

Yelitza Mishelle

Tesis - Título Profesional Yelitza y Mishelle.docx

 My Files My Files Universidad Peruana Union

Document Details

Submission ID

trn:oid:::29566:469400087

Submission Date

Jun 24, 2025, 7:17 AM GMT-5

Download Date

Jun 24, 2025, 7:33 AM GMT-5

File Name

Tesis - Título Profesional Yelitza y Mishelle.docx

File Size

4.3 MB

28 Pages

5,747 Words

34,875 Characters

10% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography
- Quoted Text
- Cited Text
- Small Matches (less than 10 words)
- Crossref database
- Crossref posted content database

Top Sources

- 8%  Internet sources
- 0%  Publications
- 4%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

1 Integrity Flag for Review

-  **Replaced Characters**
66 suspect characters on 10 pages
Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

Top Sources

- 8% Internet sources
- 0% Publications
- 4% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	repositorio.upeu.edu.pe	4%
2	Internet	repositorio.upeu.edu.pe:8080	3%
3	Internet	ciberindex.com	<1%
4	Submitted works	Universidad del Sagrado Corazon on 2025-06-04	<1%
5	Submitted works	Universidad de Cádiz on 2024-11-27	<1%
6	Internet	www.researchgate.net	<1%
7	Internet	journal.lpkd.or.id	<1%
8	Internet	riull.ull.es	<1%
9	Submitted works	2702 on 2015-05-12	<1%
10	Internet	Villarroel Fandos, Marta, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Bi...	<1%
11	Internet	search.bvsalud.org	<1%

12	Internet	
www.revclinesp.es		<1%
13	Publication	
Aguilar, N. "Worthy of recovery through hope (worth): A mental health program ...		<1%
14	Internet	
dergipark.org.tr		<1%
15	Submitted works	
upeu on 2024-08-27		<1%

2

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD****Escuela Profesional de Medicina Humana**

**Cribado virtual de compuestos peruanos de origen natural
para inhibir la enzima oxidorreductasa dependiente del
NADPH citosólico - Aldosa Reductasa con potencial
aplicación terapéutica en la prevención de complicaciones
en enfermedades metabólicas**

2

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano**Autor:**

Mishelle Pilar Felipe Velasquez

Yelitza Lizbeth Lopez Condori

Asesor:

Mg. Ricardo Josué Rojas Humpire

Lima, 19 Junio 2025

1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo Ricardo Josué Rojas Humpire, docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que la presente investigación titulada: **“CRIBADO VIRTUAL DE COMPUESTOS PERUANOS DE ORIGEN NATURAL PARA INHIBIR LA ENZIMA OXIDORREDUCTASA DEPENDIENTE DEL NADPH CITOSÓLICO - ALDOSA REDUCTASA CON POTENCIAL APLICACIÓN TERAPÉUTICA EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES EN ENFERMEDADES METABÓLICAS”** del (los) autor (autores) (Mishelle Pilar Felipe Velasquez , Yelitza Lizbeth Lopez Condori) tiene un índice de similitud de 8 % verificable en el informe del programa Turnitin, y fue realizada en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponde ante cualquier falsedad u omisión de los documentos como de la información aportada, firmo la presente declaración en la ciudad de Lima , a los 19 días del mes de junio del año 2025 .



Mg. Ricardo Josué Rojas Humpire

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Lima, Perú, Villa Unión, a 12 día(s) del mes de Julio del año 2025, siendo las 18:30 horas, se reunieron los miembros del jurado en la Universidad Peruana Unión Campus Lima, bajo la dirección del (de la) presidente(a):

Mg. Marcos Cortezal Pool el (la) secretario(a): Mg. Ruben

Marcelo Jaime Sotoca y los demás miembros: Mg. Benjamin Jarama Soto

y el (la) asesor(a) Mg. Romy Humberto Ricardo Loeu

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulado: "Cribado virtual de compuestos porcinos de origen natural para inhibir la enzima oxido reductasa dependiente de NADPH oxidación - aldosa reductasa con potencial aplicación terapéutica en la prevención de complicaciones en enfermedades metabólicas" de los (las) bachilleres:

a) Yelitza Lizbeth Lopez Condoni

b) Mishelle Pilar Felipe Velasquez

c) _____

conducente a la obtención del título profesional de: Medico Cirujano

(Denominación del Título Profesional)

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s hacer uso del tiempo determinado para su exposición. Concluida la exposición, el Presidente invitó a los demás miembros del jurado a efectuar las preguntas, y aclaraciones pertinentes, las cuales fueron absueltas por al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s. Luego, se produjo un receso para las deliberaciones y la emisión del dictamen del jurado.

Posteriormente, el jurado procedió a dejar constancia escrita sobre la evaluación en la presente acta, con el dictamen siguiente:

Bachiller (a): Yelitza Lizbeth Lopez Condoni

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>17</u>	<u>B+</u>	<u>Muy Bueno</u>	<u>Sobresaliente</u>

Bachiller (b): Mishelle Pilar Felipe Velasquez

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	
<u>Aprobado</u>	<u>17</u>	<u>B+</u>	<u>Muy Bueno</u>	<u>Sobresaliente</u>

Bachiller (c): _____

CALIFICACIÓN	ESCALAS			Mérito
	Vigesimal	Literal	Cualitativa	

(*) Ver parte posterior

Finalmente, el Presidente del jurado invitó al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s a ponerse de pie, para recibir la evaluación final y concluir el acto académico de sustentación procediéndose a registrar las firmas respectivas.

Presidente/a

Secretario/a

Asesor/a

Miembro

Miembro

Bachiller (a)

Bachiller (b)

Bachiller (c)

Dedicatoria

A Dios,
por su infinita misericordia, fortaleza y guía en cada paso
de la carrera, pues sin Su luz y sabiduría este logro no
habría sido posible.

A mi madre, Delia Velásquez,
gracias por ser mi ejemplo de perseverancia y entrega.
Tus palabras y tu fe en mí me han dado fuerza en los
momentos más difíciles. Gracias por cada sacrificio y
cada consejo que me ha guiado a lo largo de este
camino y a mi familia, gracias por su compañía, por creer
en mí y por brindarme su apoyo constante. Cada uno,
desde su lugar, ha sido parte fundamental de este logro.

A mis padres, Eduardo y Anita,
gracias por ser mi mayor apoyo y motivación. Su amor
incondicional, sus palabras de aliento y su fe en mí me
impulsaron a alcanzar esta meta. Este logro es también
fruto de su esfuerzo y dedicación. Así también a
hermanos y amigos, gracias por ser mi alegría en los
momentos difíciles, por su compañía incondicional y por
hacer este camino más ligero con su compañía.

