

UNIVERSIDAD PERUANA UNIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Profesional de Medicina Humana



Acoplamiento molecular por simulación computacional de compuestos naturales en territorio peruano como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa implicada en el metabolismo del triptófano en el glioblastoma

Tesis para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano

Autor:

Sunny Madai Ccari Apaza

Andrea Gabriela Maquera Canales

Asesor:

Mg. Ricardo Josué Rojas Humpire

Lima, febrero del 2026

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: **“Acoplamiento molecular por simulación computacional de compuestos naturales en territorio peruano como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa implicada en el metabolismo del triptófano en el glioblastoma”** del los autores Sunny Madai Ccari Apaza y Andrea Gabriela Maquera Canales tiene un índice de similitud de 10 % 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 18 días del mes de febrero del año 2026.



Ricardo Josué Rojas Humpire

Acta de sustentación de tesis

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS



En Lima, Raña, Villa Unión, a 24 día(s) del mes de febrero del año 2026, siendo las 10:06 horas, se reunieron los miembros del jurado en la Universidad Peruana Unión Campus Lima, bajo la dirección del (de la) presidente(a):

Mg. Rivera Quinto Luis Angel, el (la) secretario(a): Hc. Yauri

García Deysi Kond y los demás miembros: Dr. Lugo Chipanga Nestor

Alejandro y el (la) asesor(a) Mg. Rojas Humpire Ricardo Josué

con el propósito de administrar el acto académico de sustentación de la tesis titulado: "Aceptamiento molecular por

simulación computacional de compuestos naturales en dominio peróxido como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa implicada en el metabolismo del triptófano en el glioblastoma" de los (las) bachilleres:

a) Sunny Madai Ceari Apriz

b) Anthes Gabriela Maguera Condes

c) _____

conducente a la obtención del título profesional de: Médico Cirujano

(Denominación del Título Profesional)

El Presidente inició el acto académico de sustentación invitando al (a la) / a (los) (las) candidato(a)s/ a 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/ a. 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): Sunny Madai Ceari Apriz

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

Bachiller (b): Anthes Gabriela Maguera Condes

| 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

D. Yauri
Secretario/a

Asesor/a

Miembro

Miembro

Bachiller (a)

Bachiller (b)

Bachiller (c)

Índice:

| | |
|---|----|
| Declaración jurada de originalidad de tesis | 2 |
| Acta de sustentación de tesis | 3 |
| 1. Introducción: | 6 |
| 2. Método: | 7 |
| 3. Resultados: | 8 |
| 4. Discusión:..... | 12 |
| 5. Conclusión: | 14 |
| 6. Agradecimientos:..... | 15 |
| 7. Referencias: | 15 |
| 8. Anexos: | 18 |

Acoplamiento molecular por simulación computacional de compuestos naturales en territorio peruano como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa implicada en el metabolismo del triptófano en el glioblastoma

Molecular Docking through Computational Simulation of Natural Compounds from Peruvian Territory as Inhibitors of the Enzyme Tryptophan 2,3-Dioxygenase Involved in Tryptophan Metabolism in Glioblastoma

Sunny Madai Ccari Apaza ^a, Andrea Gabriela Maquera Canales ^b

^a *Estudiante de medicina. Lima. Universidad Peruana
Union, Perú*

^b *Estudiante de medicina. Lima. Universidad Peruana
Union, Perú*

Resumen

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor maligno más frecuente y agresivo del sistema nervioso central, caracterizado por una elevada resistencia terapéutica y una supervivencia media inferior a dos años. Entre los mecanismos moleculares implicados en su progresión destaca la activación de la vía inmunometabólica del triptófano, mediada por la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), la cual promueve la producción de metabolitos inmunosupresores como la quinurenina. El objetivo de este estudio fue identificar metabolitos naturales de plantas presentes en el territorio peruano con potencial inhibidor de TDO mediante acoplamiento molecular in silico.

Se evaluaron 316 compuestos naturales obtenidos de bases de datos públicas, los cuales fueron sometidos a simulaciones de acoplamiento molecular utilizando AutoDock Vina. La afinidad de unión fue estimada mediante la energía libre de Gibbs y la constante de disociación, y las interacciones proteína–ligando fueron analizadas con PLIP y visualizadas con VMD.

Los resultados permitieron seleccionar diez compuestos con mayor afinidad hacia TDO, destacando los dímeros de curcumina derivados de *Curcuma longa*. En particular, el curcumin dimer 3 mostró la mayor afinidad ($\Delta G = -9,7$ kcal/mol), estableciendo interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno e interacciones π -stacking con residuos clave del sitio activo.

En conclusión, los dímeros de curcumina emergen como candidatos prometedores para la inhibición de TDO en GBM. Estos hallazgos aportan evidencia novedosa y sientan las bases para futuras evaluaciones experimentales in vitro e in vivo orientadas al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Triptofano 2,3 dioigenasa TDO, glioblastoma, compuestos naturales peruanos, acoplamiento molecular

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most frequent and aggressive malignant tumor of the central nervous system, characterized by high therapeutic resistance and a median survival of less than two years. Among the molecular mechanisms involved in its progression, activation of the tryptophan immunometabolic pathway stands out, mediated by the enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), which promotes the production of immunosuppressive metabolites such as kynurenine. The aim of this study was to identify natural plant-derived metabolites present in Peruvian flora with potential TDO inhibitory activity using in silico molecular docking.

A total of 316 natural compounds obtained from public databases were evaluated and subjected to molecular docking simulations using AutoDock Vina. Binding affinity was estimated through Gibbs free energy and dissociation constant values, while protein–ligand interactions were analyzed using PLIP and visualized with VMD.

The results allowed the selection of ten compounds with the highest affinity toward TDO, highlighting curcumin dimers derived from *Curcuma longa*. In particular, curcumin dimer 3 exhibited the highest affinity ($\Delta G = -9.7$ kcal/mol), establishing hydrophobic interactions, hydrogen bonds, and π -stacking interactions with key residues of the active site.

In conclusion, curcumin dimers emerge as promising candidates for TDO inhibition in GBM. These findings provide novel evidence and lay the

groundwork for future in vitro and in vivo experimental evaluations aimed at the development of new therapeutic strategies.

Keywords: *Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO); glioblastoma; Peruvian natural compounds; molecular docking*

1. Introducción:

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor maligno más común del sistema nervioso central (SNC) (1) y constituye la tercera histopatología más frecuente en este ámbito, representando el 14,2% de todos los tumores cerebrales primarios y el 50,1% de los tumores cerebrales malignos (2). Su prevalencia es mayor en adultos, con mayor incidencia entre los 45 y 75 años (3). En contraste, en niños de 0 a 19 años representa solo el 2,7% de los tumores cerebrales. Se observa además una relación de 1,6:1 entre hombres y mujeres y una incidencia 1,95 veces mayor en personas blancas respecto a personas negras (4). Este cáncer tiene pronóstico desfavorable con una supervivencia global de menos de 15 meses tras el diagnóstico (2). La tasa de supervivencia relativa a cinco años es baja (6,9%), sin embargo, esta cifra es ligeramente mayor en los pacientes diagnosticados antes de los 20 años (5). Los glioblastomas son tumores cerebrales altamente agresivos, infiltrantes y heterogéneos, impulsados por alteraciones genéticas complejas, que además de afectar rutas oncológicas clásicas, dependen en gran medida de la activación de la vía del triptófano, mecanismo clave en la inmunosupresión y la progresión tumoral (6). Desde el punto de vista histopatológico, el glioblastoma se origina en células gliales astrocíticas y corresponde a un glioma grado IV según la clasificación de la OMS (3). Las opciones terapéuticas efectivas son limitadas, siendo la cirugía, radioterapia y la quimioterapia con agentes alquilantes a la fecha los principales pilares del tratamiento (7). El glioblastoma se caracteriza por ser altamente invasivo y resistente a la terapéutica, y dentro de sus subtipos histopatológicos, el mesenquimal presenta el peor pronóstico, denotando la relevancia de los perfiles moleculares en el diseño de terapias personalizadas (8).

En este sentido, las terapias dirigidas buscan interferir con moléculas específicas implicadas en la génesis del glioblastoma, afectando cascadas de señalización. Sin embargo, a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares, las aplicaciones clínicas siguen siendo limitadas (9). En este sentido, el microambiente tumoral es otro factor que contribuye a la progresión y agresividad de las neoplasias, destacando su función en la modulación inmunológica (10). Además, otros factores como la heterogeneidad tumoral, la presencia de la barrera hematoencefálica, las vías redundantes de señalización celular y la presencia de células madre de glioblastoma (GSC) representan otros desafíos importantes para la eficacia de los tratamientos (11,12). A pesar de la aplicación de terapias multimodales como la resección quirúrgica, la radioterapia y la administración adyuvante de temozolomida (10) el glioblastoma continúa siendo incurable, con una supervivencia media de menos de dos años (13).

