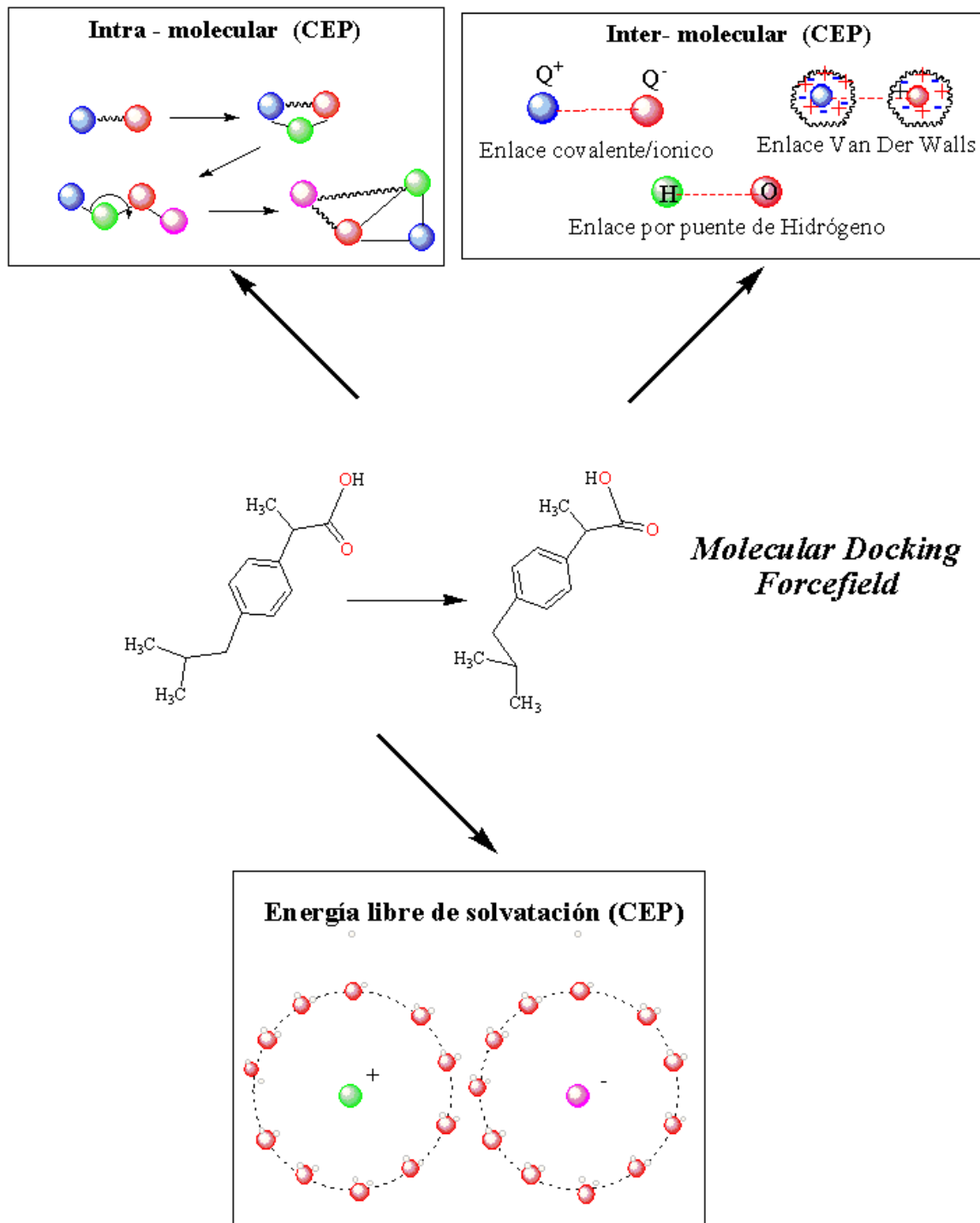
| <i>MOE</i>                      |         |           |  |                |  |                     |
|---------------------------------|---------|-----------|--|----------------|--|---------------------|
| AINEs selectivos                |         |           |  |                |  | COX-1               |
| Acoplamiento molecular flexible | Energía | RMSD      | Aminoácidos                                      | Tipo de enlace | Donador o Aceptor                              | Distancia de enlace |
| AAS                             | -34.62  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:A</i>                                   | 2.11                |
| Diclofenaco                     | -70.63  | 0.3655021 | <i>Tyr385</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 1.99 y 1.96         |
| Flurbiprofeno                   | -36.41  |           | <i>Arg120</i>                                    | HH             | <i>Arg:D</i>                                   | 2.47, 2.17          |
| Indometacina                    | -32.71  |           | <i>Tyr385</i>                                    | HH             | <i>Tyr:D</i>                                   | 2.14                |
| Ketoprofeno                     | -72.51  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:D</i>                                   | 2.37                |
| Paracetamol                     | -27.78  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:D</i>                                   | 1.92                |
| AINEs selectivos                |         |           |  |                |  | COX-2               |
| Celecoxib                       | -59.72  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:D</i>                                   | 2.16                |
| Rofecoxib                       | -57.74  |           | <i>Arg120</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 2.11 y 2.14         |
| Ácido Mefenamico                | -90.29  |           | <i>Tyr385</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 1.81 y 1.79         |
| Etoricoxib                      | -62.57  |           | <i>His90</i> , <i>Arg120</i> y<br><i>Ser530</i>  | HH             | <i>His:A</i> , <i>Arg:D</i> y<br><i>Ser:D</i>  | 2.51, 2.42 y 1.99   |
| Lumiracoxib                     | -68.33  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:A</i>                                   | 1.9                 |
| Parecoxib                       | -73.18  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:A</i>                                   | 2.22                |