Nuestro más profundo agradecimiento,
Mishelle Pilar Felipe Velasquez
Yelitza Lizbeth Lopez Condori

Tabla de contenido

Declaración Jurada de Tesis	2
Dedicatoria	4
1. Introducción	8
2. Metodología	11
3. Análisis de datos.....	13
4. Resultados	13
5. Discusión	18
6. Referencias bibliográficas	21
7. Anexos.....	25

Cribado virtual de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa con potencial aplicación terapéutica en la prevención de complicaciones en enfermedades metabólicas

2 Virtual screening of Peruvian compounds of natural origin to inhibit the cytosolic NADPH-dependent oxidoreductase enzyme - Aldose Reductase with potential therapeutic application in the prevention of complications in metabolic diseases

Mishelle Felipe-Velasquez ^{1a}, <https://orcid.org/0009-0000-9630-6407>

Yelitza Lopez-Condori^{1a}, <https://orcid.org/0009-0004-7704-0585>

Ricardo Rojas Humpire^{1b}, <https://orcid.org/0000-0002-0631-0902>

2 ^{1a}, ^{1a}, ^{1b} Universidad Peruana Unión, Escuela de Medicina Humana, Departamento de Pregrado, Lima, Perú.

Autor corresponsal

Mishelle P. Felipe-Velasquez

Dirección postal: 15464

Correo electrónico: mishellefelipe@upeu.edu.pe

Resumen:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente, especialmente en países en desarrollo como Perú. Una de sus complicaciones más graves es el daño tisular causado por la actividad desregulada de la aldosa reductasa (AR), una enzima clave en la vía del poliol que convierte la glucosa en sorbitol, generando estrés osmótico y oxidativo. Este estudio utilizó técnicas de cribado virtual para identificar inhibidores de AR a partir de compuestos naturales peruanos.

Se evaluaron 300 compuestos de plantas como *Uncaria tomentosa* (uña de gato) y *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Glycine max* (soja), entre otros, seleccionados por su contenido de flavonoides, antocianinas y alcaloides. El Daidzein, derivado de *Glycine max*, mostró la mayor afinidad por la AR, con una energía de unión (ΔG) de -10.9 kcal/mol y una constante de disociación (K_d) de 1.02×10^{-8} M. Otros compuestos destacados incluyeron la Apigenina y la Luteolina, con ΔG de -10.1 kcal/mol y -10.0 kcal/mol, respectivamente.

Las interacciones moleculares revelaron enlaces hidrofóbicos, puentes de hidrógeno e interacciones π -Stacking con residuos clave como Trp111 y Phe122, bloqueando la función catalítica de la AR.

En conclusión, este estudio identifica compuestos naturales peruanos, como el Daidzein, como inhibidores prometedores de la AR, con potencial terapéutico para prevenir complicaciones diabéticas. Sin embargo, se requieren estudios experimentales para validar estos hallazgos y evaluar su seguridad y eficacia en modelos biológicos, abriendo nuevas vías para el desarrollo de fármacos basados en la biodiversidad peruana.

Palabras clave: Aldehido reductasa, Inhibidores Enzimáticos, Diabetes mellitus

Abstract:

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with increasing prevalence, especially in developing countries such as Peru. One of its most serious complications is tissue damage caused by dysregulated activity of aldose reductase (AR), a key enzyme in the polyol pathway that converts glucose into sorbitol, generating osmotic

and oxidative stress. This study used virtual screening techniques to identify AR inhibitors from natural Peruvian compounds.

Three hundred compounds from plants such as *Uncaria tomentosa* (cat's claw) and *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Glycine max* (soybean), among others, were evaluated. These compounds were selected for their flavonoid, anthocyanin, and alkaloid content. Daidzein, derived from *Glycine max*, showed the highest affinity for AR, with a binding energy (ΔG) of -10.9 kcal/mol and a dissociation constant (K_d) of 1.02×10^{-8} M. Other notable compounds included Apigenin and Luteolin, with ΔG of -10.1 kcal/mol and -10.0 kcal/mol, respectively.

Molecular interactions revealed hydrophobic bonds, hydrogen bonds, and π -stacking interactions with key residues such as Trp111 and Phe122, blocking the catalytic function of AR.

In conclusion, this study identifies natural Peruvian compounds, such as Daidzein, as promising AR inhibitors with therapeutic potential to prevent diabetic complications. However, experimental studies are needed to validate these findings and evaluate their safety and efficacy in biological models, opening new avenues for the development of drugs based on Peruvian biodiversity.

Keywords: Aldehyde Reductase, Enzyme Inhibitors, Diabetes mellitus

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo con una propagación creciente en los países en desarrollo, incluido el Perú. Se estima que más de 700 millones de personas vivirán con DM en el mundo en 2045, lo cual es un desafío importante para los sistemas de salud pública (1). En las complicaciones de DM más graves por causar ceguera está la retinopatía diabética, asociada a la acumulación de sorbitol en las células de la retina (2).

Dicho proceso se relaciona con la desregulada actividad de la aldosa reductasa (AR) (Anexo 1), enzima citosólica dependiente de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reducido (NADPH) perteneciente a la familia de las oxidorreductasas. Esta es una proteína monomérica con un peso aproximadamente molecular de 36 kDa que consiste en aprox. 315 aminoácidos en humanos (3).

La AR pertenece a la superfamilia de las aldo-ceto reductasas (AKR), específicamente a la familia AKR1B, determinada mediante cristalografía de rayos X, revela un pliegue característico (α/β)₈, también conocido como barril TIM, que forma el núcleo central de la enzima (4).

En circunstancias normales, la AR está involucrada en procesos fisiológicos de osmorregulación y la reacción frente al estrés oxidativo. Sin embargo, en estados hiperglucémicos o de hiperglicemia crónica, como en la diabetes, la actividad de esta aumenta significativamente en los tejidos sensibles dentro de estos los del cristalino y nervios periféricos, contribuyendo a la patogénesis de las complicaciones de la diabetes, como la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía (5).

10 La AR media la reducción del exceso de glucosa a sorbitol, que en consecuencia es oxidado a fructosa por el sorbitol deshidrogenasa. Para este proceso es necesario un cofactor esencial para restaurar el glutatión reducido como el NADPH, reduciendo la capacidad antioxidante celular. Además, la acumulación de sorbitol en los tejidos, que es poco permeable a las membranas celulares, genera estrés osmótico, altera la función celular y contribuye al daño tisular en órganos como la retina, los riñones y los nervios periféricos (5,6).

Por lo tanto, la desregulada actividad de la AR es asociada a la formación de especies reactivas de oxígeno conocidas como ROS, exacerbando así el estrés oxidativo promoviendo el estado de inflamación y apoptosis celular, cuyo mecanismo es responsable del desarrollo de complicaciones diabéticas (7).

En este contexto los inhibidores de aldosa reductasa se establecen como una prometedora estrategia terapéutica para prevenir o retrasar las complicaciones diabéticas. Sin embargo, dentro de los inhibidores desarrollados hasta el momento en su mayoría demostrados efectos adversos o eficacia limitada al ser probados en ensayos clínicos, enfatizando la necesidad de la identificación de nuevos compuestos con mayor afinidad y menor toxicidad (8).

