

Redes farmacológicas: innovación en la búsqueda de terapias naturales

Fernando Martínez Esquivias
Juan Manuel Guzmán Flores

En la actualidad, la búsqueda de terapias efectivas y seguras sigue siendo una prioridad en el tratamiento de las enfermedades. Las plantas medicinales han sido desde la Antigüedad una fuente inagotable de compuestos con propiedades terapéuticas. La investigación científica ha confirmado el valor terapéutico de numerosas plantas y se ha logrado identificar una gran cantidad de compuestos bioactivos presentes en hojas, flores, raíces y frutos. Compuestos como alcaloides, flavonoides, terpenoides y fenoles, son algunos de los componentes naturales más estudiados por sus propiedades medicinales; estos compuestos tienen la capacidad de modular objetivos celulares implicados en las enfermedades (Noor *et al.*, 2022).

La búsqueda de objetivos terapéuticos a partir de compuestos bioactivos naturales se ha convertido en un tema trascendental dentro de la investigación biomédica para la generación de terapias innovadoras. Las redes farmacológicas son una disciplina en crecimiento que se ha convertido en un enfoque integrador basado en el análisis *in-silico* que nos ayuda a comprender mejor los mecanismos subyacentes a las enfermedades y los efectos que los compuestos naturales podrían lograr en el organismo (Li *et al.*, 2023). En este artículo, abordaremos los siguientes cuestionamientos: ¿Qué es una red farmacológica y cómo se construye? ¿Cuáles son sus aplicaciones en la