| Valdecoxib                      | -65.42  |           | <i>Tyr385</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 2.35 y 2.14         |
| AINEs no selectivos             |         |           |  |                |  | COX-1               |
| Ibuprofeno                      | -37.08  |           | <i>Arg120</i>                                    | HH             | <i>Arg:D</i>                                   | 2.13                |
| Ketorolaco                      | -45.08  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:D</i>                                   | 2.38                |
| Meloxicam                       | -35.45  |           | <i>Arg120</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 1.95 y 1.79         |
| Naproxeno                       | -41.69  |           | <i>Tyr385</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Tyr:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 2.09 y 2.2          |
| Piroxicam                       | -37.51  |           | <i>Tyr385</i>                                    | HH             | <i>Tyr:D</i>                                   | 2.39                |
| Sulindac                        | -39.67  |           | <i>Ser530</i>                                    | HH             | <i>Ser:A</i>                                   | 2.02                |
| AINEs no selectivos             |         |           |  |                |  | COX-2               |
| Ibuprofeno                      | -36.17  |           | <i>Arg120</i>                                    | HH             | <i>Arg:D</i>                                   | 2.21                |
| Ketorolaco                      | -45.41  |           | <i>Arg120</i> y<br><i>Ser530</i>                 | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Ser:D</i>                    | 2.14, 2.30 y 1.86   |
| Meloxicam                       | -33.91  |           | <i>Arg120</i> ,<br><i>Tyr385</i> , <i>Ser530</i> | HH             | <i>Arg120</i> , <i>Tyr:D</i> y<br><i>Ser:D</i> | 2.46, 2.68 y 1.72   |
| Naproxeno                       | -39.27  |           | <i>Tyr385</i>                                    | HH             | <i>Tyr:D</i>                                   | 2.03                |
| Piroxicam                       | -35.6   |           | <i>Arg120</i> y<br><i>Val523</i>                 | HH             | <i>Arg:D</i> y <i>Val:D</i>                    | 2.19 y 2.37         |

|                                 |         |         |                                |                |                            |                         |
|---------------------------------|---------|---------|--------------------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|