Estudio realizado en Nepal año 2023 resalta la AR como elemento clave en la patogénesis de la retinopatía diabética al catalizar la exceso de sorbitol y estrés oxidativo en la retina , presenta a los inhibidores de AR (IRA) naturales como alternativa terapéutica prometedora frente a compuestos de origen sintético motivado

por su mayor seguridad y el beneficio del efecto antioxidante complementario, respaldando el enfoque empleado, la integración de herramientas computacionales acelera el descubrimiento de candidatos terapéuticos contra las complicaciones diabéticas (9).

En este escenario, los compuestos naturales han despertado el interés en sus propiedades farmacológicas y capacidad terapéutica. En el 2011 se divulga una investigación en la Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, en esta se exploraron compuestos como los citroflavonoides buscando una opción terapéutica para el manejo de las complicaciones relacionadas a la diabetes mellitus. En dicho estudio se resaltó las características antioxidantes, antiinflamatorias y su optimización en el metabolismo de la glucosa, aunque se concluye se requieren más investigaciones clínicas para confirmar estos efectos (10).

Reciente estudio norteamericano donde se indaga el potencial inhibidor de AR en extractos etanólico de *Bergenia ciliata*, *Rhododendron arboreum*, *Anacyclus pyrethrum* y *Swertia chirayita*, destacando que la morina (*B. Ciliata*) exhibió la mayor inhibición (94.74%) sobre incluso a inhibidores sintéticos como epalrestat. Avalando el uso de compuestos naturales ricos en fenoles y flavonoides como postulantes terapéuticos seguros y eficaces para la retinopatía diabética (11).

De forma parecida, en Paraguay, una investigación fue llevada a cabo, donde se examinó la capacidad inhibitoria de 22 extractos de plantas medicinales para la aldosa reductasa *in vitro*, donde especies como *Gochnatia polymorpha* ("cambará") y *Caesalpinia paraguariensis* ("guayacán") revelaron una reducción notable de la actividad enzimática (12). Estudios relacionados también incluyeron resultados que demuestran inhibición significativa de esta enzima, pero en extractos derivados de flavonoides, terpenoides y alcaloides. Estos descubrimientos respaldan el potencial de los compuestos naturales como nuevas fuentes de inhibidores de Aldosa reductasa (13).

En Perú se destaca la costumbre de emplear de plantas medicinales debido a su biodiversidad, los cuales conforman un buen entorno para la exploración de nuevos compuestos naturales que actúen como inhibidores de la enzima aldosa reductasa. En los últimos años se han realizaron investigaciones con numerosos compuestos

naturales pertenecientes a la flora peruana siendo resaltadas en cada uno numerosos compuestos con características antioxidantes, antiinflamatorias y antidiabéticas, lo que sugiere que dichos compuestos sean candidatos perfectos para la creación de nuevos inhibidores (14).

En este sentido esta investigación a utiliza instrumentos informáticos como el cribado virtual, el cual permite una evaluación eficaz a través de bibliotecas de compuestos naturales reconociendo aquellos que muestren mayor posibilidad de acoplarse al objetivo molecular en concreto a través de una simulación computacional. Mediante esta técnica se reducen gastos y tiempo en comparación con métodos convencionales de experimentación, que resultará beneficioso para la detección de nuevos inhibidores de la enzima Aldosa reductasa (15).

La creación de nuevos inhibidores de la Aldosa reductasa provenientes de fuentes naturales no solo podría elevar el bienestar de los pacientes diabéticos, sino también disminuir la presión financiera vinculada a la gestión de las complicaciones crónicas de esta enfermedad. Esto es especialmente significativo en naciones con recursos escasos, como Perú (16).

Esta investigación no solo busca identificar nuevos compuestos con actividad inhibitoria contra la AR, sino también profundizar en el entendimiento de las interacciones moleculares entre los compuestos naturales y la enzima. Esto podría sentar las bases para futuros estudios preclínicos y clínicos (16).

Por lo tanto, la identificación de los inhibidores de la aldosa -reductasa de los compuestos naturales del Perú mediante la detección virtual, crea una necesidad médica urgente, que será de beneficio para la región mediante el uso de métodos innovadores. Este enfoque tiene el potencial de crear un impacto significativo en la salud pública, la economía y el progreso científico.

2. Metodología

El presente estudio sigue un diseño bioinformático donde se realizará una investigación utilizando simulaciones computacionales en el sistema operativo Linux Ubuntu 22.04 LTS con un enfoque en técnicas de biología computacional, orientadas

a la creación de modelos biológicos exactos bajo condiciones fisicoquímicas representativas de la realidad, pero dentro de un entorno virtual.

1 Se realizó una búsqueda de compuestos natural en bases de datos públicos disponibles. Del cual se extrajo la información química de los compuestos en formato de SMILES canónicos, luego fueron convertidos a un formato Mol 3D a través de un script de Python en OpenBabel. Los principales repositorios de los cuales se extrajo información fueron PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>). Se tomaron determinados criterios para la inclusión o exclusión de los compuestos. Para la construcción de un sistema enzimático (aldosa reductasa humana), se utilizó la herramienta con inteligencia artificial AlphaFold2 a partir del gen o secuencia primaria de la enzima, la información fue obtenida a partir del repositorio UNIPROT (P14550 – AK1A1_HUMAN). Una homología mayor al 70% con un template humano de la enzima fue considerado como aceptable para el análisis (17).

2 Para determinar el acoplamiento molecular usamos el software AutoDock Vina versión v1.2.6, dicho software posee una alta precisión en la predicción de poses de ligando con hasta un 96% de casos con desviación menor a 2Å (18). Se añadió cargas de Gasteiger y un GridBox adecuado para la simulación y posterior rendimiento para las interacciones ligando receptor que se podrían encontrar en una validación *in vitro*. Seguidamente, los complejos formados fueron analizados en el programa PLIP para determinar los tipos de enlaces formados, los residuos de unión y la distancia de estos (19,20).

2 En el estudio se evaluaron 300 compuestos naturales provenientes de plantas originarias del Perú, entre las que destacan *Uncaria tomentosa* (uña de gato), *Lepidium meyenii* (maca), *Curcuma longa* (cúrcuma), *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Annona muricata* (guanábana), *Passiflora ligularis* (granadilla), *Schinus molle* (molle), *Croton lechleri* (sangre de grado), *Piper aduncum* (matico), *Glycine max* (soya), *Zea mays* L. (maíz morado), *Morinda citrifolia* (noni), *Peumus boldus* (boldo), *Capsicum pubescens* (rocoto), *Plantago major* (llantén), *Citrus aurantiifolia* (lima), *Pimpinella anisum* (anís), *Arnica montana* (árnica), *Theobroma grandiflorum* (copoazú), *Passiflora tarminiana* (tumbo), *Dysphania ambrosioides* (paico), *Cestrum auriculatum*

(hierba santa) y *Piper auritum* (hierba santa). Estas especies fueron seleccionadas por su relevancia en la medicina tradicional y su potencial farmacológico.