El **glioblastoma** crea un ambiente para acelerar la progresión tumoral, aumentando proliferación microvascular, atipia nuclear, actividad mitótica elevada, y/o necrosis (14) lo que la hace una neoplasia con un mal pronóstico. A pesar de estrategias innovadoras como la inmunoterapia y las vacunas contra el cáncer, estudios recientes sugieren que dirigirse a la investigación del metabolismo del triptófano, especialmente la vía de la quinurenina (KP), podría influenciar en la inmunomodulación del cáncer (15). Así mismo dentro de las vías inmunometabólicas más estudiadas, asociadas al glioblastoma, está el catabolismo del triptófano metabolizado por las enzimas indolamina 2, 3 dioxigenasa (IDO) y la triptófano 2,3-dioxigenasa TDO (16), donde se considera a la enzima TDO como principal modulador del catabolismo del triptófano (17).

La enzima TDO metaboliza al triptófano, el 95% de este aminoácido se convierte en quinurenina y otros metabolitos (18,19). El proceso se realiza mayormente en el hígado mediado por TDO y en un menor porcentaje en células inmunitarias o el cerebro mediado también por otra enzima que es la IDO, esta puede tener 2 tipos de enzima, la indolamina 2, 3 dioxigenasa 1 (IDO1) y indolamina 2, 3 dioxigenasa 2 (IDO2) (19). El triptófano se metaboliza inicialmente a N-formilquinurenina, ya sea por acción de la TDO o de las enzimas IDO1 e IDO2. Posteriormente, esta molécula se convierte en quinurenina mediante la acción de arilformamidasa. Luego, la quinurenina se transforma, a través de diversas reacciones enzimáticas, en 3-hidroquinurenina, ácido 3-hidroxi-antranílico, 2-amino-3-carboximuconato semialdehído y ácido quinolínico. Finalmente, este último compuesto se convierte en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) (20). Los metabolitos de esta vía están relacionados con la producción de energía y el crecimiento celular; por ello, las alteraciones en su regulación se han asociado con el desarrollo y la progresión del cáncer (21).

Diversos estudios han demostrado que la TDO se asocia a crecimiento tumoral y desregulación del sistema inmunológico en distintos tipos de cáncer. Así mismo la quinurenina, uno de los principales metabolitos de esta vía, induce inhibición de células T y evita la eliminación de células cancerosas (22). Por otro lado la TDO se encontró sobre expresada en carcinoma de células Merkel, Carcinoma de vejiga, Melanoma, entre otros tumores (20).

La creciente evidencia actual respalda que intervenir en el metabolismo del triptófano (Trp) puede constituir una estrategia terapéutica prometedora en glioblastoma y otros cánceres (17).

Por otro lado dentro del territorio peruano existen diferentes plantas con diferentes metabolitos que tienen diversas propiedades. A modo de ejemplo se ha encontrado que la Maca (*Lepidium meyenii*) originaria de los Andes, tiene efectos de neuroprotección, efectos moduladores y antiinflamatorios (23); así mismo la uña de gato (*Uncaria tomentosa*) en un estudio mostro actividad antiinflamatorias e inmunomoduladora (24); el Llantén (*Plantago major*) posee propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y cicatrizantes (25). Y de igual manera, muchas otras plantas presentes en territorio peruano también presentan propiedades beneficiosas, por lo que su estudio resulta relevante.

Por otro lado, los modelos computacionales son herramientas bioinformáticas utilizadas para predecir las interacciones entre moléculas biológicas y compuestos químicos, permitiendo comprender su comportamiento estructural y energético (26). Entre estas

herramientas, el acoplamiento molecular basado en simulaciones computacionales (molecular docking) se ha consolidado como una de las metodologías más utilizadas. es una de las más empleadas, y su objetivo principal es predecir la orientación más favorable y la afinidad de unión entre un ligando, por ejemplo, un metabolito natural y su receptor o enzima blanco, como la TDO (27) . Esto permite realizar cribados virtuales de grandes datos para proponer hipótesis estructurales sobre mecanismos de inhibición de una enzima por parte de diversos ligandos (28).

Por lo tanto, resulta altamente relevante identificar qué metabolitos naturales de plantas que se encuentran en territorio peruano pueden interactuar con la enzima TDO, con el propósito de proponer nuevas estrategias terapéuticas que contribuyan a mejorar el pronóstico del glioblastoma. En este contexto, el uso del acoplamiento molecular por simulación computacional se presenta como una herramienta clave, ya que permite evaluar la afinidad y orientación de unión entre metabolitos bioactivos de origen vegetal y TDO, identificando compuestos con potencial inhibitorio y reduciendo significativamente el tiempo y costo de la investigación preclínica.

2. Método:

Se realizó una simulación computacional en un sistema Linux codificado para la aplicación de técnicas de biología computacional. Cuyo objetivo fue desarrollar modelos biológicos minuciosos que, en un ambiente virtual, representen de forma exacta las condiciones fisicoquímicas de un entorno real.

2.1 Selección de compuestos naturales:

Se realizó una búsqueda sistemática de compuestos naturales en bases de datos públicas (PubChem, ChEMBL y ZINC) con el objetivo de identificar posibles inhibidores de la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). La información química de los compuestos fue obtenida en formato SMILES canónicos y convertida a estructuras tridimensionales (Mol 3D) mediante OpenBabel, utilizando scripts en Python. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar metabolitos secundarios de plantas que crecen en territorio peruano, excluyendo macromoléculas, compuestos altamente hidrofóbicos y moléculas con toxicidad comprobada.

2.2 Preparación del sistema biológico:

La estructura cristalográfica de la TDO (código 4PW8) fue obtenida del Protein Data Bank. En los casos en que se identificaron regiones incompletas, la enzima fue modelada mediante AlphaFold 3, seleccionándose el modelo con mayor confiabilidad. El sistema proteico fue solvado en una caja de agua a pH 7.4, con 140 mM de NaCl y una temperatura de 310 K, utilizando el servidor CHARMM-GUI, con el fin de simular condiciones fisiológicas.

2.3 Preparación de ligandos y acoplamiento molecular:

Los ligandos seleccionados fueron convertidos al formato .pdbqt mediante OpenBabel, mientras que la enzima TDO fue cargada en AutoDock Tools, donde se le asignaron cargas de Gasteiger, necesarias para el cálculo de las interacciones electrostáticas. Posteriormente, se definieron zonas específicas de interacción mediante un GridBox, el cual abarcó residuos aminoacídicos clave el His76, Gly152, Ala150 y Phe187; localizados en el sitio activo del sustrato.

La energía de unión de los compuestos fue calculada utilizando el algoritmo de AutoDock Vina, lo que permitió estimar la afinidad de interacción entre los compuestos y la enzima, considerando que valores de energía más bajos indican una mayor afinidad de unión.

Finalmente, los complejos compuesto–enzima fueron analizados mediante el software PLIP, el cual permitió identificar los tipos de interacciones moleculares presentes (interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, entre otras), así como la distancia entre los compuestos y los residuos de unión, proporcionando una caracterización detallada de la estabilidad del complejo.

Se evaluaron 316 compuestos naturales provenientes de plantas oriundas de territorio peruano como *Mauritia flexuosa* (aguaje), *Pimpinella anisum* (anís), *Arnica montana* (árnica), *Peumus boldus* (boldo), *Theobroma grandiflorum* (copoazú), *Passiflora ligularis* (granadilla), *Annona muricata* (guanábana), *Piper auritum* (hierba santa), *Citrus aurantiifolia* (lima), *Plantago major* (llantén), *Lepidium meyenii* (maca), *Zea mays* L. (maíz morado), *Piper aduncum* (matico), *Schinus molle* (molle), *Morinda citrifolia* (noni), *Dysphania ambrosioides* (paico), *Capsicum pubescens* (rocoto), *Croton lechleri* (sangre de grado), *Glycine max* (soya), *Passiflora tarminiana* (tumbo), *Uncaria tomentosa* (uña de gato), *Cestrum auriculatum* (hierba santa) y *Curcuma longa* (cúrcuma).

Análisis de datos:

Los resultados obtenidos a través de la simulación computacional por acoplamiento molecular fueron exportados en formato .txt y organizados inicialmente en hojas de cálculo mediante Microsoft Excel para su sistematización. Posteriormente, se emplearon scripts desarrollados en Python para filtrar y seleccionar las moléculas con los valores más negativos de energía libre de unión (ΔG), priorizando aquellas con mayor afinidad hacia la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO).

