

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México. ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024, Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

ANÁLISIS IN SILICO DE LAS INTERACCIONES QUÍMICO-CUÁNTICAS DE LOS AMINOÁCIDOS DEL FACTOR NUCLEAR KAPPA-B Y EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

IN SILICO ANALYSIS OF THE QUANTUM-CHEMICAL INTERACTIONS OF NUCLEAR FACTOR KAPPA-B AMINO ACIDS AND ZOLEDRONIC ACID

Manuel González Pérez

Universidad Tecnológica de Tecamachalco Enlace - CONAHCYT - México



DOI: <u>https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14770</u>

Análisis in silico de las interacciones químico-cuánticas de los aminoácidos del Factor nuclear kappa-B y el ácido Zoledrónico

Manuel González Pérez¹

<u>m.gonzalez.perez@personal.uttecam.edu.mx</u> <u>http://orcid.org/0000-0001-8700-2866</u> Universidad Tecnológica de Tecamachalco Enlace - CONAHCYT México

RESUMEN

En los últimos años, algunos investigadores han identificado cambios histológicos y de expresión genética en el maxilar y la mandíbula de ratas Sprague-Dawley después del tratamiento con ácido zoledrónico (AZDN). Las anomalías del metabolismo óseo son comunes en individuos afectados por enfermedad hepática metabólica, con densidad ósea reducida y mayor riesgo de fractura. El activador del receptor de NF- κ B (RANK), el ligando del activador del receptor de NF- κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) son reguladores críticos del metabolismo óseo, realizan efectos pleiotrópicos y pueden tener una participación potencial en trastornos metabólicos como la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (MDASLD, siglas en ingés). Esta investigación tuvo como objetivo analizar las interacciones químico-cuánticas de los aminoácidos (AAs) del factor nuclear kappa-B y AZDN in silico. Los resultados y conclusiones obtenidas mostraron que AZDN es un fármaco de acción prolongada; oxida fuertemente los 20 AAs del cuerpo humano y no solo bloquea sino que puede destruir NF-kB así como cualquier proteína; también puede reaccionar químicamente con cualquier AA individualmente. En concreto, el AZDN puede producir necrosis maxilofacial y bloquear o destruir las funciones individuales de cada apófisis óseas. Estos hallazgos inspiran nuevas investigaciones y posibles intervenciones terapéuticas, abriendo nuevas vías de exploración en el campo del metabolismo óseo y los trastornos metabólicos.

Palabras clave: ácido zoledrónico, química cuántica, necrosis maxilofacial, aminoácidos del cuerpo humano, factor nf-κb

¹ Autor Principal

Correspondencia: m.gonzalez.perez@personal.uttecam.edu.mx





In silico analysis of the quantum-chemical interactions of nuclear factor kappa-B amino acids and Zoledronic acid

ABSTRACT

In recent years, some researchers have identified histological and genetic expression changes in the maxilla and mandible of Sprague-Dawley rats after treatment with zoledronic acid (AZDN). Bone metabolism abnormalities are common in individuals affected by metabolic liver disease, with reduced bone density and increased risk of fracture. Receptor activator of NF- κ B (RANK), receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), and osteoprotegerin (OPG) are critical regulators of bone metabolism, perform pleiotropic effects and may have potential involvement in metabolic disorders such as Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MDASLD). This research aimed to analyze the chemical-quantum interactions of the amino acids of nuclear factor kappa-B and AZDN in silico. The results and conclusions obtained showed that AZDN is a long-acting drug; it strongly oxidizes the 20 amino acids (AAs) of the human body and not only blocks but can destroy NF- κ B as well as any protein; it can also react chemically with any AA individually. Specifically, it can produce maxillofacial necrosis and block or destroy the individual functions of each AA. These findings inspire further research and potential therapeutic interventions, opening up new avenues for exploration in the field of bone metabolism and metabolic disorders.

Keywords: zoledronic acid, quantum chemistry, maxillofacial necrosis, amino acids of the human body, nf-κb factor

Artículo recibido 08 agosto 2024 Aceptado para publicación: 10 septiembre 2024





INTRODUCCIÓN

Ácido Zoledrónico

El AZDN es un tratamiento complementario establecido y una terapia dirigida a los huesos para la atención de apoyo de los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Los esfuerzos para estudiar su utilidad en las fases más tempranas del cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas no han mostrado desenlaces superiores en comparación con la terapia estándar de privación de andrógenos (Kaminogo, 2024).