Respecto al procesamiento de los datos, los resultados fueron exportados en formato .txt, organizados en hojas de cálculo y procesados para seleccionar los compuestos con la energía de unión (ΔG) más negativa. Se calcularon constantes de disociación (K_d) para priorizar aquellos compuestos con mayor afinidad por la aldosa reductasa humana. Luego se usó el software PLIP para determinar las interacciones de los ligandos con los residuos de la Aldosa reductasa humana, así como el tipo de enlace y la distancia (Å) entre los mismos. Por último las imágenes fueron procesadas en VMD para visualizar las interacciones en el sitio activo de la enzima.

3. Análisis de datos

La información obtenida de los diferentes análisis fue ordenada en Microsoft Excel. La energía de unión (Δ de Gibbs) se convirtió a constante de disociación (K_d), luego se comparó las mejores K_d de los compuestos analizados, además se analizó los tipos de enlaces formados y los residuos involucrados en la enzima aldosa reductasa. Por último, se determinó la distancia entre los residuos de unión y los ligandos con mejor interacción.

4. Resultados

Se evaluaron 300 compuestos naturales provenientes de plantas peruanas, de los cuales 9 compuestos de *Glycine max* (Soja), *Mauritia flexuosa* (Aguaje), Curcumin Dimer 3 (Derivados curcuminoides), *Plantago major* (Llantén) y *Schinus molle* (Molle) fueron seleccionados por tener la energía de unión más negativa hacia la enzima Aldosa reductasa humana.

Tabla 1. Compuestos naturales, energía de unión y afinidad con aldosa reductasa humana

Unidad de análisis	Metabolito/molécula	Familia química	Δ Gibbs (Kcal/mol)	Kd (M)
Control - Glucosa	-	-	-5,5	9.29×10^{-5}
Soja - Glycine max	Daidzein	Isoflavona	-10,9	1.02×10^{-8}
Soja - Glycine max	Acetyl daidzin	Isoflavona	-10,1	3.95×10^{-8}
Aguaje - Mauritia flexuosa	Apigenin	Flavona	-10,1	3.95×10^{-8}
Aguaje - Mauritia flexuosa	Luteolin	Flavanona	-10,0	4.67×10^{-8}
Derivado curcuminóide	Curcumin Dimer 3	Derivado fenólico	-10,4	2.38×10^{-8}
Derivado curcuminóide	Curcumin Dimer 3	Derivado fenólico	-9,9	5.53×10^{-8}
Llantén - Plantago mayor	Scutallarein	Flavona	-9,9	5.53×10^{-8}
Llantén - Plantago mayor	Baicalein	Flavona	-9,8	6.54×10^{-8}
Molle - Schinus molle	6-(4-Chlorophenyl)-3-cyano-4-(N-benzylpiperazino)-2H-pyran-2-one	Alcaloide	-9,7	7.75×10^{-8}
Δ Gibbs, Energía libre de Gibbs; Kd, Constante de disociación.				

De los compuestos evaluados, el Daidzein, derivado de Glycine max (soja), mostró la mejor energía de unión hacia la aldosa reductasa humana, con un Δ G de -10.9 kcal/mol y una Kd de 1.02×10^{-8} M, destacándose como el compuesto con mayor afinidad predicha por la enzima. Este resultado sugiere que las isoflavonas, como el Daidzein, son candidatos prometedores para la inhibición de la aldosa reductasa. Le siguen en afinidad la Apigenina y la Luteolina, ambas derivadas de Mauritia flexuosa (aguaje), con valores de Δ G de -10.1 kcal/mol y -10.0 kcal/mol, respectivamente, y constantes de disociación (Kd) en el rango de 10^{-8} M. Estos compuestos, pertenecientes a las familias de las flavonas y flavanonas, también demostraron un alto potencial inhibitorio (Tabla 1).

Por otro lado, los derivados curcuminoides, como el Curcumin Dimer 2 y 3, presentaron energías de unión competitivas (Δ G de -10.4 kcal/mol y -9.9 kcal/mol, respectivamente), lo que indicaría que los compuestos fenólicos también son efectivos para interactuar con la enzima. En comparación, el control (glucosa) mostró una energía de unión significativamente menor (Δ G de -5.5 kcal/mol), mostrando que los compuestos naturales evaluados poseen una

afinidad predicha mucho mayor y podrían actuar como inhibidores más efectivos de la aldosa reductasa (Tabla 1).

Tabla 2. Aminoácidos de interacción entre las moléculas fitoquímicas, tipos de enlaces y distancia en aldosa reductasa humana

Metabolito/ molécula	Interacción hidrofóbica (Å)	Puente de hidrogeno (Å)	Interacciones π -Stacking (Å)
Daidzein	Trp79-A (3.71), Phe115-A (3.80), Phe122-A (3.82), Phe122-A (3.75), Trp219-A (3.91), Leu300-A (3.88)	His110-A (2.03), Thr113-A (2.03)	Trp20-A (5.11), Trp20-A (4.79), Trp111-A (5.11), Trp111-A (3.73), Trp111-A (3.60)
Acetyldaidzin	Lys21-A (3.77), Val47-A (3.42), Phe122-A (3.32), Phe122-A (3.86), Pro218-A (3.71), Trp219-A (3.88), Leu300-A (3.81), Leu300-A (3.42)	Trp20-A (2.63), Lys21-A (3.39), Val47-A (2.33), Tyr48-A (3.05), Leu300-A (2.24)	Trp111-A (3.92)
Apigenin	Val47-A (3.21), Phe115-A (3.88), Phe122-A (3.50), Trp219-A (3.95), Trp219-A (3.60), Leu300-A (3.76)	Trp20-A (2.51), Val47-A (2.78), Thr113-A (1.93), Leu300-A (2.31)	Trp111-A (3.80), Trp111-A (3.53)
Luteolin	Val47-A (3.21), Phe115-A (3.92), Trp219-A (3.80), Trp219-A (3.57), Leu300-A (3.71)	Trp20-A (2.50), Val47-A (3.23), Thr113-A (1.92), Thr113-A (2.38), Leu300-A (2.24)	Trp20-A (5.15), Trp111-A (3.83), Trp111-A (3.52), Phe122-A (5.05)
Curcumin Dimer 2	Trp20-A (3.99), Lys21-A (3.63), Trp31-A (3.85), Trp111-A (3.80), Phe121-A (3.72), Phe122-A (3.16), Phe122-A (3.82), Phe122-A (3.58), Phe122-A (3.86), Trp219-A (3.66), Leu300-A (3.84), Leu300-A (3.21)	Trp20-A (2.46), Lys21-A (2.99), Tyr48-A (3.33), Phe121-A (2.58), Phe122-A (1.85), Leu300-A (2.40)	Phe121-A (4.17)
Curcumin Dimer 3	Trp20-M (3.91), Lys21-M (3.77), Val47-M (3.39), Val47-M (3.73), Tyr48-M (3.59), Glu120-M (3.86), Phe121-M (3.66), Phe121-M (4.00), Phe122-M (3.41), Phe122-M (3.55), Phe122-M (3.42), Phe122-M (3.54), Phe122-M (3.91), Leu300-M (3.20)	Trp20-M (2.58), Glu120-M (3.01), Ser302-M (2.51)	
Scutallarein	Val47-A (3.61), Trp219-A (3.55), Trp219-A (3.42)	Trp20-A (2.46), Thr113-A (2.03), Leu300-A (2.32)	Trp111-A (3.52) y Trp111-A (3.75) Phe122-A (4.84)
Baicalein	Val47-A (3.35), Trp79-A (3.74), Phe115-A (3.88), Trp219-A (3.74, 3.68), Leu300-A (3.66)	Thr113-A (1.88, 2.14), Leu300-A (2.28), Thr113-A (1.93), Leu300-A (2.31)	Trp20-A (5.06), Trp111-A (3.89, 3.52, 4.17), Phe122-A (5.15)
6-(4-Chlorophenyl)-3-cyano-4-(N-	Pro218-A (3.96, 3.78), Trp219-A (3.65), Leu300-A (3.87, 3.41)	Trp111-A (2.83)	Trp111-A (3.67)