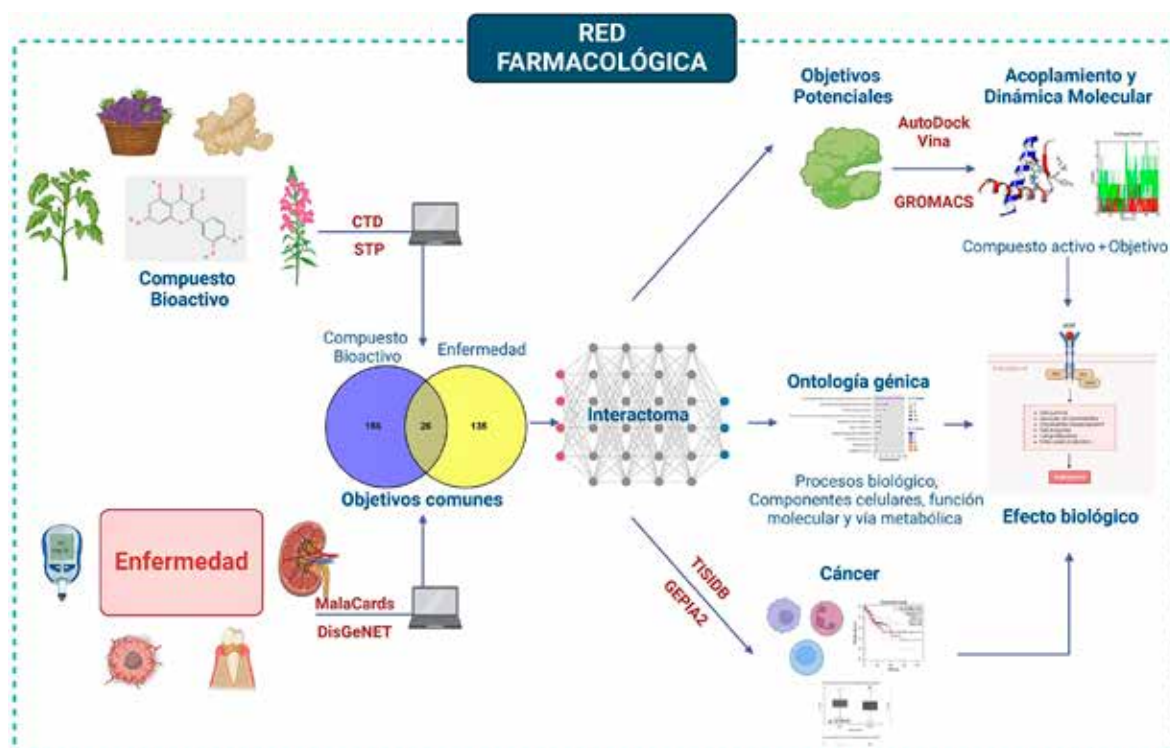


Figura 1. Construcción de redes farmacológicas. En primera instancia se realiza la selección de objetivos terapéuticos y compuestos bioactivos. Posteriormente, se realiza un cribado de objetivos comunes y se construye la red de interacción proteína-proteína (interactoma). Los datos se analizan en bases informáticas para conocer los procesos biológicos, componentes celulares, función molecular y vías metabólicas (ontología génica) en los que puede estar involucrado el compuesto bioactivo estudiado. Por último, se predice el grado de interacción y la estabilidad de los compuestos con las dianas terapéuticas.

investigación biomédica? ¿Cuáles son los desafíos y el futuro de las redes farmacológicas?

¿QUÉ ES UNA RED FARMACOLÓGICA?

Una red farmacológica es una representación basada en estudios computacionales de las interacciones de componentes bioactivos con sus objetivos biológicos (proteínas, genes o metabolitos), así como de los efectos de estas interacciones en los procesos biológicos y fisiológicos del organismo. Las interacciones previstas pueden ser directas, como la unión de un componente natural a una diana terapéutica, o indirectas, como la modulación de vías de señalización celular, metabólicas o de expresión génica (Li *et al.*, 2023).

El primer paso para la generación de una red farmacológica que nos ayude a establecer el efecto de un componente natural sobre una enfermedad

específica, consiste en la búsqueda de información acerca de los objetivos involucrados en una enfermedad de interés; esta información es obtenida a través de bases de datos públicas como MalaCards y DisGeNET. Del mismo modo, obtenemos los objetivos potenciales del compuesto estudiado usando las bases de datos Swiss Target Prediction (STP) y Comparative Toxicogenomics Databases (CTD), por mencionar algunas. Una vez obtenida la información, realizamos un cribado para encontrar los objetivos comunes entre la enfermedad y el compuesto natural (Guzmán-Flores *et al.*, 2023; Martínez-Esquivias *et al.*, 2023).

Posteriormente, los objetivos comunes son ingresados en bases de datos como STRING, para generar una red de interacción proteína-proteína. Esta red nos permitirá obtener los objetivos más importantes que serán analizados en bases de datos como DAVID o ShinyGO.

La información obtenida de estas bases de datos nos ayudará a vincular el efecto que podría tener

el compuesto sobre los componentes celulares, procesos biológicos, funciones moleculares o vías metabólicas, y relacionar esta información con el beneficio que podría tener sobre la salud.

Además, cuando estudiamos enfermedades como el cáncer, podemos predecir el impacto que tienen los objetivos sobre la infiltración de células inmunitarias, expresión génica y curvas de sobrevivencia en las bases de datos TISIDB y Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA2).

Finalmente, los objetivos comunes son estudiados por acoplamiento y dinámica molecular usando los programas computacionales AutoDock Vina y Gromacs, para conocer el grado de interacción y la estabilidad que tienen los compuestos naturales sobre los objetivos encontrados, y con los hallazgos, proponer el posible efecto terapéutico (Martínez-Esquivias *et al.*, 2023).

La Figura 1 muestra la metodología general para la construcción de redes farmacológicas.

APLICACIONES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Las redes farmacológicas han transformado el descubrimiento de componentes con propiedades medicinales. Permiten analizar grandes volúmenes de datos biológicos para identificar dianas terapéuticas, predecir interacciones y evaluar su eficacia terapéutica. Nos ayudan también a reducir costos al optimizar procesos y a prevenir eventos tóxicos. Esto puede facilitar los avances en medicina personalizada y mejorar los estudios de farmacocinética y farmacodinamia (Vora *et al.*, 2023).

Además, las redes farmacológicas no solo facilitan a los investigadores la búsqueda de compuestos naturales con potenciales efectos terapéuticos, sino también desempeñan un papel crucial en la optimización de fármacos existentes, ya que nos permiten entender mejor las complejas interacciones entre los medicamentos y los sistemas biológicos.