| Sulindac                        | -38.25  |         | <i>Arg120 y Tyr385</i>         | HH             | <i>Arg:D y Ser:D</i>       | 2.21 y 2.27             |
| nanofármacos                    |         |         |                                |                |                            | COX-1                   |
| Doxorrubicina                   | 3.22    |         | <i>Arg120 y Ser530</i>         | HH             | <i>Arg:A y Ser:D</i>       | 2.19 y 2.02             |
| Loxorribina                     | -314.87 |         | <i>Tyr385 y Ser530</i>         | HH             | <i>Ser:A y Tyr:D</i>       | 2.32 y 1.90             |
| Resiquimod                      | -101.79 |         | <i>Ser530</i>                  | HH             | <i>Ser:A</i>               | 1.99                    |
| UC-1V150                        | -134.36 |         | <i>Met113, Arg120 y Ser530</i> | HH             | <i>Met:a, Arg:D, Ser:A</i> | 3.61, 2.19, 2.19        |
| nanofármacos                    |         |         |                                |                |                            | COX-2                   |
| Doxorrubicina                   | -51.11  |         | <i>Arg120, Ser530</i>          | HH             | <i>Arg:D y Ser:D</i>       | 2.35 y 2.28             |
| Loxorribina                     | -311.15 |         | <i>Arg120, Ser530</i>          | HH             | <i>Arg:D y Ser:A</i>       | 2.21, 2.23 y 2.16, 2.33 |
| Resiquimod                      | -115.95 |         | <i>Ser530</i>                  | HH             | <i>Ser:D y Ser:A</i>       | 2.31 y 2.15             |
| UC-1V150                        | -272.98 |         | <i>Ser530</i>                  | HH             | <i>Arg:D y Ser:D</i>       | 2.34, 2.59 y 2.46       |
| <b>AutoDock</b>                 |         |         |                                |                |                            |                         |
| AINEs selectivos                |         |         |                                |                |                            | COX-1                   |
| Acoplamiento molecular flexible | Energía | Corrida | Aminoácidos                    | Tipo de enlace | Donador o Aceptor          | Distancia de enlace     |
| AAS                             | -7.63   | 673     | <i>Arg120, Tyr385, Ser530</i>  | HH, HH Y HG    | AAS:A y COX-1:A            | 2.021, 1.784 y 2.061    |
| Diclofenaco                     | -9.68   | 544     | <i>Tyr385, Tyr385, Ser530</i>  | HH, HH Y HG    | dif:A y COX-1:A            | 2.106 y 2.098           |
| Flurbiprofeno                   | -6.17   | 30      | <i>Tyr385 y Ser530</i>         | HH Y HG        | Flur:A y COX-1:A           | 1.749 y 2.15            |