benzylpiperazino)-
2H-pyran-2-one

*Aminoácidos de interacción en sitio activo de la aldosa reductasa humana

El sitio de unión de la aldosa reductasa humana está compuesto por varios aminoácidos clave que desempeñan roles críticos en la interacción con inhibidores. Entre ellos, los residuos Tyr48, His110, Trp111, Leu300 y Ser302 son particularmente importantes. Tyr48 forma parte del bolsillo de unión de aniones, que estabiliza las interacciones electrostáticas con los ligandos. His110, también ubicado en este bolsillo, contribuye a la formación de puentes de hidrógeno, como se observó en la interacción con Daidzein y Apigenina (Tabla 2).

Por otro lado, Trp111 y Leu300 forman un sub-bolsillo hidrofóbico esencial para la unión de grupos aromáticos e hidrofóbicos presentes en los compuestos naturales, como se evidenció en las interacciones con Daidzein, Luteolina y los derivados curcuminoides.

Además, Ser302, análogo a Gin303 en otras enzimas de la misma familia, participa en la estabilización de los ligandos a través de interacciones polares. En cuanto a los tipos de enlaces: Se observaron interacciones hidrofóbicas predominantes con residuos como Trp79, Phe115, Phe122 y Trp219, así como puentes de hidrógeno con Thr113 y Leu300. Las interacciones π -Stacking, particularmente con Trp20 y Trp111, también fueron frecuentes y cruciales para la orientación y estabilización de los ligandos en el sitio activo (Tabla 2).

Estas interacciones, junto con las distancias reportadas (en el rango de 1.85 Å a 5.15 Å), confirman que los compuestos naturales evaluados se unirían de manera eficiente y específica a la aldosa reductasa, lo que respaldaría su potencial como inhibidores terapéuticos.

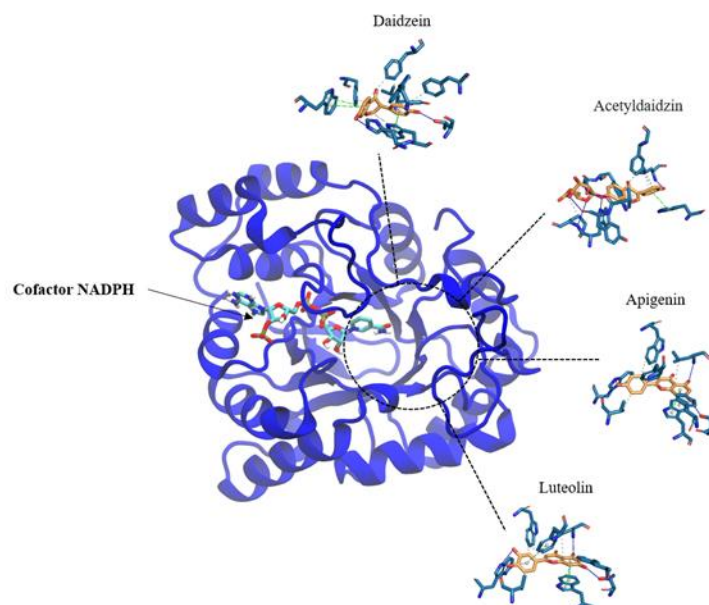


Figura 1. Interacción de los 4 ligandos con mejor afinidad en el sitio activo de la enzima aldosa reductasa, acompañado de su cofactor NADPH

El cofactor NADPH está situado en un lugar central, lo que indica que los ligandos podrían obstaculizar su función durante la reacción catalítica. En relación con los hallazgos logrados, a pesar de que no se pueden percibir directamente las interacciones hidrofóbicas a nivel molecular en las imágenes observadas, se puede deducir su interacción con desechos como Trp79, Phe115, Phe122 y Trp219, que pertenecen al compartimento hidrofóbico del sitio activo de la enzima.

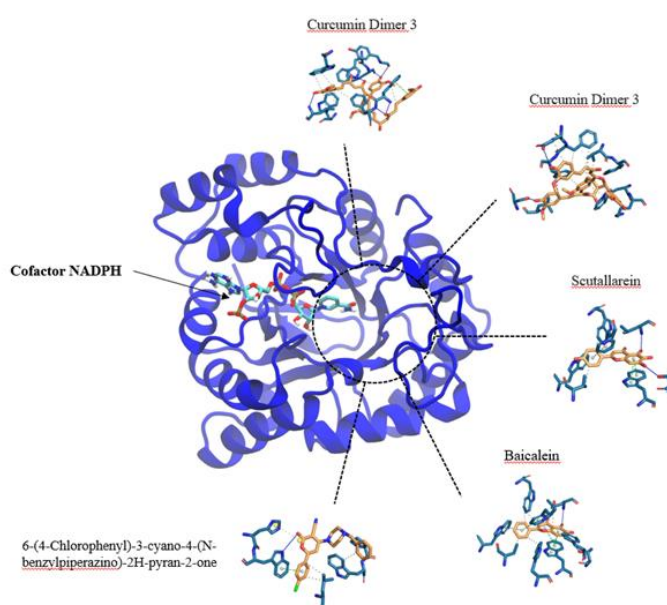


Figura 2. Interacción de los 4 ligandos con mejor afinidad en el sitio activo de la enzima aldosa reductasa, acompañado de su cofactor NADPH

2 En la representación gráfica (Figura 2) se observa el ligando 6-(4-Chlorophenyl)-3-cyano-4-(N-benzylpiperazino)-2H-pyran-2-one posicionado en el sitio activo de la aldosa reductasa humana, acompañado de su cofactor NADPH. Este ligando establece interacciones clave con residuos del sitio activo, como Pro218, Trp219 y Leu300, a través de enlaces hidrofóbicos, lo que sugiere una unión estable en el bolsillo hidrofóbico de la enzima.