A partir de los valores de ΔG seleccionados, se calcularon las constantes de disociación (Kd) con el objetivo de comparar cuantitativamente la afinidad relativa de los compuestos evaluados y jerarquizar los candidatos con mayor potencial inhibitorio.

Este procesamiento permitió una selección más precisa de las moléculas con mejor desempeño in silico.

Las interacciones moleculares entre los ligandos priorizados y la enzima TDO fueron analizadas utilizando el software PLIP (Protein–Ligand Interaction Profiler), lo que permitió identificar los residuos aminoacídicos (aa) involucrados en la unión, así como caracterizar el tipo de interacción (puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y contactos aromáticos, incluyendo π -stacking) y determinar la distancia intermolecular (Å) de cada enlace.

Finalmente, los complejos enzima–ligando más relevantes fueron visualizados y procesados mediante el software VMD (Visual Molecular Dynamics), el cual se empleó para renderizar las interacciones dentro del sitio activo de la enzima, facilitando la interpretación estructural de los mecanismos de unión. Los compuestos que presentaron las energías de unión más favorables y perfiles de interacción más completos fueron considerados candidatos prioritarios para futuras evaluaciones experimentales in vitro.

3. Resultados:

Se evaluaron 316 compuestos naturales provenientes de plantas en territorio peruano, de los cuales 10 compuestos fueron seleccionados por tener la energía de unión más negativa en las simulaciones por acoplamiento molecular.

Tabla 1

Compuestos naturales, energía de unión y afinidad con la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa

| Unidad de análisis | Metabolito/ molécula | Familia química | Δ Gibbs (Kcal/mol) | Kd (M) |
|----------------------------|--|-----------------------|------------------------------|-----------------------|
| Control | 1-(6-chloro-1H-indazol-4-yl)cyclohexan-1-ol | - | -6.4 | 1.88×10^{-5} |
| <i>Curcuma longa</i> | Curcumin dimer 3 | Polifenol | -9.7 | 7.80×10^{-8} |
| <i>Curcuma longa</i> | Curcumin dimer 2 | Polifenol | -9.2 | 1.76×10^{-7} |
| <i>Phoradendron sp.</i> | 4,14-Dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate | Saponina triterpenica | -9.1 | 2.14×10^{-7} |
| <i>Cestrum auriculatum</i> | Diosgenin | Saponina | -8.9 | 3.42×10^{-7} |
| <i>Plantago major</i> | Ursolic acid | Triterpenoide | -8.8 | 3.70×10^{-7} |
| <i>Piper aduncum L.</i> | Piperaduncin B | Saponina | -8.6 | 5.00×10^{-7} |
| <i>cestum auriculatum</i> | β -sitosteryl glucoside | Fitosterol | -8.6 | 5.00×10^{-7} |
| <i>Lepidium meyenii</i> | 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium | Alcaloide | -8.6 | 5.00×10^{-7} |
| <i>Phoradendron sp.</i> | Lup-20(29)-en-3-one | Triterpenoide | -8.5 | 5.75×10^{-7} |
| <i>Schinus molle</i> | Olean-12-ene-2-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-[1,4]benzoquinone | Sesquiterpeno | -8.5 | 5.75×10^{-7} |

Δ Gibbs, Energía libre de Gibbs; Kd, Constante de disociación.

De los compuestos estudiados, el curcumin dimer 3 derivado de *Curcuma longa* (Cúrcuma), demostró la mejor energía de unión hacia la TDO, con un Δ G de -9.7 kcal/mol y un Kd de 7.80×10^{-8} M, destacándose como el compuesto con mayor afinidad. De igual manera, el Curcumin dimer 2, también proveniente de *Curcuma longa* (Cúrcuma), presentó un Δ G de -9.2 kcal/mol y un Kd de 1.76×10^{-7} M, confirmando el alto potencial de los polifenoles de esta especie para interactuar de forma estable con el sitio activo de la TDO. Otros compuestos mostraron afinidades relevantes, como 4,14-dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate de *Phoradendron sp.* (Muerdago americano), perteneciente a la familia de las saponinas triterpénicas, con un Δ G de -9.1 kcal/mol y un Kd de 2.14×10^{-7} M, y diosgenin de *Cestrum auriculatum* (Hierba santa), que registró un Δ G de -8.9 kcal/mol y un *Kd de 3.42×10^{-7} M. Asimismo, el ácido ursólico de *Plantago major* (Llantén) presentó una energía de unión de -8.8 kcal/mol y un Kd de 3.70×10^{-7} M, indicando una interacción favorable con la enzima.

Por otro lado el compuesto Piperaduncin B de la planta *Piper aduncum L.* (Matico) mostro una energía de unión hacia el TDO con un Δ G -8.6 Kcal/mol y un Kd de 5.00×10^{-7} , al igual que los compuestos β -sitosteryl glucoside de la planta *cestum auriculatum* (Hierba santa) y 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium de la planta *Lepidium meyenii* (Maca). El compuesto Lup-20(29)-en-3-one de la planta *Phoradendron sp.* (Muerdago americano) presento en la simulacion computacional e una energía de unión de Δ G -8.5 Kcal/mol y un Kd de 5.00×10^{-7} al igual que el Olean-12-ene-2-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-

Tabla 2: Aminoácidos de interacción, tipos de enlaces y distancia entre las moléculas fitoquímicas y la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa

| Metabolito/ molécula | TDO | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| | Interacción hidrofóbica (Å) | Puente de hidrogeno (Å) | Interacciones π -Stacking (Å) | Salt Bridges (Å) | π -Cación (Å) |
| Curcumin dimer 3 | Phe72 (3.57, 3.70), Phe140 (3.64), Leu147 (3.73, 3.83), Ala150* (3.75), Phe153 (3.55), Phe158 (3.65), Trp324 (3.93), Val332 (3.77), Met335 (3.64), Leu351 (3.40) | Gly152* (2.80), Glu162 (3.02), Arg325 (2.90) | His76* (5.49) | - | - |
| Curcumin dimer 2 | Gln58 (3.77), Gln77 (3.68), Phe83 (3.73), Leu147 (3.83), Ala150* (3.79), Phe153 (3.74), Phe158 (3.86), Trp324 (3.61, 3.33) | Gln77 (2.48), Tyr350 (2.57) | Phe158 (4.44) | - | - |
| 4,14-Dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate | Phe72 (3.26), Thr75 (3.86), Tyr79 (3.40, 3.78), Phe129 (3.84), Leu132 (3.41), Phe140 (3.56), Phe153 (3.68, 3.36), Trp324 (3.27), Val332 (3.23), Leu336 (3.64), Leu351 (3.72) | - | - | - | - |
| Diosgenin | Glu56 (3.91), Gln58 (3.83), Phe72 (3.78), Ile73 (3.61, 3.78), His76* (3.86), Leu147 (3.42), Ala150* (3.73) | - | - | - | - |
| Ursolic acid | Phe72 (3.45), Ile73 (3.30, 3.68), Glu80 (3.69), Leu156 (3.62), Gln157 (3.88) | - | - | - | - |
| Piperaduncin B | Phe140 (3.66), Phe158 (3.83, 3.78), Trp324 (3.62), Leu336 (3.60), Tyr350 (3.90), Leu351 (3.67, 3.76) | Gly152* (2.95), Phe153 (2.47), Gln154 (3.67), Ser155 (3.52), Leu156 (3.06) | - | - | - |
| β -sitosteryl glucoside | Phe72 (3.06, 3.84, 3.49), Phe140 (3.66), Arg144 (3.72), Leu147 (3.64, 3.40), Val332 (3.83), Met335 (3.70), Leu336 (3.91) | - | - | - | - |
| 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazolium | Leu147 (3.97, 3.52), Ala150* (3.75), Phe153 (3.61), Val332 (3.67), Met335 (3.79), Leu336 (3.57), Leu351 (3.50, 3.85) | - | Phe72 (5.13) | - | - |
| Lup-20(29)-en-3-one | Phe72 (3.88, 3.53), Leu132 (3.94), Phe140 (3.67), Met335 (3.61) | - | - | - | - |
| Olean-12-ene-2-(7-Hydroxymethyl-3,11-dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-[1,4]benzoquinone | Thr75 (3.64), Tyr79 (3.40, 3.70), Phe129 (3.68), Phe158 (3.68, 3.30), Trp324 (3.77, 3.72, 3.40), Arg325 (3.64), Leu351 (3.45), Thr354 (3.87) | Arg159 (2.42), His328 (3.33) | - | - | - |

*Aminoácidos de interacción en sitio activo de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa (His76, Gly152, Phe187, Ala150)

Utilizando el acoplamiento molecular por simulación computacional los metabolitos analizados mostraron interacciones relevantes con aminoácidos clave de la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), principalmente dentro del bolsillo hidrofóbico del sitio activo. En general, predominaron las interacciones hidrofóbicas, complementadas en algunos casos por puentes de hidrógeno e interacciones π -stacking, lo que sugiere un anclaje estable de los compuestos en la cavidad catalítica. Las distancias de interacción entre aminoácidos y metabolitos, expresadas en Ångström (Å) y señaladas entre paréntesis, evidencian que algunos aminoácidos presentan 1 o más puntos de contacto, que podrían favorecer una mayor afinidad del compuesto por el sitio activo.