| Indometacina                    | -9.65   | 391     | <i>Tyr385</i>                  | HH             | COX-1:A                    | 1.981                   |
| Ketoprofeno                     | -9.14   | 11      | <i>Tyr385, Tyr385, Ser530</i>  | HH, HH Y HG    | Ket:A y COX-1:A            | 2.081 y 1.752           |
| Paracetamol                     | -6.39   | 157     | <i>Arg120, Tyr385, Ser530</i>  | HH, HH Y HG    | Par:A                      | 2.164, 1.885 y 2,109    |
| AINEs selectivos                |         |         |                                |                |                            | COX-2                   |
| Ácido Mefenámico                | -8.43   | 227     | <i>Arg120, Tyr385, Ser530</i>  | HH Y HG        | id8:A y COX-2:A            | 2.236 ,2.168 y 2.16     |
| Celecoxib                       | -8.77   | 722     | <i>Tyr385, Ser530</i>          | HH Y HG        | COX-2:A Y CEL:A            | 1.957 y 2.249           |
| Etoricoxib                      | -8.22   | 249     | <i>Tyr385, Ser530</i>          | HH Y HG        | COX-2:A                    | 1.75 y 2.15             |
| Lumiracoxib                     | -9.08   | 466     | <i>Tyr385, Tyr385, Ser530</i>  | HH Y HG        | COX-2:A                    | 2.118 y 2.151           |
| Parecoxib                       | -9.37   | 862     | <i>Arg120, Ser530</i>          | O:H y HG       | COX-2:A                    | 1.86 Y 1.736            |
| Rofecoxib                       | -11.68  | 914     | <i>Arg120, Tyr385, Ser530</i>  | HH Y HG        | PAR:A y COX-2:A            | 1.983, 1.68 Y 2.087     |
| Valdecoxib                      | -9.7    | 794     | <i>Arg120, Tyr385, Ser530</i>  | HH Y HG        | VAL:A, COX-2:A, VAL:A      | 1.583, 1.86 y 2.08      |
| AINEs no selectivos             |         |         |                                |                |                            | COX-1                   |
| Ibuprofeno                      | -8.02   | 25      | <i>Tyr385, Ser530</i>          | HH Y HG        | COX-1:A                    | 1.749 y 2.15            |

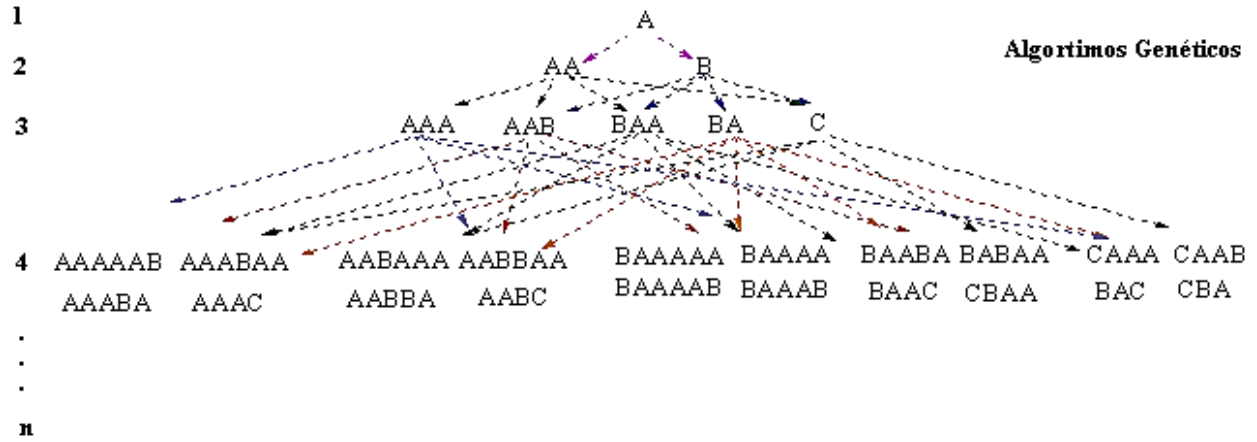
|                     |        |     |   |          |                          |                      |
|---------------------|--------|-----|---|----------|--------------------------|----------------------|
| Ketorolaco          | -9.55  | 781 | <i>Tyr385, Tyr385,<br/>Ser530</i>             | HH Y HG  | KET:A Y COX-1:A          | 2.083, 1.825 y 2.151 |
| Meloxicam           | -8.17  | 891 | <i>Ser530 Y<br/>Tyr385</i>                    | HH Y HG  | mel:A y COX-1:A          | 1.815 Y 2.173        |
| Naproxeno           | -8.51  | 853 | <i>Arg120, Tyr385<br/>Y Ser530</i>            | HE Y HH  | NAP:A Y COX-1:A          | 2.133, 2.116 y 1.911 |