La presencia del cofactor NADPH en una posición cercana al ligando indica que este compuesto podría interferir con la función del cofactor, ya sea bloqueando su unión o afectando su capacidad para donar hidrógenos durante la reacción catalítica. Junto a este ligando, también se observan los ligandos Curcumin Dimer 3, Scutallarein y Baicalein, que interactúan con residuos adyacentes en el sitio activo.

El Curcumin Dimer 3 presenta interacciones hidrofóbicas, teniendo como residuos Trp20, Lys21, Phe122 y Leu300, por otro lado, Scutallarein y Baicalein establecerían puentes de hidrogeno Thr133 y Leu300 respectivamente. Dichos ligandos también están involucrados en las interacciones π -Stacking con residuos aromáticos como TRP111 y Phe122, lo que indicaría una orientación óptima en un lugar activo de la aldosa reductasa humana.

Juntas dichas interacciones resaltan la capacidad de conexión al bloquear eficazmente el sitio activo de la enzima, lo que evitaría la reducción de sustratos como la glucosa a sorbitol, enfatizando su importancia en el desarrollo de la terapia para enfermedades asociadas con una actividad desequilibrada de la Aldosa reductasa.

5. Discusión

12 La enzima aldosa reductasa se ha establecido como propósito terapéutico fundamental en la prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus como la neuropatía y problemas microvasculares las cuales se producen por la acumulación de sorbitol causando así daño tisular por estrés osmótico.

La aldosa reductasa posee un sitio de unión que está conformado por un conjunto de aminoácidos clave que facilitan su interacción con inhibidores. Un aspecto crucial con las interacciones electroestáticas y puentes de hidrogeno que estabilizan los ligandos en el bolsillo de unión de aniones de los cuales Tyr48 y His110 forman parte. Asimismo, se define un sub-bolsillo hidrofóbico por Trp111 y Leu300, el cual permite la unión de grupos aromáticos e hidrofóbicos presentes en diferentes compuestos naturales.

Un papel importante en la estabilización de los ligandos es posible por Ser302 un análogo de Gin303 en otras enzimas de la familia AKR, que logra la estabilización a través de interacciones polares. En conjuntos dichos residuos crean un entono molecular complejo, el cual favorece la unión específica y eficiente de los inhibidores.

En este estudio, se consiguió identificar diferentes compuestos naturales de Perú con un significativo potencial inhibitorio sobre la enzima aldosa reductasa a través de métodos de cribado virtual, resaltando metabolitos como el Diadzein, Apegenina, Luteolina y los derivados curcuminoides. Estos descubrimientos resaltan además del valor de los recursos naturales peruanos en el desarrollo de terapias innovadoras, sino que también presentan nuevas perspectivas para tratar enfermedades vinculadas a la actividad descontrolada de esta enzima.

Con esto desde un punto de vista terapéutico, los hallazgos muestran que el Daidzein muestra una excepcional afinidad predicha hacia la enzima en estudio, con una energía de unión (ΔG) de -10.9 kcal/mol y una constante de disociación (K_d) de 1.02×10^{-8} M. Por lo tanto, dicho metabolito proveniente de la soja (*Glycine max*) presentaría una potente capacidad inhibitoria además de propiedades antioxidantes y antiinflamatorias siendo así un candidato prometedor para pruebas *in vitro*.

Igualmente, los flavonoides Apigenina y Luteolina, provenientes del aguaje (*Mauritia flexuosa*), exhibieron energías de unión competitivas (ΔG de -10.1 kcal/mol y -10.0 kcal/mol, respectivamente), los cuales demostrarían su habilidad de interacción con residuos esenciales en el sitio activo de la enzima aldosa reductasa humana.

Por lo que se refiere a las interacciones moleculares con más importancia, se expone ciertas características importantes tales como la formación de enlaces hidrofóbicos robustos y puentes de hidrógeno con residuos como Trp 111, Phe 122 y Leu300.

Estas interacciones identificadas interfieren la función catalítica de la aldosa reductasa al desestabilizar su sitio activo, obstruyendo la reducción de los sustratos como la glucosa a sorbitol (21). Dicho mecanismo de inhibición coincide con lo descrito en la literatura, donde se resalta la importancia de las interacciones de π -Stacking y los puentes de hidrogeno para un acoplamiento eficiente de los ligandos (22).

El procesamiento basado en simulación digital empleada en esta investigación es una herramienta de gran valor ya que analiza el potencial terapéutico de metabolitos vegetales originarios del Perú, específicamente su acción bloqueadora sobre la enzima aldosa reductasa y su posible aplicación terapéutica frente complicaciones de la diabetes mellitus. En investigaciones previas se ha documentado la actividad inhibitoria de los compuestos flavonoides, así como fenólicos, destacando su eficacia contra la actividad alterada (23).

Para la aplicación terapéutica se emplean inhibidores como el Epalrestat y así comparar la efectividad de los nuevos compuestos (5,24). En el escenario peruano ya se realizaron estudios *in vitro* donde se demostrando que ciertas plantas han demostrado tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias como el aguaje y la maca (21).

En investigaciones precedentes también se ha explorado el potencial terapéutico de compuestos naturales como la curcumina y los flavonoides, revelando la capacidad inhibitoria de la aldosa reductasa, así como de mitigar el estrés osmótico en tejidos diabéticos (22). Esta evidencia acumulada justifica la importancia de validar experimentalmente los resultados obtenidos en la fase de la simulación computacional, con la finalidad de validar la efectividad y especificidad de los compuestos puestos en análisis.

El procedimiento de cribado virtual utilizado en este trabajo presenta una alta precisión en la predicción, lo que nos sugiere que un grupo de las moléculas identificadas podrían tener respuesta favorable en su etapa de validación experimental (18).

La presente investigación representa un avance inicial en el desarrollo de terapias, un proceso que por lo general incluye la identificación de moléculas alentadoras, para luego pasar por la validación *invitro* e *invivo* culminando así con los ensayos clínicos.

A pesar de que los compuestos como el Daidzein y la Apigenina poseen características favorables en términos de seguridad y beneficios en el cribado virtual, es de vital importancia tener en cuenta los límites del estudio como son su carácter computacional y el uso de herramientas de simulación virtual, por tanto, se requiere la validación experimental para confirmar y corroborar las predicciones realizadas por nuestro estudio.

Es indispensable llevar a cabo las evaluaciones preclínicas tanto en sistemas celulares controlados como en modelos biológicos vivos, con el fin de validar la eficacia terapéutica, otra restricción del estudio es la disponibilidad limitada de datos fitoquímicos publicados esto podría excluir metabolitos altamente inhibitorios, por lo tanto, es imperativo impulsar investigaciones sistemáticas para enriquecer estos repositorios y facilitar el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos.

En conclusión, el análisis resalta la importancia de herramientas informáticas en biomedicina, procurando metabolitos naturales como alternativas menos tóxicas frente a fármacos sintéticos. A pesar de ello es necesario la validación *in vitro* e *in vivo* para confirmar su eficacia y su seguridad. Con los resultados abrirán nuevos esquemas para el control de las complicaciones diabéticas, así como dar paso a futuros desarrollos clínicos.