En particular, curcumin dimer 3 derivado de la planta *Curcuma longa*, presentó un patrón de interacción amplio, destacando contactos hidrofóbicos con residuos aromáticos y alifáticos como Phe72, Phe140, Phe153, Phe158, Trp324, Leu147, Leu351,

Val332 y Met335, además de una interacción con Ala150*, residuo señalado como parte del sitio activo. Asimismo, formó puentes de hidrógeno con Gly152, Glu162, Arg325* y Asp325, reforzando la estabilidad del complejo. Adicionalmente, se observó una interacción π -stacking con His76*, lo que resalta la contribución de residuos aromáticos e histidina en la afinidad del ligando por TDO. De manera similar, curcumin dimer 2 proveniente de la planta *Curcuma longa*, mostró interacciones hidrofóbicas extensas con Gln58, Gln77, Phe83, Phe153, Phe158, Trp324 y Leu147, incluyendo nuevamente Ala150*. Este compuesto también estableció puentes de hidrógeno con Gln77 y Tyr350, y una interacción π -stacking con Phe158, lo que sugiere una orientación favorable del dímero de curcumina dentro del sitio activo, aunque con un perfil de interacciones ligeramente menos complejo que el del dímero 3.

El compuesto 4,14-Dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate de la planta *Phoradendron sp* (Muerdago americano), interactuó exclusivamente en la simulación computacional mediante contactos hidrofóbicos, principalmente con residuos como Phe72, Thr75, Tyr79, Phe129, Phe140, Phe153, Trp324, Leu132, Leu336, Leu351 y Val332. La ausencia de puentes de hidrógeno o interacciones aromáticas específicas sugiere un acoplamiento dominado por complementariedad hidrofóbica, potencialmente menos específico en comparación con los dímeros de curcumina.

En el caso de diosgenin de la planta *Cestum auriculatum* (Hierba santa), se identificaron interacciones hidrofóbicas con Glu56, Gln58, Phe72, Ile73, Leu147 y His76*, además de Ala150*, reforzando la importancia de estos residuos en el reconocimiento molecular. No se observaron puentes de hidrógeno ni interacciones π , lo que indica que su unión estaría mediada principalmente por fuerzas hidrofóbicas.

Finalmente, el ácido ursólico de la planta *Plantago major* (Llantén) mostró un patrón más limitado de interacción, restringido a contactos hidrofóbicos con Phe72, Ile73, Glu80, Leu156 y Gln157, sin evidencia de puentes de hidrógeno ni interacciones aromáticas adicionales, lo que sugiere una afinidad comparativamente menor dentro del sitio activo de TDO.

Dentro de esta simulación computacional en el grupo de compuestos con menor nivel de interacción, el Piperaduncin B de la planta *Piper aduncum L.* (Matico) presenta principalmente uniones hidrofóbicas con los aminoácidos Phe140, Phe158, Trp324, Leu336, Tyr350 y Leu351. Los aminoácidos Phe158 y Leu351, presentan más de un punto de contacto con el ligando, lo que sugiere una interacción hidrofóbica más estable. Adicionalmente, se observan puentes de hidrógeno con Gly152*, considerado uno de los aminoácidos clave del sitio de unión, y con Phe153.

De manera similar, el compuesto β -sitosteryl glucoside de la planta *cestum auriculatum* (Hierba santa) muestra interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Phe72 con 3 puntos de contacto, la Phe140, Arg144, Leu147, Val332, Met335 y Leu336. Destacándose aminoácidos como Phe72 y Leu147, los cuales presentan más de dos distancias de interacción. Asimismo, se identifican puentes de hidrógeno con los aminoácidos Gln154, Ser155 y Leu156, contribuyendo a la estabilización del complejo enzima-compuesto.

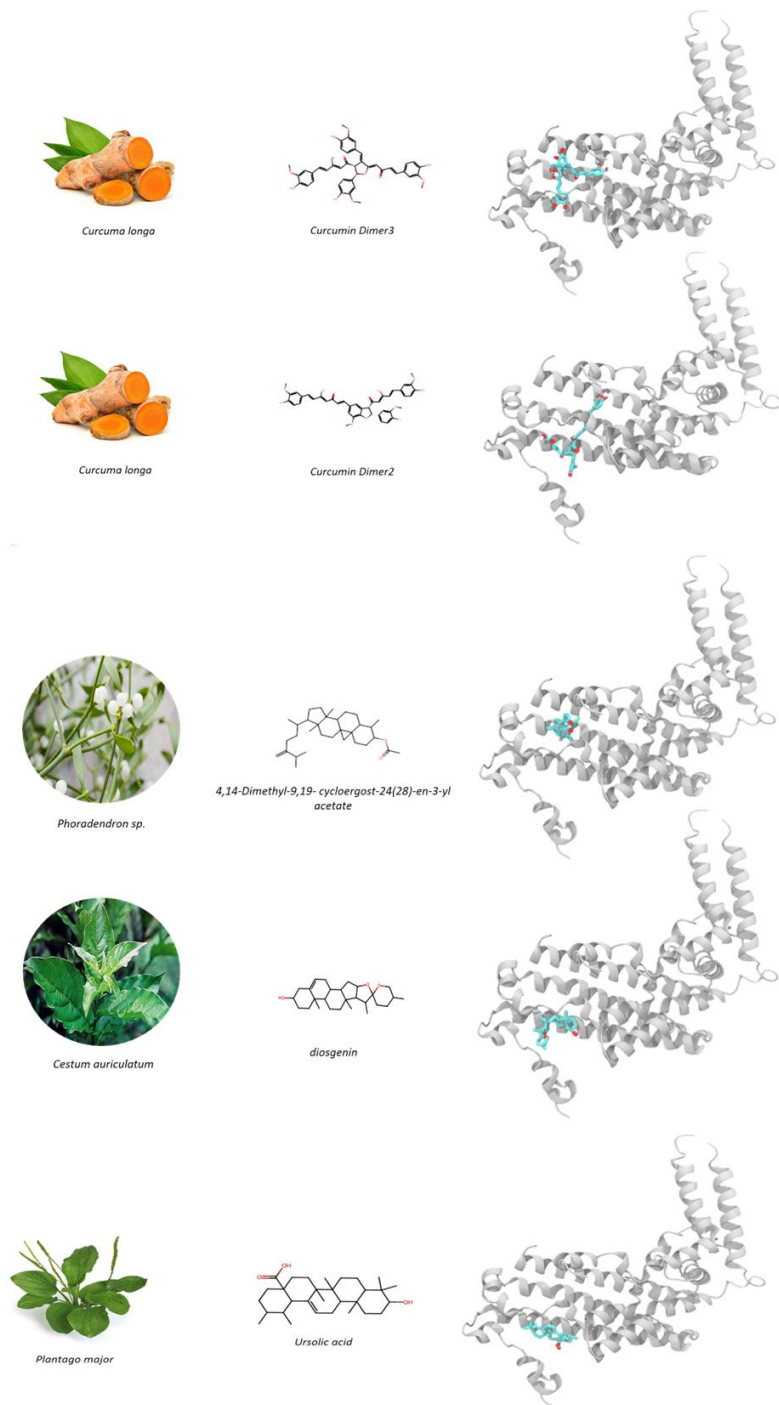
En el caso del 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazilium de la planta *Lepidium meyenii* (Maca), se observa una interacción hidrofóbica significativa con Ala150*, siendo un aminoácido clave para la unión. Adicionalmente, los aminoácidos Phe153, Val332, Met335, Leu336 y Leu351 forman parte del entorno hidrofóbico, destacándose Leu147 y Leu351 por presentar múltiples distancias de interacción. Este compuesto también presenta una interacción de tipo π -stacking con el aminoácido Phe72, reforzando su afinidad estructural.

Por su parte, el compuesto Lup-20(29)-en-3-one de la planta *Phoradendron sp.* (Muerdago americano) establece interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Phe72, Leu132, Phe140 y Met335. En este compuesto, la presencia de más de una distancia de interacción con el aminoácido Phe72.

Finalmente, el compuesto Olean-12-ene-2-(7-hydroxymethyl-3,11-dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-[1,4]benzoquinone del *Schinus molle* (Molle) presenta interacciones hidrofóbicas dentro del sitio de unión y forma puentes de hidrógeno con los aminoácidos Arg159 y His328.