Hay varias aplicaciones en el estudio maxilofacial como el diagnóstico y el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw" (MRONJ) antes de la exposición clínica inducida por un traumatismo que pueden conducir a un mejor tratamiento del paciente. Pero, pocos estudios han examinado los cambios tempranos histológicos y moleculares relacionados con la MRONJ en los maxilares. Algunos investigadores han logrado identificar cambios histológicos y de expresión genética en el maxilar y la mandíbula de ratas Sprague-Dawley después del tratamiento con AZDN (Sun et al., 2024) (Díaz-Socorro, 2019) (Gutiérrez-Restrepo, 2013) (Henríquez, Barrero y Pérez, 2011) (Migliorati, et al., 2005)

Factor nuclear kappa-B

El factor nuclear kappa B (NF- κ B) es un grupo de proteínas que regulan la transcripción de genes y controlan muchas funciones celulares, como el crecimiento, la supervivencia, las respuestas inmunitarias y las inflamatorias (Arora et al., 2024) (López-Bojorquez, Lucia Nikolaia, 2004).

En el artículo "Nuclear Factor-kappaB in Autoimmunity: Man and Mouse" (Miraghazadeh & C. Cook, 2018) presentan una revisión exhaustiva sobre el papel del factor nuclear kappa B (NF- κ B) en la regulación de la respuesta inmune, destacando su importancia tanto en los mecanismos de defensa innata como adaptativa. Por otro lado (Lalle et al., 2021) abordan el papel dual de NF- κ B en la inmunidad del cáncer, describiendo cómo este factor de transcripción se involucra en procesos biológicos relacionados con la inflamación y la inmunidad adaptativa. También se dice que el NF-kappaB ha sido considerado durante mucho tiempo el "santo grial" como objetivo de nuevos medicamentos antiinflamatorios. Sin embargo, estos estudios recientes sugieren que esta vía puede resultar un objetivo difícil en el tratamiento de enfermedades crónicas. (Zhang et al., 2021).





En otras investigaciones nos dicen que las vías biomoleculares que contribuyen a la enfermedad hepática esteatósica no están completamente claras. Las anomalías del metabolismo óseo son frecuentes en personas afectadas por enfermedad hepática metabólica, con densidad ósea reducida y mayor riesgo de fractura. El activador del receptor de NF- κ B (RANK), el ligando del activador del receptor de NF- κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) son reguladores críticos del metabolismo óseo, realizan efectos pleiotrópicos y pueden tener una participación potencial en trastornos metabólicos como MASLD, lo que resulta en un tema de gran interés e intriga. (Monti, et al., 2024), (Barnes et al., 2024)

Recientemente se ha enconrado que la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación es una enfermedad grave que se presenta en pacientes con cáncer y osteoporosis que reciben tratamiento con agentes antirresortivos (ARA), como bisfosfonatos (BP) o denosumab, un anticuerpo dirigido al receptor activador del ligando NF-κB (Kaminogo, et al., 2024). Después de esta última afirmación se decide como objetivo de esta investigación; analizar in silico de las interacciones químico-cuánticas de los aminoácidos del Factor nuclear kappa-B y el AZDN.

METODOLOGÍA

La estructura de esta investigación constó de cinco pasos:

- 1) Caracterización por conteo de AAs que componen al receptor NF-κB.
- 2) Caracterización clásica y cuántica de la molécula del AZDN.
- 3) Caracterización cuántica de los 20 AAs puros que soportan la vida del ser humano.
- 4) Interacciones de óxido-reducción molecular tanto de aminácidos puros, como las 400 interacciones posibles en una secuenciación genética de una proteína. En total se estudiaron 441 interacciones químico-cuánticas posibles.
- Se elaboraron diagramas de bigotes y cajas e histogramas, para visualizar las diferencias entre los grupos de interacciones químico-cuánticas antes mencionadas.

Todos los cálulos están hechos con el software Hyperchem, método SE-PM3 con su respectiva parametrización (si usted necesita esta parametrización y datos crudos, favor de comunicarse con el Dr. Manuel González Pérez).

La parametrización, así como los cálculos son muy extensos, por razones de espacio se omiten en este artículo (González-Pérez, M. 2017) (Pérez, M. G, 2024)





Caracterización de la NF-kB.

En esta tabla 1, se desglosa la caracterización NF-kB. La columna 2 enuncia los 20 AAs del cuerpo humano. Estos están abreviados de acuerdo al lenguaje español. La columna 3 enuncia numéricamente la cantidad de unidades de cada uno de ellos; mientras que en la columna 4 se presenta el porcentaje de cada AA contenido en la constitución del NF-kB. Podemos observar que la Leu es el AA de mayor número de unidades en esta secuenciación proteica (110, 11.36%) y el Trp es el de menor número de unidades (4, 0.41%).