Por otro lado, permiten el reposicionamiento de fármacos, ayudando a descubrir nuevas aplicaciones terapéuticas para medicamentos aprobados (Zhang *et al.*, 2024).



© Enrique Soto. *Los colgados*, Puebla, 2007.

DESAFÍOS Y FUTURO DE LAS REDES FARMACOLÓGICAS

Si bien las redes farmacológicas tienen muchas ventajas, también enfrentan varios desafíos. Los análisis dependen en gran medida de modelos *in-silico*, lo que conlleva el riesgo de sobreinterpretar los datos computacionales si no se llega a una validación experimental. Además, la integración de datos de diferentes bases informáticas presenta desafíos en la estandarización y reproducibilidad que complican en gran medida la interpretación del resultado y la presentación de las interacciones farmacológicas (Zhang *et al.*, 2024).

Finalmente, la dependencia de herramientas computacionales podría reducir la participación crítica de los investigadores en la interpretación de los resultados, lo que puede llevar a decisiones terapéuticas apresuradas sin tener una comprensión profunda del contexto clínico (Ivanisevic y Sewduth, 2023).

Sin embargo, a medida que avance la investigación en este campo, se espera que las redes farmacológicas sean cada vez más útiles en el desarrollo de nuevos tratamientos. Con el desarrollo de nuevas técnicas computacionales y la integración de datos **ómicos** (del conocimiento del genoma [genes], proteínoma [proteínas] y metaboloma [metabolitos]),



© Enrique Soto. *Vendedor de Barbys*, Tabasco, 2014.

las redes farmacológicas están ayudando a mejorar la comprensión del efecto terapéutico que ejercen los compuestos naturales y cómo pueden usarse para mejorar la salud humana (Ivanisevic y Sewduth, 2023).

A medida que avancemos en la investigación biomédica, las redes farmacológicas desempeñarán también un papel cada vez más importante en el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos.

REFERENCIAS

- Guzmán-Flores JM, Pérez-Vázquez V, Martínez-Esquivias F, Isirdia-Espinoza MA and Viveros-Paredes JM (2023). Molecular Docking Integrated with Network Pharmacology Explores the Therapeutic Mechanism of Cannabis sativa against Type 2 Diabetes. *Current Issues in Molecular Biology* 45(9): Article 9. <https://doi.org/10.3390/cimb45090457>.
- Ivanisevic T and Sewduth RN (2023). Multi-Omics Integration for the Design of Novel Therapies and the Identification of Novel Biomarkers. *Proteomes* 11(4): Article 4. <https://doi.org/10.3390/proteomes11040034>.
- Li L, Yang L, Yang L, He C, He Y, Chen L, Dong Q, Zhang H, Chen S and Li P (2023). Network pharmacology: A bright guiding light on the way to

explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine. *Chinese Medicine* 18(1):146. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00853-2>.

Martínez-Esquivias F, Guzmán-Flores JM, Chávez-Díaz IF, Iñiguez-Muñoz LE and Reyes-Chaparro A (2023). Pharmacological network study on the effect of 6-gingerol on cervical cancer using computerized databases. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 1-12. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2264943>.

Noor F, Tahir UI Qamar M, Ashfaq UA, Albutti A, Alwashmi ASS and Aljasir MA (2022). Network Pharmacology Approach for Medicinal Plants: Review and Assessment. *Pharmaceutics (Basel, Switzerland)* 15(5):572. <https://doi.org/10.3390/ph15050572>.

Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK and Chavda VP (2023). Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *Pharmaceutics* 15(7):1916. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071916>.

Zhang P, Zhang D, Zhou W, Wang L, Wang B, Zhang T and Li S (2024). Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine. *Briefings in Bioinformatics* 25(1): bbad518. <https://doi.org/10.1093/bib/bbad518>.

Fernando Martínez Esquivias
Juan Manuel Guzmán Flores
Centro Universitario de Los Altos
Universidad de Guadalajara
fernando.mesquivias@academicos.udg.mx