En conjunto, estos resultados destacan a los dímeros de curcumina, especialmente curcumin dimer 3, como los compuestos con interacciones más completas y estables con residuos clave del sitio activo de la TDO, incluyendo Ala150* y His76*. La combinación de interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y π -stacking respalda su potencial como inhibidores de la TDO, en comparación con los demás metabolitos evaluados.

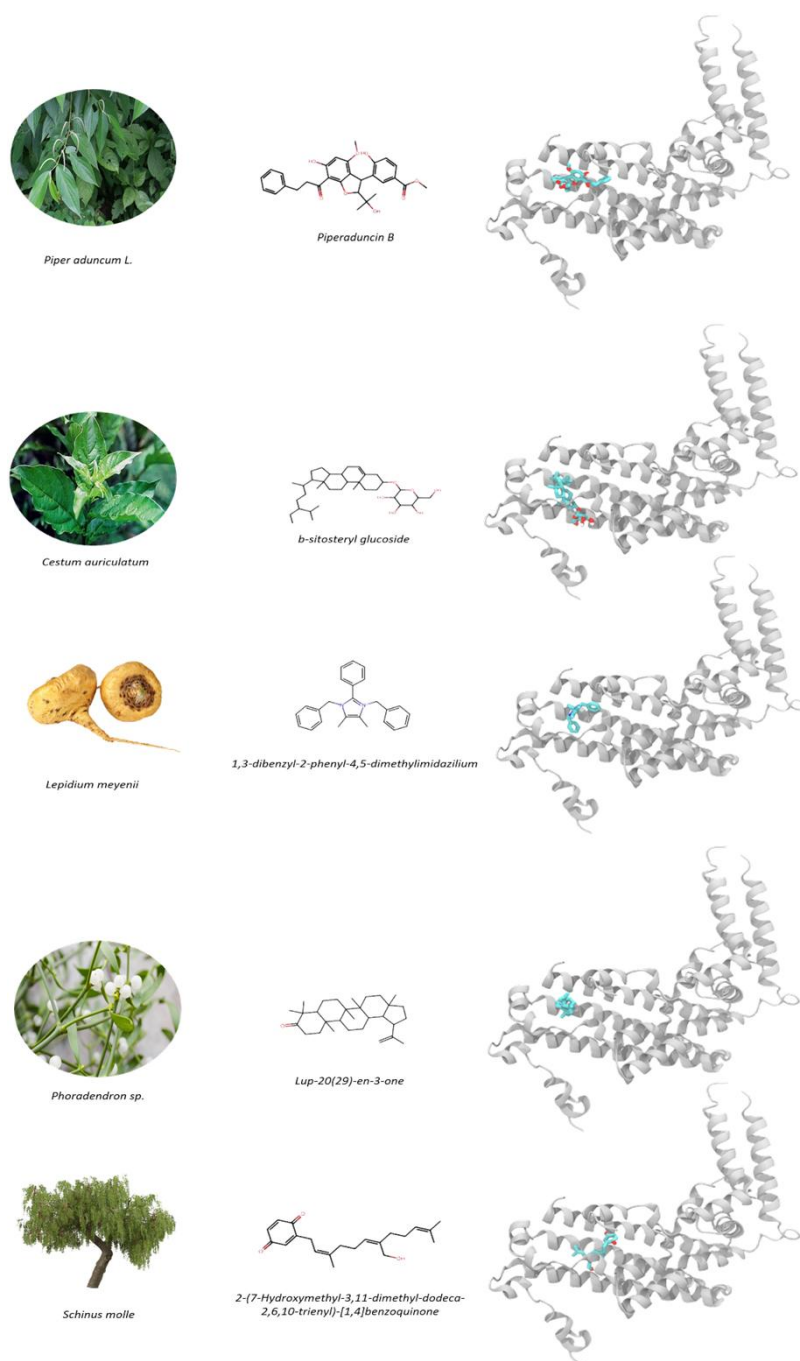
Figura 1. Plantas y metabolitos con mejor interacción a la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa



La figura 1 muestra la interacción molecular de cinco metabolitos de origen vegetal, que presentaron la mayor afinidad de unión hacia la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), destacando su posicionamiento dentro o en regiones cercanas al sitio activo. Se incluyen los metabolitos curcumin dimer 3 y curcumin dimer 2 derivados de *Curcuma longa*, el compuesto 4,14-dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate proveniente de *Phoradendron sp.*, el diosgenin identificado en *Cestrum auriculatum* y el ácido ursólico derivado de *Plantago major*. Los dímeros de curcumina evidencian un anclaje más profundo y orientado dentro del bolsillo catalítico de la TDO, lo que concuerda con su mayor número de interacciones estabilizadoras y su elevada afinidad de unión. En contraste, los metabolitos esteroidales y triterpénicos —4,14-dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate, diosgenin y ácido ursólico— interactúan principalmente mediante contactos hidrofóbicos en regiones funcionalmente relevantes cercanas al sitio activo, mostrando un acoplamiento estable aunque menos profundo.

En conjunto, la figura 1 resalta a los metabolitos derivados de *Curcuma longa* como los principales candidatos con potencial inhibidor de la TDO, mientras que los compuestos provenientes de *Phoradendron sp.*, *Cestrum auriculatum* y *Plantago major* se consolidan como ligandos con afinidad complementaria, contribuyendo al reconocimiento molecular de regiones clave para la actividad enzimática.

Figura 2. Plantas y metabolitos con menor interacción a la enzima TDO



En la figura 2 se puede apreciar la estructura química de los compuestos, cuyas imágenes representan la interacción de los cinco compuestos con menor afinidad hacia el sitio activo del TDO. Dentro de este grupo destacan el Piperaduncin B de la planta *Piper aduncum* L. (matate), así como el β -sitosterol glucoside de *Cestrum auriculatum* (hierba santa) y el 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazolium de *Lepidium meyenii* (maca), los cuales presentaron mayor afinidad por el sitio activo. Estos compuestos mostraron un modo de unión cercano a los residuos Gly152 y Ala150, estableciendo interacciones clave como enlaces hidrofóbicos, puentes de hidrógeno e interacciones π -stacking, lo que explica su comportamiento favorable en el sitio activo del TDO.

4. Discusión:

El glioblastoma multiforme (GBM) es un tumor altamente agresivo y resistente a las terapias convencionales, con una supervivencia media inferior a dos años. La actividad de la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2) es un mecanismo clave en la progresión tumoral, favoreciendo la producción de quinurenina y otros metabolitos inmunosupresores que inhiben la actividad de células T y modulan el microambiente tumoral (15).

En el presente estudio se identificaron compuestos naturales provenientes de la biodiversidad del territorio peruano con potencial actividad inhibidora sobre la enzima Triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), utilizando la aplicación de técnicas de acoplamiento molecular por simulación computacional. Entre los metabolitos evaluados, los compuestos derivados de *Curcuma longa* destacaron por mostrar valores de energía de unión más bajos y patrones de interacción consistentes con un posible efecto inhibidor.

Los metabolitos naturales evaluados mostraron distintos patrones de interacción con el sitio activo de la triptófano 2,3-dioxigenasa, predominando las interacciones hidrofóbicas como principal mecanismo de unión, acompañadas en algunos casos por puentes de hidrógeno y contactos π -stacking. Este comportamiento sugiere que la complementariedad estructural con la cavidad catalítica es determinante para la estabilidad del complejo enzima–ligando.

Entre los compuestos analizados, los dímeros de curcumina destacaron por establecer interacciones directas con residuos esenciales del sitio activo. El dímero de curcumina 3 presentó un modo de unión más estable y complejo, al involucrar simultáneamente interacciones aromáticas, polares e hidrofóbicas, lo que indica una orientación favorable para interferir con la función catalítica de la enzima. En comparación, el dímero de curcumina 2 mostró un patrón de interacción similar, aunque menos diverso, lo que sugiere una afinidad funcional relativamente menor.

En contraste, el metabolito 4,14-dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate de *Phoradendron sp.* mostró un acoplamiento dominado por interacciones hidrofóbicas periféricas, sin participación de residuos esenciales, lo que indica una unión menos específica al sitio activo. Por su parte, la diosgenina de *Cestrum auriculatum* evidenció contactos hidrofóbicos con residuos clave, sugiriendo una contribución moderada al reconocimiento molecular. Finalmente, el ácido ursólico de *Plantago major* presentó interacciones limitadas a aminoácidos no críticos, lo que sugiere un potencial inhibidor reducido frente a la TDO.