Recordemos que la Leu tiene dos funciones: a) construcción y conservación de los músculos, b) recuperación de músculos dañados y que en el Trp sus funciones son: a) producción y mantenimiento de las proteínas, b) producción de las hormonas serotonina y melatonina.

N	AA	Unidades	Porcentaje
1	Ala	73	7.54%
2	Arg	35	3.62%
3	Asn	35	3.62%
4	Asp	69	7.13%
5	Cys	11	1.14%
6	Gln	41	4.24%
7	Glu	64	6.61%
8	Gly	90	9.30%
9	His	30	3.10%
10	Ile	37	3.82%
11	Leu	110	11.36%
12	Lys	58	5.99%
13	Met	22	2.27%
14	Phe	32	3.31%
15	Pro	50	5.17%
16	Ser	60	6.20%
17	Thr	61	6.30%
18	Trp	4	0.41%
19	Tyr	26	2.69%

Tabla 1. Caracterización del NF-κB





20	Val	60	6.20%
	Total	968	100.00%

Caracterización clásica del AZND.

El AZDN es un compuesto que pertenece al grupo de los bifosfonatos. Este ácido se emplea como medicamento para el tratamiento de la osteoporosis. Además, se administra por vía intravenosa aproximadamente en 15 minutos. Por su acción prolongada este medicamento se administra al paciente en una cantidad de 5 mg una vez al año.

En la figura 1, se muestra la estructura y su nombre científico según la UIPAC.

Figura 1. Nombre científico del AZDN según la UIPAC



(1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl) ethane-1,1-diyl) diphosphonic acid

En la figura 2 se muestra una simulación RMN-H¹ de la molécula AZDN. En la imagen se observan los protones más desprotegidos con 11.98 ppm. Esta desprotección de estos H indican que es la zona donde se produce con mayor facilidad una reacción ácido-base. Si una base arranca estos protones, entonces el anión fosfato se torna muy oxidante, debido a la electronegatividad de sus oxígenos. Parece confuso, pero los protones neutralizan un poco la electronegatividad de los oxígenos del fosfato.





Figura 2. RMN. Simulación del análisis del AZDN con H¹



En la figura 3, podemos ver otra simulación, pero ahora de C^{13} . El C más desprotegido (137.8 ppm). Éste se localiza en medio de los dos N del anillo imidazol.

Figura 3. RMN. Simulación del análisis del AZDN con C¹³.



De estas dos figuras se puede decir que esas zonas señaladas son las más propensas a un ataque nucleofílico.

Caracterización cuántica del AZDN

En la figura 4 se muestra la caracterización. En ella hay 4 incisos:

- A) Molécula. N = azul, C = Cian, P = amarillo, H = Blanco.
- B) Potencial electrostático. Rojo = negativo, Azul = Positivo, Verde = Neutro. Se observa que





predomina el negativo. Esta cualidad se debe a que la mayoría de los átomos de la molécula del AZDN son muy electronegativos.

- C) HOMO. (Highest Occupied Molecular Orbital) siglas en inglés. Orbital Molecular mas Ocupado.
 Es el orbital molecular que contiene más nube electrónica.
- D) LUMO. (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Orbital menos ocupado. Es el orbital molecular que contiene menos nube electrónica.

Figura 4. Caracterización cuántica de la molécula de AZDN





A) Molécula de AZDN.

B) Potencial electrostático. Saturación negativa.

E-=-0.165eV/a°; E+=+12.982eV/a°





doi

C) AZDN. HOMO. -9.416326 eV

D) LUMO. -0.4455746 eV

Explicación de la saturación negativa y potencial positivo

La saturación negativa del inciso B, potencial electrostático, se debe a la fuerte electronegatividad de los grupos fosfatos, inclusive de los nitrógenos. Es tan fuerte que predomina a los orbitales positivos de



los H.

HOMO. El orbital molecular más ocupado se encuentra en el anillo del imidazol debido a que la sumatoria vectorial de las electronegatividades y otras variables, es menor que la electronegatividad de los grupos fosfatos.

LUMO. Los grupos fosfatos deben su vector de electronegatividad más alta a la aportación de los oxígenos; en este caso de la molécula de AZDN son 7 oxígenos en los dos fosfatos que los contienen. Es decir, los oxígenos están hábidos de electrones.