| Piroxicam           | -9.87  | 543 | <i>Ser530</i>                                 | HG       | PIR:A y COX-1:A          | 1.702                |
| Sulindac            | -11.13 | 23  | <i>Arg120 Y<br/>Ser530</i>                    | HE Y HG  | SUL:A Y COX-1:A          | 2.071 Y 1.811        |
| AINEs no selectivos |        |     |   |          |                          | COX-2                |
| Ibuprofeno          | -7.68  | 514 | <i>Tyr385, Ser530</i>                         | HH Y HG  | COX-2:A, IBU:A           | 2.146 y 2.041        |
| Ketorolaco          | -11.16 | 589 | <i>Ser530</i>                                 | HG       | COX-2:A                  | 1.871                |
| Meloxicam           | -8.56  | 802 | <i>Arg120, Ser530</i>                         | HE Y HG  | mel:A y COX-2:A          | 1.667 y 1.851        |
| Naproxeno           | -8.23  | 72  | <i>Tyr385, Ser530</i>                         | HH Y HG  | COX-2:A Y nap:A          | 1.895 y 1.69         |
| Piroxicam           | -9.07  | 465 | <i>Ser530</i>                                 | HG       | COX-2:A                  | 2.111                |
| Sulindac            | -9.56  | 696 | <i>Arg120</i>                                 | HH       | COX-2:A Y Sul:A          | 2.228 y 1.545        |
| nanofármacos        |        |     |   |          |                          | COX-1                |
| Doxorrubicina       | -1.77  | 11  | <i>Arg120, Ser530</i>                         | HE Y HG  | COX-1:A                  | 2.11 y 1.906         |
| Loxorribina         | -5.26  | 450 | <i>Try385, Ser530,<br/>Ser530</i>             | HH Y HG  | loxo:A, loxo:A y COX-1:A | 2.040, 1.794 y 2.231 |
| Resiquimod          | -9.99  | 963 | <i>Tyr385, Ser530</i>                         | HH Y HG  | Ambos loxo:A y COX-1:A   | 1.804 y 1.798        |
| UC-1V150            | -6.19  | 228 | <i>Tyr385, Ser530</i>                         | HH Y HG  | UC:A Y COX-1:A           | 1.781 y 1.889        |
| nanofármacos        |        |     |   |          |                          | COX-2                |
| Doxorrubicina       | -11.51 | 687 | <i>Arg120,<br/>Arg120,<br/>Arg120, Ser530</i> | HH,HE,HG | DOX:A Y COX-2:A          | 1.647, 2.205, ,1.836 |
| Loxorribina         | -5.11  | 113 | <i>Val523, Ser530</i>                         | O:H Y HG | COX-2:A                  | 2.172 Y 1.918        |
| Resiquimod          | -9.08  | 733 | <i>Tyr385, Ser530</i>                         | HH Y HG  | COX-2:A                  | 1.842 Y 2.167        |
| UC-1V150            | -6.26  | 401 | <i>Arg120,<br/>Tyr385, Ser530</i>             | HH Y HG  | UC:A Y COX-2:A           | 1.691, 2.025 Y 2.122 |