Así mismo dentro del grupo de compuestos con menor afinidad, en particular, Piperaduncin B de *Piper aduncum* L. (matico), junto con β -sitosteryl glucoside de *Cestrum auriculatum* (hierba santa) y 1,3-dibenzyl-2-phenyl-4,5-dimethylimidazolium de *Lepidium meyenii* (maca) pese a presentar valores de afinidad ligeramente inferiores, mostraron interacciones directas con residuos clave del sitio activo. La presencia de puentes de hidrógeno e interacciones π -stacking en algunos de estos complejos sugiere que, estos metabolitos podrían contribuir al bloqueo parcial o a la modulación del sitio catalítico de la TDO, lo que amplía el espectro de candidatos potenciales.

Finalmente, el Lup-20(29)-en-3-one de la planta *Phoradendron sp.* (Muerdago americano) y el Olean-12-ene-2-(7-hydroxymethyl-3,11-dimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-[1,4]benzoquinone derivado de *Schinus molle* (Molle) exhibieron las energías de unión menos negativas dentro del grupo seleccionado. Esto sugiere una afinidad más baja y posiblemente una menor capacidad inhibitoria.

Estos hallazgos confirman que los dímeros de curcumina, especialmente el dímero 3, poseen el perfil de interacción más completo y estable con residuos críticos del sitio activo de TDO, incluyendo Ala150 y His76**. La combinación de interacciones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno y π -stacking respalda su potencial como inhibidores efectivos de TDO, y sugiere que podrían ser candidatos prioritarios para estudios experimentales *in vitro* y *in vivo* orientados a la inhibición de la vía de la quinurenina en GBM.

Los resultados obtenidos en este estudio cobran especial relevancia ya que diversos estudios han demostrado que este polifenol posee efectos antiinflamatorios y anticancerígenos, asociados a la inhibición de múltiples vías de señalización celular tanto citoplasmáticas como nucleares. En particular, la curcumina ha sido reportada como moduladora de procesos apoptóticos mediante la inhibición de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2, Bcl-xL y XIAP, así como por la activación de proteínas proapoptóticas como Bax (29), lo que favorece la muerte celular programada. Asimismo, se ha descrito que la curcumina inhibe la proliferación, migración e invasión de células tumorales, incluyendo en modelos de glioblastoma, a través de la supresión de la vía p-AKT/p-mTOR y la activación de genes supresores tumorales como PTEN y p53 (30).

La curcumina, principal curcuminoide de *Curcuma longa*, ha demostrado actividad antitumoral relevante en modelos de glioblastoma tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que respalda su potencial terapéutico en neoplasias cerebrales (31), actúa sobre células madre del glioblastoma mediante la inducción de estrés oxidativo y la inhibición de la vía STAT3, afectando la supervivencia tumoral (32). Además, la curcumina potencia los efectos citotóxicos de inhibidores de tirosina quinasa como AG494 y AG1478, induciendo apoptosis, daño del ADN y aumento de ROS en células de glioblastoma (33). Desde el punto de vista farmacológico, su naturaleza lipofílica le permite atravesar la barrera hematoencefálica; no obstante, su baja biodisponibilidad limita su uso clínico, aunque la nanoformulación ha mostrado mejorar significativamente su eficacia terapéutica (34)

Otra planta que muestra afinidad por el TDO en este estudio es el muérdago americano presenta diversas actividades biológicas, entre ellas antiproliferativa, antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, las cuales dependen directamente de su contenido y distribución fitoquímica, así como de sus usos tradicionales. Estas propiedades han sido documentadas en distintas especies de los géneros *Phoradendron* y *Viscum*, destacando su relevancia etnofarmacológica y su potencial terapéutico (35). Asimismo, se ha demostrado que extractos de *Phoradendron serotinum* poseen efectos antitumorales en ratones portadores del tumor Tc1, además de actividad citotóxica y proapoptótica contra células tumorales, sugiriéndose que dichos efectos están relacionados con la producción de citocinas asociadas a la respuesta inmunitaria, lo que refuerza su potencial como agente inmunomodulador en el contexto del cáncer (36). En nuestro estudio se identificaron dos metabolitos de esta planta, destacando el 4,14-Dimethyl-9,19-cycloergost-24(28)-en-3-yl acetate, el cual mostró mayor afinidad por la enzima TDO, ubicándose dentro del grupo de los cinco metabolitos con mayor afinidad. Aunque no se encontraron estudios previos que asocien directamente estos metabolitos con el

cáncer, los resultados obtenidos en este estudio sugieren un potencial biológico relevante, que podría contribuir a futuras investigaciones orientadas a esclarecer su posible rol en mecanismos antitumorales

Por otro lado el *Cestrum auriculatum* se ubicó dentro del grupo con mayor afinidad hacia la enzima TDO. El género *Cestrum* presenta un amplio potencial terapéutico, habiéndose reportado diversas actividades biológicas como antiinflamatoria, antialérgica, citotóxica, antitumoral y antiviral, las cuales se atribuyen a la diversidad de sus componentes fitoquímicos, así como a sus características farmacológicas y morfológicas (37). Asimismo, se han identificado estudios asociados específicamente a *Cestrum auriculatum* presenta propiedades antitumorales, respaldando su uso tradicional en reportes etnomédicos, aunque la evidencia experimental directa aún es limitada (38). El resultado de este resultado representa un importante incentivo para el desarrollo de estudios posteriores que permitan validar experimentalmente este hallazgo y explorar su posible implicancia biológica.

También se evaluó el ácido ursólico, un compuesto derivado de *Plantago major* que se encuentra entre los cinco metabolitos con mayor afinidad por la enzima TDO, por lo que se evaluaron estudios previos encontrándose en un estudio experimental que este compuesto tiene propiedades antiproliferativas contra diversas líneas cancerosas, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias en macrófagos THP-1 estimulados con lipopolisacáridos. (39)

Se han estudiado metabolitos derivados de producto natural como inhibidor del TDO con estabilidad del sitio activo y propiedades farmacocinéticas dando énfasis a productos naturales como potenciales inhibidores de esta enzima (40,41). Un estudio sobre potenciales inhibidores de TDO como aminoisoxazoles concluyó que un compuesto optimizado mostró una alta potencia inhibitoria frente a TDO2 y una selectividad moderada sobre IDO1, sin embargo, la inestabilidad residual observada y la falta de claridad sobre su relación estructura-estabilidad limitaron su desarrollo posterior, lo que llevó a priorizar otras estrategias químicas consideradas más prometedoras para la optimización de inhibidores de TDO2 (42). Otro estudio sobre indoles como posibles inmunomoduladores anticancerígenos, identificó un compuesto muy prometedor con una buena inhibición de TDO, alta selectividad y buena biodisponibilidad oral, este último beneficio a diferencia del compuesto de *Cúrcuma longa* que tiene baja biodisponibilidad oral (43). Por otro lado un estudio revela que el ascorbato activa TDO e IDO2 actuando como reductor; sin embargo, también es un inhibidor competitivo de la enzima en ausencia de catalasa, y su efecto inhibidor se ve potenciado por la adición de H₂O₂, sin embargo no se observó ningún efecto inhibidor en presencia de catalasa (44). Así mismo en un estudio que utiliza acoplamiento molecular encontró que Penicilherquamide C (NP0015190), un producto natural derivado de *Penicillium herquei* fue identificado como inhibidor de TDO demostrando una afinidad y unión al sitio activo, lo que resalta la utilidad más amplia de los productos naturales en el descubrimiento de fármacos y presenta un marco computacional reproducible para la identificación y optimización de nuevos inhibidores enzimáticos (41).

Este artículo presenta ciertas limitaciones, ya que se basa en simulaciones computacionales que, si bien permiten predecir la afinidad y los modos de unión de los compuestos, no sustituyen la validación experimental. Adicionalmente, la disponibilidad y variabilidad de los metabolitos naturales constituye otra limitación, dado que la concentración y composición de estos compuestos pueden variar según el origen geográfico de las plantas, las condiciones ambientales y los métodos de extracción empleados. No obstante, dichas limitaciones no invalidan las conclusiones alcanzadas, ya que el acoplamiento molecular es una herramienta ampliamente validada para la identificación y priorización de compuestos con afinidad relevante hacia blancos moleculares específicos. Asimismo, el análisis detallado de las interacciones con aminoácidos clave del sitio activo de la enzima proporciona un soporte sólido que respalda la validez y consistencia de los resultados obtenidos

Hasta el momento no se han identificado estudios que describan de manera directa la interacción entre la curcumina y la enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). En este contexto, los resultados del presente trabajo aportan evidencia novedosa al demostrar que los derivados de curcumina, particularmente sus dímeros, presentan una afinidad significativa por el sitio activo de la TDO. Este hallazgo no solo amplía el conocimiento actual sobre los posibles blancos moleculares de la curcumina, sino que también abre nuevas líneas de investigación orientadas a explorar el papel de estos compuestos en la modulación del metabolismo del triptófano y su potencial aplicación en estudios bioquímicos y terapéuticos futuros, optimizando tiempo y recursos antes de avanzar a ensayos experimentales.