Sin comparar todavía todas las interacciones cuánticas con los AAs, en este puto de la investigación, se puede generar la hipótesis:

• La molécula de AZDN debe ser muy oxidativa con respecto a otras moléculas orgánicas incluyendo los AAs.

Cálculos cuánticos

En la tabla 2 se presenta el resultado de los cálculos cuánticos del CTE. La numeración de abajo hacia arriba va de acuerdo a la costumbre del eje "y" en matemáticas. En la última columna se colocan los valores del CTE simulando a un pozo cuántico.

Podemos observar que el AZDN se encuentra en el fondo del pozo (el lugar 1). Esta posición del AZDN y el valor CTE = 0.682 a° significa que este ácido, en su constitución pura, tiene una interacción tan fuerte que puede ser un buen conductor de electricidad. Además, está tan fuertemente ligado en sus propias moléculas, que justifica que su docificación sea por un año. Es decir, es un medicamento de "accion prolongada".

N	Agente	Agente	НОМО	LUMO	BP	Е-	E+	EP	СТЕ
11	Reductor	Oxidante	eV	eV	eV	eV/a°	eV/a°	eV/a°	a°
21	Val	Val	-9.914	0.931	10.845	-0.131	0.109	0.240	45.188
20	Ala	Ala	-9.879	0.749	10.628	-0.124	0.132	0.256	41.515
19	Leu	Leu	-9.645	0.922	10.567	-0.126	0.130	0.256	41.279
18	Phe	Phe	-9.553	0.283	9.836	-0.126	0.127	0.253	38.879

Tabla 2. CTE de los AAs y AZDN pozo cuántico.





17	Gly	Gly	-9.902	0.902	10.804	-0.137	0.159	0.296	36.500
16	Ser	Ser	-10.156	0.565	10.721	-0.108	0.198	0.306	35.037
15	Cys	Cys	-9.639	-0.236	9.403	-0.129	0.140	0.269	34.956
14	Glu	Glu	-10.374	0.438	10.812	-0.111	0.201	0.312	34.655
13	Ile	Ile	-9.872	0.972	10.844	-0.128	0.188	0.316	34.316
12	Thr	Thr	-9.896	0.832	10.728	-0.123	0.191	0.314	34.167
11	Gln	Gln	-10.023	0.755	10.778	-0.124	0.192	0.316	34.108
10	Asp	Asp	-10.370	0.420	10.790	-0.118	0.204	0.322	33.509
9	Asn	Asn	-9.929	0.644	10.573	-0.125	0.193	0.318	33.249
8	Lys	Lys	-9.521	0.943	10.463	-0.127	0.195	0.322	32.495
7	Pro	Pro	-9.447	0.792	10.238	-0.128	0.191	0.319	32.095
6	Trp	Trp	-8.299	0.133	8.431	-0.112	0.155	0.267	31.577
5	Tyr	Tyr	-9.056	0.293	9.349	-0.123	0.193	0.316	29.584
4	His	His	-9.307	0.503	9.811	-0.169	0.171	0.340	28.855
3	Met	Met	-9.062	0.145	9.207	-0.134	0.192	0.326	28.243
2	Arg	Arg	-9.176	0.558	9.734	-0.165	0.199	0.364	26.742
1	AZDN	AZD	-9.416	-0.446	8.971	-0.165	12.982	13.147	0.682
eV =	$eV = Electronvoltios, a^{\circ} = Radio de Bohr.$								

La figura 5 representa un resumen con tres diagramas de cajas y bigotes de las interacciones reductivas y oxidantes del AZDN y los 20 AAs que forman las proteínas del cuerpo humano. Al lado derecho se ubica el diagrama de los aminoácidos puros secuenciados en una proteína (400 interacciones). Su interpretación va conforme al pozo cuántico tradicional. Las interacciones de menor longitud de onda, más fuertes y más afines van de abajo hacia arriba en el pozo.

A simple vista, se ve que las interacciones oxidantes predominan en ataque del AZDN hacia los aminoácidos puros o secuenciados en una proteína.

En general el AZDN oxida tan fuerte a los AAs del cuerpo humano que pueden convertirse en reacciones





químicas desruyendo no solo tejido óseo, sino cualquier tipo de tejido biológico.





En la figura 6 vemos un histograma de las 441 interacciones posibles. Esas interacciones son entre los AAs vs AAs, AAs puros y las interacciones o reacciones entre el AZDN y los AAs todas juntas.

