
**REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)****CHRISTOFER LEONARDO NÚÑEZ ROJAS
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA****RESUMEN**

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una condición neuropsiquiátrica cada vez más común del cual se desconoce su etiología, aunque la evidencia científica sugiere que el TOC es de origen neuroquímico. Actualmente, los inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) es el tratamiento más utilizado, sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes con TOC exhiben una respuesta inadecuada a estos inhibidores (IRS), y la anormalidad funcional del sistema de serotonina no siempre se observa en pacientes con TOC. Recientemente, estudios en ratas han observado que niveles elevados de glutamato en el líquido cefalorraquídeo no solo genera neurotoxicidad, sino que también se ha vinculado con la presencia de TOC. Las proteínas capaces de modular estas concentraciones de glutamato son las EAAT, en particular la proteína EAAT3. La presente investigación se centra en una variante genética de la proteína EAAT3, cuya mutación puntual en el residuo 447 (arginina) evidenció un cambio funcional en el transporte de glutamato. Dada la necesidad de regular la actividad de este transportador, es que en este trabajo se modeló homológicamente la estructura de EAAT3, se identificaron posibles sitios de unión capaces de inhibir a EAAT3, se realizó simulación de acoplamiento molecular con los neurotransmisores (Asp, Glu y Cis), y además se realizó un virtual screening mediante redes neuronales convolucionales (CNN). Las primeras observaciones ocurrieron con la herramienta FPOCKET donde se encontraron 34 posibles sitios de unión del cual solo uno estaba asociado el residuo 447, luego con ayuda de inteligencia artificial se realizó virtual screening de fármacos ya aprobados por la FDA (Reposicionamiento de fármacos) y comparando con la droga UCPH-101 (inhibidor de EAAT1) los mejores puntajes estuvieron entre Galantamina y Fluticasona furoato. Al aplicar un docking molecular a estas moléculas dando como resultado a Galantamina como droga inhibitoria alostérica para la proteína de EAAT3. De este modo, se obtiene

una potencial herramienta farmacológica de utilidad para entender los mecanismos que subyacen al TOC, y posiblemente una línea que conduzca a mejores tratamientos de los ya conocidos.

ABSTRACT

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is an increasingly common neuropsychiatric condition whose etiology is unknown, although scientific evidence suggests that OCD is neurochemical in origin. Currently, serotonin reuptake inhibitors (SRIs) are the most widely used treatment, however, approximately 50% of OCD patients exhibit an inadequate response to these inhibitors (SRIs), and functional abnormality of the serotonin system is not always observed in OCD patients. Recently, studies in rats have observed that elevated levels of glutamate in cerebrospinal fluid not only generate neurotoxicity but have also been linked to the presence of OCD. The proteins capable of modulating these glutamate concentrations are the EAATs, in particular the EAAT3 protein. The present investigation focuses on a genetic variant of the EAAT3 protein, whose point mutation at residue 447 (arginine) evidenced a functional change in glutamate transport. Given the need to regulate the activity of this transporter, we homologically modeled the structure of EAAT3, identified possible binding sites capable of inhibiting EAAT3, simulated molecular coupling with neurotransmitters (Asp, Glu and Cis), and performed a virtual screening using convolutional neural networks (CNN). The first observations were made with the FPOCKET tool, where 34 possible binding sites were found, of which only one was associated with residue 447. Then, with the help of artificial intelligence, virtual screening of drugs already approved by the FDA (drug repositioning) was performed and comparing with the drug UCPH-101 (EAAT1 inhibitor) the best scores were between Galantamine and Fluticasone furoate. Applying molecular docking to these molecules resulted in Galantamine as an allosteric inhibitory drug for EAAT3 protein. Thus, a potentially useful pharmacological tool is obtained to understand the mechanisms underlying OCD, and possibly a line leading to better treatments than those already known.