5. Conclusión:

El presente estudio evalúa, mediante técnicas de acoplamiento molecular, la afinidad de unión de diversos metabolitos naturales provenientes de plantas del territorio peruano frente a TDO, una enzima clave en el metabolismo del triptófano y en procesos asociados a inflamación, inmunorregulación y cáncer. Entre los compuestos evaluados, los dímeros de curcumina derivados de *Curcuma longa*, en particular **curcumin dimer 3**, destacaron por exhibir la mayor afinidad de unión y un patrón de interacciones moleculares robusto, así como por un perfil de interacciones moleculares estable dentro del sitio activo, incluyendo interacciones hidrofóbicas y contactos aromáticos relevantes, lo que sugiere un elevado potencial inhibidor.

En conjunto, los hallazgos de este estudio posicionan a los metabolitos naturales, particularmente los derivados de *Curcuma longa*, como candidatos prometedores para el desarrollo de inhibidores de TDO y sientan las bases para futuras investigaciones

experimentales orientadas a la validación *in vitro* e *in vivo*, así como al diseño racional de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación del metabolismo del triptófano.

6. Agradecimientos:

En primer lugar, agradecemos a Dios por guiarnos y brindarnos fortaleza, sabiduría y perseverancia durante todo el desarrollo de este trabajo de investigación. Expresamos nuestro profundo agradecimiento a nuestros padres y familiares por su apoyo incondicional, comprensión y motivación constante, los cuales fueron fundamentales para la culminación de este estudio.

Asimismo, agradecemos a la institución académica por proporcionar el respaldo académico y los recursos necesarios para la realización de la presente investigación. Finalmente, expresamos nuestro sincero reconocimiento a nuestro asesor de tesis por su orientación científica, dedicación y valiosos aportes, que contribuyeron de manera significativa a la calidad y solidez de este trabajo.

7. Referencias:

1. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: Glioblastoma [Internet]. Codon Publications; 2017. p. 143–53. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/130>
2. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2412.
3. Dhiman A, Shah Y, Rana D, Garkhal K. Comprehensive review on glioblastoma: nanotechnology, immunotherapy and combined therapeutic approaches. *RSC Pharmaceutics*. 2025;2(2):207–34.
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 4;25(Supplement_4):iv1–99.
5. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022 Oct 5;24(Supplement_5):v1–95.
6. Myers BL, Brayer KJ, Paez-Beltran LE, Villicana E, Keith MS, Suzuki H, et al. Transcription factors ASCL1 and OLIG2 drive glioblastoma initiation and co-regulate tumor cell types and migration. *Nat Commun*. 2024 Nov 28;15(1):10363.
7. Roda D, Veiga P, Melo JB, Carreira IM, Ribeiro IP. Principles in the Management of Glioblastoma. *Genes (Basel)*. 2024 Apr 17;15(4):501.
8. Pouyan A, Ghorbanlo M, Eslami M, Jahanshahi M, Ziaei E, Salami A, et al. Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies. *Mol Cancer*. 2025 Feb 26;24(1):58.
9. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*. 2020 Aug 17;22(8):1073–113.
10. Rizwani F, Patil P, Jain K. Unlocking glioblastoma: breakthroughs in molecular mechanisms and next-generation therapies. *Medical Oncology*. 2025 Jun 21;42(7):276.
11. Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implications of BRAF V600E mutation in gliomas: Molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol*. 2023 Jan 4;12.
12. El Atat O, Naser R, Abdelkhalek M, Habib R, El Sibai M. Molecular targeted therapy: A new avenue in glioblastoma treatment (Review). *Oncol Lett*. 2022 Dec 15;25(2):46.
13. Hosseinalizadeh H, Mahmoodpour M, Samadani AA, Roudkenar MH. The immunosuppressive role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in glioblastoma: mechanism of action and immunotherapeutic strategies. *Medical Oncology*. 2022 Jun 18;39(9):130.
14. Rodríguez-Mendoza B, Figueroa-González A, Cano-Herrera G, Gutierrez-Rosas LE, Romero-Torres CI, Victoria-García LO, et al. Glioblastoma and its interaction with neurogenesis. *Rev Neurol*. 2024 Nov 16;79(10).

15. Krupa MM, Pienkowski T, Tankiewicz-Kwedlo A, Lyson T. Targeting the kynurenine pathway in gliomas: Insights into pathogenesis, therapeutic targets, and clinical advances. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2025 Jul;1880(3):189343.
16. Mohan AA, Tomaszewski WH, Haskell-Mendoza AP, Hotchkiss KM, Singh K, Reedy JL, et al. Targeting Immunometabolism in Glioblastoma. *Front Oncol*. 2021 Jun 16;11.
17. Du L, Xing Z, Tao B, Li T, Yang D, Li W, et al. Both IDO1 and TDO contribute to the malignancy of gliomas via the Kyn–AhR–AQP4 signaling pathway. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Feb 21;5(1):10.
18. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother*. 2015 Jul 3;15(7):719–21.
19. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020 Jan 12;25(1):131–47.
20. Zhao Y, Tao F, Jiang J, Chen L, Du J, Cheng X, et al. Tryptophan 2, 3-dioxygenase promotes proliferation, migration and invasion of ovarian cancer cells. *Mol Med Rep*. 2021 Apr 12;23(6):445.
21. Yan J, Chen D, Ye Z, Zhu X, Li X, Jiao H, et al. Molecular mechanisms and therapeutic significance of Tryptophan Metabolism and signaling in cancer. *Mol Cancer*. 2024 Oct 30;23(1):241.
22. Venkateswaran N, Garcia R, Lafita-Navarro MC, Hao YH, Perez-Castro L, Nogueira PAS, et al. Tryptophan fuels MYC-dependent liver tumorigenesis through indole 3-pyruvate synthesis. *Nat Commun*. 2024 May 20;15(1):4266.
23. Ulloa del Carpio N, Alvarado-Corella D, Quiñones-Laveriano DM, Araya-Sibaja A, Vega-Baudrit J, Monagas-Juan M, et al. Exploring the chemical and pharmacological variability of *Lepidium meyenii*: a comprehensive review of the effects of maca. *Front Pharmacol*. 2024 Feb 19;15.
24. Arado GM, Amatto P de PG, Marins M, Rizzi ES, França S de C, Coppede J da S, et al. Anti-inflammatory and/or immunomodulatory activities of *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extracts: A systematic review and meta-analysis of in vivo studies. *Front Pharmacol*. 2024 May 31;15.
25. Zhakipbekov K, Turgumbayeva A, Issayeva R, Kipchakbayeva A, Kadyrbayeva G, Tleubayeva M, et al. Antimicrobial and Other Biomedical Properties of Extracts from *Plantago major*, Plantaginaceae. *Pharmaceuticals*. 2023 Aug 1;16(8):1092.
26. Sliwoski G, Kothiwale S, Meiler J, Lowe EW. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacol Rev*. 2014 Jan;66(1):334–95.
27. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*. 2011 Jun 1;7(2):146–57.
28. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular Docking. In 2008. p. 365–82.
29. Luthra PM, Lal N. Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from *Curcuma longa* in the treatment of Glioblastoma. *Eur J Med Chem*. 2016 Feb;109:23–35.
30. Wang Z, Liu F, Liao W, Yu L, Hu Z, Li M, et al. Curcumin suppresses glioblastoma cell proliferation by p-AKT/mTOR pathway and increases the PTEN expression. *Arch Biochem Biophys*. 2020 Aug;689:108412.
31. Dützmann S, Schiborr C, Kocher A, Pilatus U, Hattingen E, Weissenberger J, et al. Intratumoral Concentrations and Effects of Orally Administered Micellar Curcuminoids in Glioblastoma Patients. *Nutr Cancer [Internet]*. 2016 Aug 17;68(6):943–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2016.1187281>
32. Gersey ZC, Rodriguez GA, Barbarite E, Sanchez A, Walters WM, Ohaeto KC, et al. Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species. *BMC Cancer*. 2017 Dec 4;17(1):99.
33. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients [Internet]*. 2019 Oct 5;11(10):2376. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2376>
34. Wong SC, Kamarudin MNA, Naidu R. Anticancer Mechanism of Curcumin on Human Glioblastoma. *Nutrients*. 2021 Mar 16;13(3):950.
35. Montoya-Inzunza LA, Heredia JB, Patra JK, Gouda S, Kerry RG, Das G, et al. Traditional Uses, Phytochemical Constituents and Ethnopharmacological Properties of Mistletoe from *Phoradendron* and *Viscum* Species. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2024 May;27(8):1093–110.