Lo más importante de este diagrama es que las interacciones de oxidación entre el AZDN y los AAs ocurren en el primer cuartil. Este primer cuartil representa las interacciones más fuertes, probables y afines y la mayoría de las interacciones de reducción también se ubica en el primer cuartil.

Este fenómeno indica que el AZND es 100% oxidante.



Figura 6. Histograma de los cuartiles y las interacciones óxido-reducción del AZDN vs AAs





Con el fin de clarificar el ataque de el AZDN a los AAs, en la tabla 3 se refiere a las 441 interacciones químico-cuántica posibles.

Se observa que el AZDN no solo interactúa por fuerzas de Van der Waals, sino que la probabilidad de que reaccione químicamente con los 20 AAs del ser humano es muy alta, muy fuerte y muy afín. Es decir, son casi seguras las 400 reacciones básicas de las proteínas. Estas reacciones son 100% destructoras tanto de tejido óseo como tejido muscular.

Nueva hipótesis. El AZDN como reactivo de los 20 AAs puede ser un buen agente quimioterapéutico de aplicación local y no intravenoso. Las razones son obvias. Faltan muchas pruebas de laboratorio para confirmar esta hipótesis.

	Agente	Agente								
N	Reductor	Oxidante	номо	LUMO	BP	E-	E+	EP	СТЕ	Observación
441	Glu	Val	-10.374	0.931	11.305	-0.111	0.109	0.220	51.388	Interacción más débil
			Se om	iten estas i	nteraccion	nes por ra	azones de	espacio.		
21	Glu	AZDN	-10.374	-0.446	9.929	-0.111	12.982	13.093	0.758	Reacción química
20	Asp	AZDN	-10.370	-0.446	9.924	-0.118	12.982	13.100	0.758	Reacción química
19	Ser	AZDN	-10.156	-0.446	9.711	-0.108	12.982	13.090	0.742	Reacción química
18	Gln	AZDN	-10.023	-0.446	9.578	-0.124	12.982	13.106	0.731	Reacción química
17	Asn	AZDN	-9.929	-0.446	9.484	-0.125	12.982	13.107	0.724	Reacción química
16	Val	AZDN	-9.914	-0.446	9.468	-0.131	12.982	13.113	0.722	Reacción química
15	Thr	AZDN	-9.896	-0.446	9.451	-0.123	12.982	13.105	0.721	Reacción química
14	Gly	AZDN	-9.902	-0.446	9.457	-0.137	12.982	13.119	0.721	Reacción química
13	Ala	AZDN	-9.879	-0.446	9.433	-0.124	12.982	13.106	0.720	Reacción química
12	Ile	AZDN	-9.872	-0.446	9.426	-0.128	12.982	13.110	0.719	Reacción química
11	Leu	AZDN	-9.645	-0.446	9.200	-0.126	12.982	13.108	0.702	Reacción química
10	Cys	AZDN	-9.639	-0.446	9.193	-0.129	12.982	13.111	0.701	Reacción química
9	Phe	AZDN	-9.553	-0.446	9.107	-0.126	12.982	13.108	0.695	Reacción química
8	Lys	AZDN	-9.521	-0.446	9.075	-0.127	12.982	13.109	0.692	Reacción química
7	Pro	AZDN	-9.447	-0.446	9.001	-0.128	12.982	13.110	0.687	Reacción química
6	AZDN	AZDN	-9.416	-0.446	8.971	-0.165	12.982	13.147	0.682	Reacción química
5	His	AZDN	-9.307	-0.446	8.862	-0.169	12.982	13.151	0.674	Reacción química

Tabla 3. CTE de todas las posibles interacciones químico-cuánticas de los AAs y el AZDN



Agonto

Agonto



4	Arg	AZDN	-9.176	-0.446	8.731	-0.165	12.982	13.147	0.664	Reacción química
3	Tyr	AZDN	-9.056	-0.446	8.610	-0.123	12.982	13.105	0.657	Reacción química
2	Met	AZDN	-9.062	-0.446	8.616	-0.134	12.982	13.116	0.657	Reacción química
1	Trp	AZDN	-8.299	-0.446	7.853	-0.112	12.982	13.094	0.600	Reacción química

En la tabla 4 se oberva cada uno de los AAs con sus unidades correspondientes que componen el Factor nuclear kappa B (NF-κB). En la última columna se enuncia el órden que guarda en el pozo cuántico la interacción oxidane del AZDN y el AA atacado.