**Tabla 8S.** Valores de  $K_i$  calculados por *AutoDock* y los  $IC_{50}$  de AINEs tradicionales.

| AINEs selectivos    |            | COX-1          |                          |
|---------------------|------------|----------------|--------------------------|
|                     | $K_i$ (mM) | $IC_{50}$ (mM) | CID/PMID/DOI             |
| AAS                 | -1.568     | 1.2            | PMID: 17218763           |
| Diclofenaco         | 0.307      | 0.15           | PMID: 11160644           |
| Flurbiprofeno       | -1.662     | 0.048          | PMID: 17218763           |
| Ketoprofeno         | 0.546      | 0.078          | PMID: 17218763           |
| Indometacina        | 0.277      | 0.018          | PMID: 17218763           |
| Paracetamol         | 0.940      | 2.3            | CID 1983                 |
| AINEs selectivos    |            | COX-2          |                          |
| Ácido mefenámico    | -1.397     | 2.9            | 10.1074/jbc.M116.725713  |
| Celecoxib           | -1.897     | 6.7            | PMID: 11160644           |
| Etoricoxib          | 0.574      | 0.081          | CID 123619               |
| Lumiracoxib         | 0.039      | 0.13           | 10.18433/J3T886          |
| Parecoxib           | 0.355      | 0.005          | CID 119828               |
| Rofecoxib           | 0.796      | 18.8           | PMID: 11160644           |
| Valdecoxib          | 0.403      | 26.1           | PMID: 11160644           |
| AINEs no selectivos |            | COX-1          |                          |