6. Referencias bibliográficas

1. Atlas de la diabetes de la FID 2025 [Internet]. Atlas de diabetes. 2025 [citado el 5 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes [Internet]. 2005 [citado el 15 de febrero de 2025] ;54(6):1615–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
3. Petrash JM. All in the family: aldose reductase and closely related aldo-keto reductases. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2004 [citado el 15 de febrero de 2025];61(7–8):737–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-003-3402-3>

4. Wilson DK, Bohren KM, Gabbay KH, Quiocho FA. An unlikely sugar substrate site in the 1.65 Å structure of the human aldose reductase holoenzyme implicated in diabetic complications. *Science* [Internet]. 1992 [citado el 15 de febrero de 2025];257(5066):81–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1621098>
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* [Internet]. 2001[citado el 17 de febrero de 2025];414(6865):813–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/414813a>
6. Chung SSM, Ho ECM, Lam KSL, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003[citado el 16 de febrero de 2025];14(8 Suppl 3):S233-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000077408.15865.06>
7. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 [citado el 16 de febrero de 2025];3:87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2012.00087>
8. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev* [Internet]. 2005 [citado el 15 de febrero de 2025];26(3):380–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0028>
9. Siddha Raj Upadhyaya, Lila Bahadur Magar, Ranjita Thapa, Soniya Joshi, Karan Khadayat, Bishnu P. Marasini, Niranjan Parajuli, editor. *Biochemical Analysis and Human Aldose Reductase Inhibition Activity of Selected Medicinal Plants of Nepal* [Internet]. Vol. 2. *Journal of chemistry*; 2023 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2023/9614164>
10. González-Sánchez A, Cabañas-Wuan Á, Arana-Argáez V, Hemández-Núñez E, Ortiz-Andrade R. Citroflavonoides como posible alternativa en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones. *Rev Mex Cienc Farm* [Internet]. 2011 [citado el 5 de mayo de 2025];42(3):17–26. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000300003
11. Dănilă AI, Ghenciu LA, Stoicescu ER, Bolintineanu SL, Iacob R, Săndesc MA, et al. La aldosa reductasa como objetivo clave en la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética: una revisión exhaustiva. *Biomedicinas* [Internet]. [citado el 5 de mayo del 2025] 2024;12(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12040747>

12. Esteban Antonio Ferro Bertolotto RDDEA, editor. Actividad inhibitoria de extractos de plantas medicinales de Paraguay sobre aldosa reductasa de cristalino de rata [Internet] [citado el 11 de febrero de 2025]. Vol. 10. Rojasiana; 2011. Disponible en: https://www.qui.una.py/v2/wp-content/uploads/3_Actividad-inhibitoria-de-extractos.pdf

13. Guzmán A., Guerrero R., Inhibición de la aldosa reductasa por extractos de hierbas y sustancias naturales y su papel en la prevención de cataratas [Internet]. [citado el 11 de febrero de 2025] Vol. 10. Revista Cubana de Plantas Medicinales; 2005. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-47962005000300005&lng=es&nrm=i_so&tlng=en

14. Bussmann RW, Sharon D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. J Ethnobiol Ethnomed [Internet]. 2006 [citado el 12 de febrero de 2025] ;2(1):47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1746-4269-2-47>

15. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2004 [citado el 12 de febrero de 2025] ;3(11):935–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1549>

16. Seinfeld J, Sobrevilla A, Rosales ML, Ibáñez M, Ruiz D, Penny E, et al. Economic burden of type-2 diabetes in Peru: a cost-of-illness study valuing cost differences associated with the level of glycemic control. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res [Internet]. 2024 [citado el 11 de febrero de 2025] ;24(5):661–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2024.2333337>

17. Webb B, Sali A. Protein structure modeling with MODELLER. Methods Mol Biol [Internet]. 2021 [citado el 13 febrero de 2025]; 2199:239–55. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/2023k96v>

18. Quiroga R, Villarreal MA. Vinardo: A scoring function based on autodock Vina improves scoring, docking, and virtual screening. PLoS One [Internet]. 2016 [citado el 5 de mayo de 2025];11(5): e0155183. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/54341>

19. Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ, Adasme MF, Schroeder M. PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler. Nucleic Acids Res [Internet]. 2015 Jul 1 [citado el 5 de mayo 2025];43(W1): W443–7. Disponible en : <https://academic.oup.com/nar/article/43/W1/W443/2467865>

20. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: mejora de la velocidad y precisión del acoplamiento con una nueva función de puntuación, optimización eficiente y multihilo. *J Comput Chem* [Internet]. 2010 [citado el 5 de mayo de 2025] ;31(2):455–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.21334>

21. Rastelli G, Antolini L, Benvenuti S, Costantino L. Structural bases for the inhibition of aldose reductase by phenolic compounds. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2000 [citado el 12 de febrero de 2025] ;8(5):1151–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00052-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00052-3)

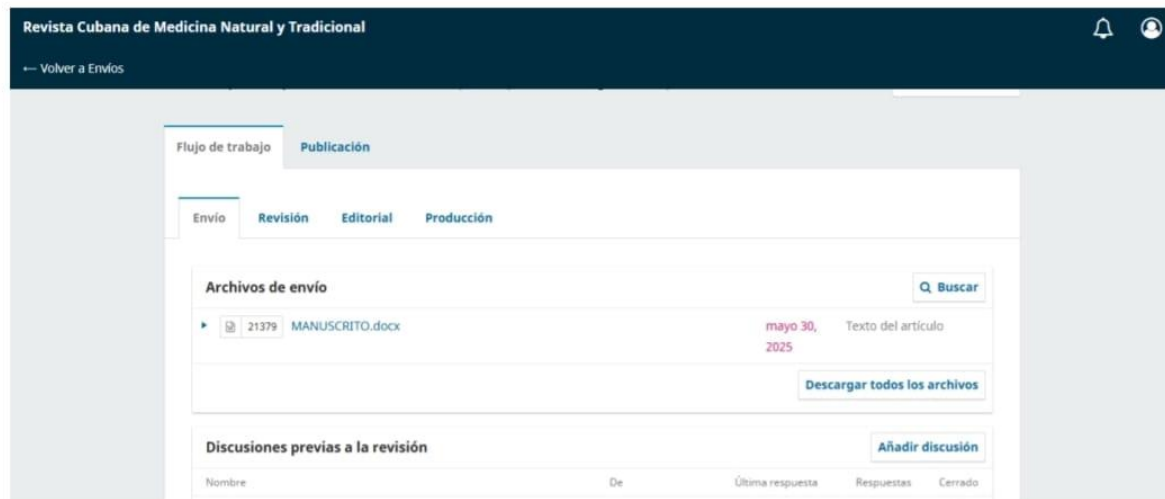
22. Kashyap K, Mahapatra PP, Ahmed S, Buyukbingol E, Siddiqi MI. Identification of potential aldose reductase inhibitors using convolutional neural network-based in silico screening. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2023 [citado el 12 de febrero de 2025];63(20):6261–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00547>

