

---

**DISEÑO DE COMPUESTOS MULTIBLANCO BASADO EN SIMILITUDES DE  
SITIOS DE UNIÓN ENTRE LAS ESTRUCTURAS DE SERT Y EAAT3  
COMO POTENCIAL ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA PARA  
EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO  
OBSESIVO COMPULSIVO**

**LUIS ALFREDO LETELIER SEPÚLVEDA  
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

**RESUMEN**

A nivel mundial, se estima que el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) tiene una prevalencia en la población que varía del 2 a 3%, es un trastorno de carácter invalidante que se caracteriza por comportamientos repetitivos que invaden la conducta y la calidad de vida de las personas. Su etiología no está del todo clara, algunos modelos evidencian alteraciones en los circuitos frontoestriatales cerebrales, aun así, se indica que los componentes ambientales y genéticos serían su principal causa. En ese sentido, el TOC estaría influenciado por genes que modulan los sistemas serotoninérgico y glutamatérgico. En el sistema glutamatérgico, se ha demostrado que la transmisión excitatoria anormal en el SNC, vinculada a la función del transportador de glutamato EAAT3, sería un factor promotor de la enfermedad. En cuanto a, el sistema serotoninérgico bajos niveles de serotonina 5-HT han demostrado una sobreexcitación neuronal en zonas del cerebro ocurrentes de TOC. Hoy, los ISRS son el tratamiento de primera línea para la enfermedad, aún cuando su desarrollo farmacéutico es para la depresión mayor, estas drogas actúan bloqueando a SERT en el espacio sináptico, asimismo como compuestos que modulan el glutamato. El tratamiento farmacológico combinado con la psicoterapia han sido útiles para mantener a raya los síntomas, sin embargo estos reaparecen en casi la mitad de los pacientes, por lo cual se aprecia la necesidad urgente de un tratamiento farmacológico para TOC. La mayoría de los fármacos son desarrollados bajo el paradigma de “bala mágica”, que implica un diseño de compuestos altamente selectivos, pero en la práctica las drogas son naturalmente promiscuas y trastornos como el TOC son cuadros complejos que a menudo incluyen una amplia gama de objetivos, he ahí el perfil polifarmacológico. Las estructuras de SERT y EAAT3 humanas se utilizaron como

---

blanco polifarmacológico, por ello, estas se equilibraron mediante simulaciones de DM, se determinaron 4 receptores mediante la búsqueda y descubrimiento de patrones comunes con la herramienta *Geomfinder*, se construyó una librería de compuestos a través de un modelo heurístico de algoritmo genético usando *LEA3D* para cada *receptor*. Travoprost, Ticagrelor, NRX-1074 y Rapastinel fueron los 4 compuestos seleccionados y sometidos a simulaciones de acoplamiento molecular en ambas estructuras en la suite *Schrodinger Maestro*. Travoprost, siendo una solución oftalmológica para el glaucoma presenta interacciones de tipo enlaces de hidrógeno en los residuos de Asp y Arg tanto en EAAT3 como SERT con puntajes de acoplamiento de -7.362 y -8.062 kcal/mol, respectivamente.

## ABSTRACT

In the world, it is estimated that Obsessive Compulsive Disorder (OCD) has a prevalence in the population that varies from 2 to 3%, it is a disabling disorder characterized by repetitive behaviors that invade the conduct and quality of life of people. Its etiology is not entirely clear, some models show alterations in the cerebral frontostriatal circuits, even so, it is suggested that environmental and genetic components would be its main cause. In this sense, OCD would be influenced by genes that modulate the serotonergic and glutamatergic systems. In the glutamatergic system, it has been shown that abnormal excitatory transmission in the CNS, linked to the function of the glutamate transporter EAAT3, would be a promoter of the disease. As for the serotonergic system, low levels of serotonin 5 HT have shown a neuronal overexcitation in brain areas occurring in OCD. Today, SSRIs are the first line treatment for the disease, even though their pharmaceutical development is for major depression, these drugs act by blocking SERT in the synaptic space, as well as compounds that modulate glutamate. Pharmacological treatment combined with psychotherapy has been helpful in keeping symptoms at bay, but symptoms recur in almost half of the patients, so there is an urgent need for pharmacological treatment for OCD. Most drugs are developed under the "magic bullet" paradigm, which involves a highly selective compound design, but in practice drugs are naturally promiscuous and disorders such as OCD are complex conditions that often include a wide range of targets, hence the polypharmacological profile. The structures of human SERT and EAAT3 were used as polypharmacological targets, therefore, these were balanced by MD simulations, 4 receptophores were determined by searching and discovering common patterns with the Geomfinder tool, a library of compounds was built through a heuristic genetic algorithm model using LEA3D for each receptophore. Travoprost, Ticagrelor, NRX-1074 and Rapastinel were the 4 compounds selected and subjected to molecular docking simulations on both structures in the Schrodinger Maestro suite. Travoprost, being an ophthalmic solution for glaucoma

---

exhibits hydrogen bonding type interactions at the Asp and Arg residues in both EAAT3 and SERT with docking scores of -7.362 and -8.062 kcal/mol, respectively.