| Ibuprofeno          | -1.041     | 5.05           | PMID: 17218763           |
| Ketorolaco          | -1.591     | 0.02           | 10.2147/OPHTH.S7633      |
| Meloxicam           | 0.481      | 1.4            | PMID: 11160644           |
| Naproxeno           | -0.301     | 0.82           | PMID: 17218763           |
| Piroxicam           | 0.292      | 1.3            | CID 54676228             |
| Sulindac            | 0.463      | 1.02           | 10.3390/ph3051652        |
| AINEs no selectivos |            | COX-2          |                          |
| Ibuprofeno          | -1.249     | 12             | PMID: 17218763           |
| Ketorolaco          | 0.213      | 0.23           | 10.6026/97320630008353   |
| Meloxicam           | 0.947      | 0.7            | PMID: 11160644           |
| Naproxeno           | -1.968     | 14             | PMID: 17218763           |
| Piroxicam           | 0.930      | 6.1            | 10.1211/0022357011778070 |
| Sulindac            | 1.497      | 10.4           | 10.3390/ph3051652        |

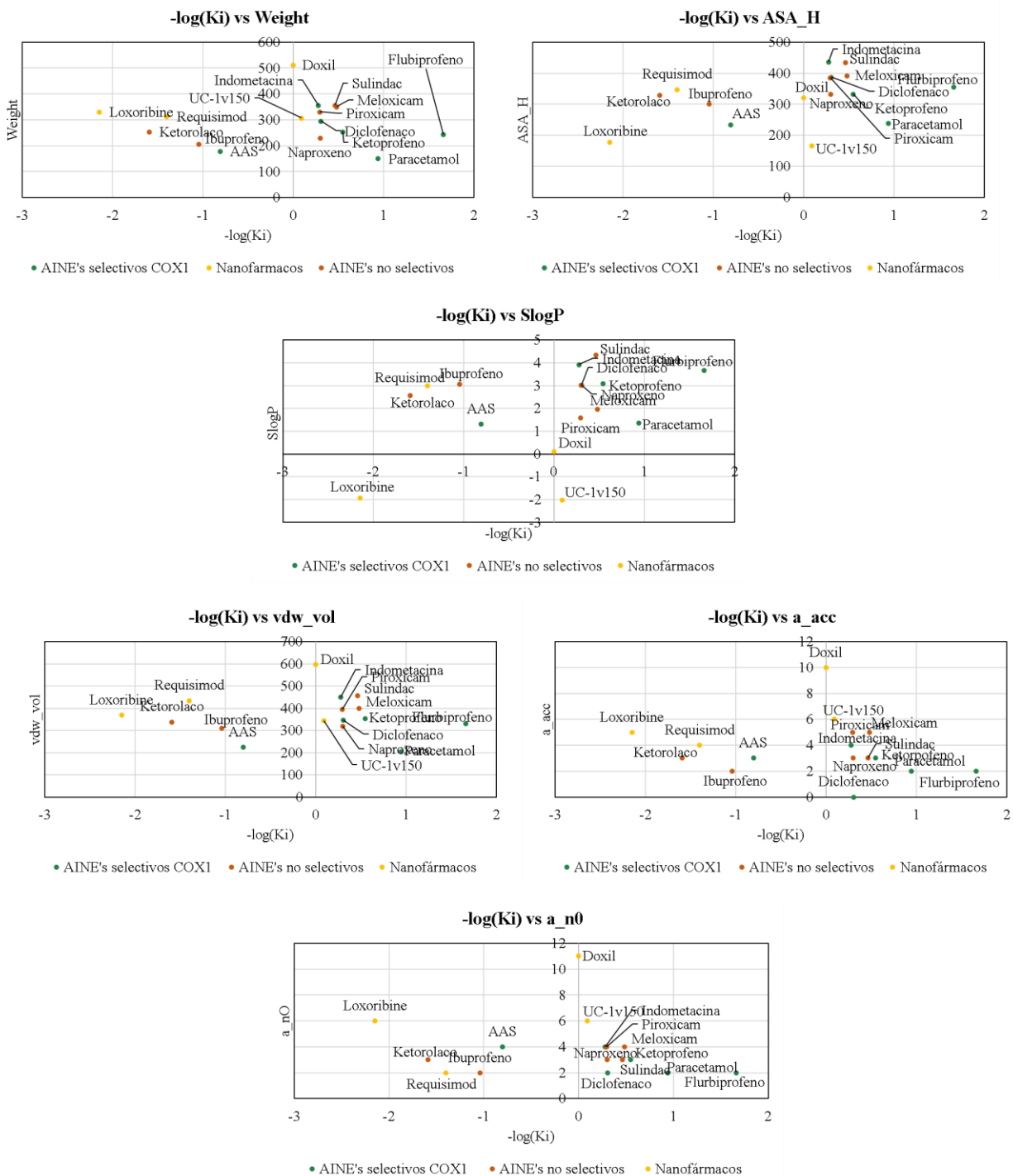


**Figura 1S.** Metodología *Force Field* para Acoplamiento molecular en donde se toma en cuenta interacciones Intra e Inter moleculares, así como la energía de solvatación libre.



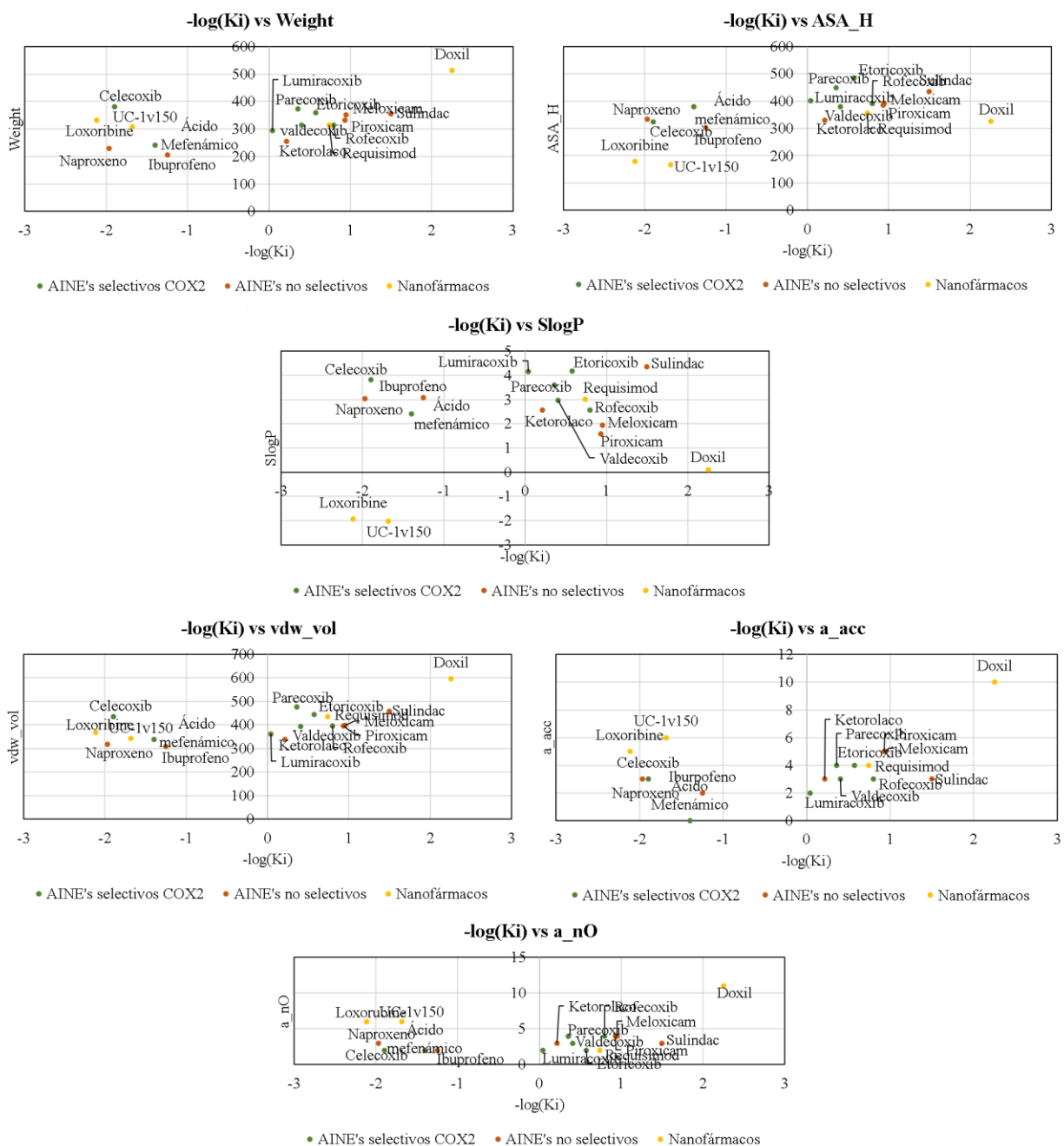
**Figura 2S.** Se muestran las combinaciones creadas por Algoritmos genéticos para **n** población.





**Figura 3S.