23. Tomlinson DR, Stevens EJ, Diemel LT. Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15(8):293–7.

24. Sharma SR, Sharma N. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, in diabetic neuropathy: an Indian perspective. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2008 [citado el 12 de febrero de 2025];11(4):231–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.44558>

7. Anexos

Anexo 1. Sumisión del artículo



MP

MsC.Joaquina Gómez Peire <peire@infomed.sld.cu>

Para: © Mishelle Pilar Felipe Velasquez

Vie 30/05/2025 11:57

Mishelle Pilar Felipe Velasquez:

Gracias por enviar el manuscrito "Cribado virtual de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa con potencial aplicación terapéutica en la prevención de complicaciones en enfermedades metabólicas " a Revista Cubana de Medicina Natural y Tradicional. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación:

URL del manuscrito: <https://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/authorDashboard/submission/657>

Nombre de usuario/a: mishellefelipe

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

MsC.Joaquina Gómez Peire

Revista Cubana de Medicina Natural y Tradicional <http://revmnt.sld.cu/index.php/rmnt>

Anexo 2. Resolución de inscripción del perfil de proyecto de tesis



"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

RESOLUCIÓN N° 095-M-2025/UPEU-FCS-CF

Lima, Ñaña, 25 de marzo de 2025

VISTO:

El expediente de **YELITZA LIZBETH LOPEZ CONDORI**, identificado (a) con código universitario N° 201711834 de la Escuela Profesional de Medicina, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión;

CONSIDERANDO:

Que la Universidad Peruana Unión tiene autonomía académica, administrativa y normativa, dentro del ámbito establecido por la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad;

Que la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la Universidad Peruana Unión, mediante sus reglamentos académicos y administrativos, ha establecido las formas y procedimientos para la aprobación e inscripción del perfil de proyecto de tesis en formato artículo y la designación o nombramiento del asesor para la obtención del título profesional;

Que **YELITZA LIZBETH LOPEZ CONDORI**, ha solicitado: la inscripción del perfil de proyecto de tesis titulado, ***Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa*** y la designación del Asesor, encargado de orientar y asesorar la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo;

Estando a lo acordado en la sesión del Consejo de la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 21 de marzo de 2025, y en aplicaciones del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

Aprobar el perfil de proyecto de tesis en formato artículo titulado ***Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa*** y disponer su inscripción en el registro correspondiente, designar a la **Mg. Rojas Humpire Ricardo Josue** como ASESOR para que oriente y asesore la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo el cual fue dictaminado por: **Mg. Marcos Carbajal Pool** y **Mg. Jarama Soto Benjamin** otorgándoles un plazo máximo de doce (12) meses para la ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dra. Lili Albertina Fernandez Molocho
DECANA

cc:
- Interesado
- Asesor
- Dirección General de Investigación
- Archivo



Mg. Maria Esther Valencia Orrillo
SECRETARIA ACADÉMICA

EVO



“Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana”

RESOLUCIÓN N° 096-M-2025/UPEU-FCS-CF

Lima, Ñaña, 25 de marzo de 2025

VISTO:

El expediente de **MISHELLE PILAR FELIPE VELASQUEZ**, identificado (a) con código universitario N° 201711857 de la Escuela Profesional de Medicina, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión;

CONSIDERANDO:

Que la Universidad Peruana Unión tiene autonomía académica, administrativa y normativa, dentro del ámbito establecido por la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la Universidad;

Que la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la Universidad Peruana Unión, mediante sus reglamentos académicos y administrativos, ha establecido las formas y procedimientos para la aprobación e inscripción del perfil de proyecto de tesis en formato artículo y la designación o nombramiento del asesor para la obtención del título profesional;

Que **MISHELLE PILAR FELIPE VELASQUEZ**, ha solicitado: la inscripción del perfil de proyecto de tesis titulado, ***Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa*** y la designación del Asesor, encargado de orientar y asesorar la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo;

Estando a lo acordado en la sesión del Consejo de la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 21 de marzo de 2025, y en aplicaciones del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

Aprobar el perfil de proyecto de tesis en formato artículo titulado ***Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa*** y disponer su inscripción en el registro correspondiente, designar a la **Mg. Rojas Humpire Ricardo Josue** como ASESOR para que oriente y asesore la ejecución del perfil de proyecto de tesis en formato artículo el cual fue dictaminado por: **Mg. Marcos Carbajal Pool y Mg. Jarama Soto Benjamin** otorgándoles un plazo máximo de doce (12) meses para la ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dra. Lili Albertina Fernandez Molocho
DECANA

- cc:
- Interesado
 - Asesor
 - Dirección General de Investigación
 - Archivo



Mg. Maria Esther Valencia Orrillo
SECRETARIA ACADÉMICA

Anexo 3. Aprobación de comité de ética



Lima, Ñaña, 18 de marzo de 2025

EL COMITÉ DE ÉTICA Y BIOÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LASALUD

CONSTA

Que el proyecto de investigación de **Lopez Condori Yelitza** identificado (a) con DNI No. **72787627**, **Felipe Velasquez Mishelle** identificado (a) con DNI No. **75786946** y su asesor (a) el **Mg. Ricardo Rojas Humpire** identificado (a) con DNI No. **47489506** con el título: **"Virtual screening de compuestos peruanos de origen natural para inhibir la enzima oxidoreductasa dependiente del NADPH citosólico - Aldosa Reductasa"** fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Bioética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud; considerandosu calidad científica, bienestar de los participantes, y en conformidad con los estándares éticos establecidas en el Código de ética para la Investigación de la Universidad Peruana Unión (CoEIn - UPeU).

Para mantener la aprobación del Comité de Ética y Bioética, se tiene que cumplir con los siguientes requisitos:

1. Cada participante debe dar su consentimiento informado. Los menores de edad deben registrar su asentimiento informado bajo el consentimiento de uno de sus padres o tutores legales, en caso de trabajos prospectivos. En caso de trabajos retrospectivos, se debe contar con la carta de autorización de la institución para el uso de los datos, si no es de acceso público.

Los resultados de este proyecto puedan ser publicados con referencia a aprobación Número **2025-CEB-FCS - UPeU-«N° 004»**

Fecha de aprobación: 2025-marzo-4

Fecha de expiración: 2026- marzo-4



Mg. José Luis Yareta Yareta
Presidente
Comité de Ética y Bioética - FCS



Mg. Rita Cordova Soncco
Secretaria
Comité de Ética y Bioética - FCS

Villa Unión – Ñaña, altura Km. 19 de la Carretera Central, Lurigancho-CHOSICA, Lima 15, Perú
Teléfono (01) 618-6300 Fax: 6186339 Casilla 3564 Web: www.upeu.edu.pe Email:
universidadperuanaunion@upeu.edu.pe