36. Alonso-Castro AJ, Juárez-Vázquez M del C, Domínguez F, González-Sánchez I, Estrada-Castillón E, López-Toledo G, et al. The antitumoral effect of the American mistletoe *Phoradendron serotinum* (Raf.) M.C. Johnst. (Viscaceae) is associated with the release of immunity-related cytokines. *J Ethnopharmacol.* 2012 Aug;142(3):857–64.
37. Alrabayah I, El Hawary S, kandil zeinab, El-Kadder E, Essa A, Elraey M. Genus *Cestrum* Therapeutic Potential: An Updated Review of its Phytochemical, Pharmacological, and Morphological Features. *Egypt J Chem.* 2023 Jul 6;0(0):0–0.
38. José Alberto Aranda Ventura 1 JYVV 1 , CBS 1 , EMF 2 , PADB 3 , DDP 1. Revisión de reportes etnomédicos antitumorales de las plantas del Jardín Botánico. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* [Internet]. 2023 Jan [cited 2026 Jan 23]; Available from: <https://repositorio.essalud.gob.pe/bitstream/handle/20.500.12959/3928/Revisi%C3%B3n%20de%20reportes%20etnom%C3%A9dicos%20antitumorales%20de%20las%20plantas%20del%20Jard%C3%ADn%20Bot%C3%A1nico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
39. Kartini, Piyaviriyakul S, Thongpraditchote S, Siripong P, Vallisuta O. Effects of *Plantago major* extracts and its chemical compounds on proliferation of cancer cells and cytokines production of lipopolysaccharide-activated THP-1 macrophages. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(51):393.
40. Wang Z, Xie X, Xue Y, Chen Y. Tryptophan-2,3-Dioxygenase as a Therapeutic Target in Digestive System Diseases. *Biology (Basel).* 2025 Mar 15;14(3):295.
41. Boulaamane Y, Bolivar Avila S, Hurtado JR, Touati I, Sadoq BE, Al-Mutairi AA, et al. Computational screening of natural products as tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitors: Insights from CNN-based QSAR, molecular docking, ADMET, and molecular dynamics simulations. *Comput Biol Med* [Internet]. 2025 Jun;191:110199. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482525005505>
42. Pei Z, Mendonca R, Gazzard L, Pastor R, Goon L, Gustafson A, et al. Aminoisoxazoles as Potent Inhibitors of Tryptophan 2,3-Dioxygenase 2 (TDO2). *ACS Med Chem Lett.* 2018 May 10;9(5):417–21.
43. Dolušić E, Larrieu P, Moineaux L, Stroobant V, Pilotte L, Colau D, et al. Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors. 3-(2-(Pyridyl)ethenyl)indoles as Potential Anticancer Immunomodulators. *J Med Chem.* 2011 Aug 11;54(15):5320–34.
44. Yuasa HJ. Inhibitory effect of ascorbate on tryptophan 2,3-dioxygenase. *The Journal of Biochemistry.* 2022 May 27;171(6):653–61.

8. Anexos:

8.1 Evidencia de sumisión:

[Rev Cubana MNT] Acuse de recibo del envío Recibidos x

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

lun, 16 feb, 9:57p.m. (hace 20 horas) ☆ 😊 ↶

Andrea Maquera:

Gracias por enviar el manuscrito "Acoplamiento molecular por simulación computacional de compuestos naturales en territorio peruano como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa implicada en el metabolismo del triptófano en el glioblastoma " 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/778>
Nombre de usuario/a: andreamaquera

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>

Envíos

Mi lista 1 Archivos Ayuda

Mis envíos asignados Filtros Nuevo envío

| | | | | | | |
|-----|----------------|--|---|--------------------|------------------|----------------|
| 778 | Maquera | Acoplamiento molecular por simulación computacional de compuestos naturales en territorio per... | 1 | Envío | Ver | ▼ |
|-----|----------------|--|---|--------------------|------------------|----------------|

8.2 Resolución de inscripción de perfil de proyecto:



"Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"

RESOLUCIÓN N° 296-M-2026 /UPEU-FCS-CF

Lima, Ñaña 24 de febrero del 2026

VISTO:

El expediente del bachiller SUNNY MADAI CCARI APAZA identificado con código universitario N° 201912878, 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 declaratoria de expedito para la sustentación de la Tesis en formato artículo;

Que el Comité Dictaminador ha emitido su dictamen aprobando el informe de tesis titulado: **ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS NATURALES EN TERRITORIO PERUANO COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TRIPTÓFANO 2,3 DIOXIGENASA IMPLICADA EN EL METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO EN EL GLIOBLASTOMA**, presentado por el bachiller SUNNY MADAI CCARI APAZA reuniendo de esta manera las condiciones previas para la declaratoria de expedito para la sustentación;

Estando en lo acordado en la sesión del Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 24 de febrero del 2026 y en aplicación del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

1. Declarar expedito el bachiller SUNNY MADAI CCARI APAZA que sustente el informe final de la investigación titulada: **ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS NATURALES EN TERRITORIO PERUANO COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TRIPTÓFANO 2,3 DIOXIGENASA IMPLICADA EN EL METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO EN EL GLIOBLASTOMA**, conducente al Título Profesional de Médico Cirujano el 24 de febrero del 2026 a las 16:00:00 horas en la modalidad virtual u online sincrónica.
2. Designar el Jurado de Sustentación, encargado de gestionar la sustentación respectiva, el mismo que queda constituido por los siguientes miembros:

Presidente: Mg. Rivera Quinto Luis Angel
Secretario: Mc. Yauri Garcia Deysi Karol
Vocal: Dr. Luque Chipana Nestor Alejandro
Asesor: Mtro. Rojas Humpire Ricardo Josué

Regístrese, comuníquese y archívese



Dra. Lili Albertina Fernandez Molocho
DECANA



Mg. Maria Esther Valencia Orrillo
SECRETARIA ACADEMICA

RESOLUCIÓN N° 297-M-2026 /UPEU-FCS-CF

Lima, ~~N~~ña 24 de febrero del 2026

VISTO:

El expediente del bachiller **ANDREA GABRIELA MAQUERA CANALES** identificado con código universitario N° 201912870, 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 declaratoria de expedito para la sustentación de la Tesis en formato artículo;

Que el Comité Dictaminador ha emitido su dictamen aprobando el informe de tesis titulado: **ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS NATURALES EN TERRITORIO PERUANO COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TRIPTÓFANO 2,3 DIOXIGENASA IMPLICADA EN EL METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO EN EL GLIOBLASTOMA**, presentado por el bachiller **ANDREA GABRIELA MAQUERA CANALES** reuniendo de esta manera las condiciones previas para la declaratoria de expedito para la sustentación;

Estando en lo acordado en la sesión del Consejo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión, celebrada el 24 de febrero del 2026 y en aplicación del Estatuto y el Reglamento General de Investigación de la Universidad;

SE RESUELVE:

1. Declarar expedito el bachiller **ANDREA GABRIELA MAQUERA CANALES** que sustente el informe final de la investigación titulada: **ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE COMPUESTOS NATURALES EN TERRITORIO PERUANO COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TRIPTÓFANO 2,3 DIOXIGENASA IMPLICADA EN EL METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO EN EL GLIOBLASTOMA**, conducente al Título Profesional de **Médico Cirujano** el 24 de febrero del 2026 a las 16:00:00 horas en la modalidad virtual u online sincrónica.
2. Designar el Jurado de Sustentación, encargado de gestionar la sustentación respectiva, el mismo que queda constituido por los siguientes miembros:

Presidente: Mg. Rivera Quinto Luis Angel
Secretario: Mc. Yauri Garcia Deysi Karol
Vocal: Dr. Luque Chipana Nestor Alejandro
Asesor: Mtro. Rojas Humpire Ricardo Josué

Regístrese, comuníquese y archívese



g h f z
Dra. Lili Albertina Fernandez Molocho
DECANA



EVO
S

Mg. Maria Esther Valencia Orrillo
SECRETARIA ACADÉMICA



Ñaña, Lima, 10 de noviembre de 2025

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

CONSTA

Que el proyecto de investigación de **Sunny Madai Ccari Apaza** identificado (a) con DNI No. **72501163** y **Andrea Gabriela Maquera Canales** Identificado (a) Con DNI No. **73088375**, y su asesor (a) el **Mg. Rojas Humpire Ricardo Josué** identificado (a) con DNI No. **47489506** con el título: **"Análisis virtual de compuestos naturales peruanos como inhibidores de la enzima triptófano 2,3 dioxigenasa para reducir la agresividad del glioblastoma"** fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Bioética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud; considerando su 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° 284»**

Fecha de aprobación: 2025-noviembre-10
Fecha de expiración: 2026-noviembre-10



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



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