** Descriptores moleculares (*Weight*, *ASA\_H*, *SlogP*, *vdw\_vol*, *a\_acc* y *a\_n0*) de AINEs tradicionales y nanofármacos en COX-1. Al observar el comportamiento de los nanocompuestos en los descriptores notamos que Loxorribina comparte un peso molecular similar al de Meloxicam, Sulindac, Piroxicam, mientras que UC-1v150 y Resiquimod poseen valores similares al de Lumiracoxib, Valdecoxib y Rofecoxib. Mientras que para *ASA\_H* y *SlogP*, Loxorribina y UC-1v150 presentan comportamientos similares a los analizados en COX-1. Doxorubicina y Resiquimod si comparten un índice *ASA\_H* equiparable con Valdecoxib, Naproxeno, Celecoxib, Ibuprofeno y Ketorolaco. Puesto que Doxorubicina comparte un valor *SlogP* bajo, el único que comparte un comportamiento similar a los AINEs en este descriptor es el Resiquimod siendo similar al de Ibuprofeno, Naproxeno y Valdecoxib.

Al observar el comportamiento de los nanofármacos en los descriptores notamos que *Loxorribina* comparte un peso molecular similar al de *Meloxicam*, *Sulindac*, *Piroxicam*, mientras que *UC-*



**Figura 4S.** Descriptores moleculares (*Weight*, *ASA\_H*, *SlogP*, *vdw\_vol*, *a\_acc* y *a\_nO*) de AINEs tradicionales y nanofármacos en COX-2. Si observamos al descriptor *vdw\_vol* notaremos que *Loxorribina* exhibe un volumen similar al de *Valdecoxib*, *Rofecoxib*, *Meloxicam* y *Piroxicam*, mientras que *UC-1v150* muestra similitud con el *Ácido mefenámico*, *Ketorolaco* y *Lumiracoxib*. Por su parte *Resiquimod* asemeja el comportamiento de *Sulindac*, *Etoricoxib* y *Celecoxib*. Se observa que como en COX-1, *Loxorribina*, *UC-1v150* y *Doxorrubicina* exhiben el mismo comportamiento, mientras que *Resiquimod* comparte similitud con *Celecoxib*, *Etoricoxib* e *Ibuprofeno*.