El ataque 1 es el más fuerte, afin y probable; este lugar lo ocupa el Trp. Todos estos ataques se llevan a cabo tanto el "AA solo" como en el "secuenciado en una proteína"

Observando, que la diferecia entre cada ataque oxidativo es muy pequeña (0.158 a°), se puede decir que el AZDN ataca simultáneamente a todos los AAs que componen al Factor nuclear kappa B (NF- κ B). Pero, este ataque no solo en esta proteína, sino a todas las que existen.

$\mathbf{D}(\mathbf{M} \mathbf{K} \mathbf{D})$			
N	AA	Unidades	Orden
1	Ala	73	13
2	Arg	35	4
3	Asn	35	17
4	Asp	69	20
5	Cys	11	10
6	Gln	41	18
7	Glu	64	21
8	Gly	90	14
9	His	30	5
10	Ile	37	12
11	Leu	110	11
12	Lys	58	8
13	Met	22	2

Tabla 4. Orden de oxidación en el pozo cuántico del ataque AZDN vs AAs del Factor nuclear kappa B (NF-κB)





14	Phe	32	9
15	Pro	50	7
16	Ser	60	19
17	Thr	61	15
18	Trp	4	1
19	Tyr	26	3
20	Val	60	16

CONCLUSIONES

Objetivo. Análizar in silico las interacciones químico-cuánticas de los aminoácidos del Factor nuclear kappa-B y el AZDN.

Hipótesis. El AZDN interacciona o reacciona con los 20 AAs del cuerpo humano en dos formas:

a) En forma aislada, b) en forma secuenciada como proteína.

Tesis.

- 1. El AZDN no interacciona, sino reacciona con los 20 AAs del ser humano (tabla 3).
- 2. Estas reacciones causan mucho daño a todo tipo de tejido (tabla 4).
- 3. Estas reacciones causan mucho daño en las funciones individuales de los AAs (tabla 4).
- 4. El NF-κB, es atacado en forma oxidativa por el AZDN casi simultáneamente en toda su composición, sin importar el número y la posición de cada AA en su secuencia proteica (tabla 4).

Corolario. (Hallazgos que no estaban en el objetivo).

- Se comprueba la hipótesis enunciada arriba. "La molécula de AZDN debe ser muy oxidativa con respecto a otras moléculas orgánicas incluyendo los AAs" (tabla 3, figura 5).
- Este medicamento es de acción prolongada, por eso se receta una dosis al año. Este fenómeno se debe a su bajo valor de CTE que lo justifica su posición número 1 en el fondo del pozo cuántico. Tabla 2.

"La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis menospáusica, la osteoporosis en hombres y el tratamiento sistémico de larga duración con glucocorticoides es una perfusión





intravenosa única de 5 mg de AZDN Altan adnimistrativa una vez al año" Cita 4.2.1 Posología. Ficha técnica (AEMPS, 2024)

El valor bajo de CTE indica que entre sus moléculas el AZDN hay mucha fuerza y afinidad.

3. Se comprueba la nueva hipótesis. El AZDN como reactivo de los 20 AAs puede ser un buen agente quimioterapéutico de aplicación local y no intravenoso. Las razones son obvias. Inferencia: "Si el AZDN se administra intravenoso y el organo blanco está lejos del sitio de inyección, entonces, este AZDN causa mucha destrucción en su camino". Como consecuencia llega poco medicamento al órgano blanco. Favor de revisar la farmacocinética hacia órganos específicos.

Agradecimiento

Agradezo a la UTTECAM por permitirme hacer este tipo de investigación teórica aún sin tener la carrera de medicina y mucho menos laboratorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Datos clínicos. Posología y administración. <u>https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78126/FichaTecnica_78126.html</u>
- Arora, D., Ganapathy, DM, Ameya, KP, Sekar, D. y Kaliaperumal, K. (2024). Análisis de expresión del factor nuclear kappa B (NF-κB) en el carcinoma oral de células escamosas. Informes de Oncología Oral, 10, 100481.
- Barnes, P., Mensah, A., Derkyi-Kwarteng, L., Adankwa, E., Agbo, E., Yahaya, ES, ... y Saahene, RO (2024). Importancia pronóstica del factor nuclear kappa B (p65) entre pacientes con cáncer de mama en el Cape Coast Teaching Hospital. Principios y práctica médica , 33 (4), 310-320.
- Díaz-Socorro, C. (2019). Osteonecrosis de mandíbula relacionada con los bisfosfonatos: consideraciones prácticas. Revista Cubana de Endocrinología, 30(1), 54-57.
- González-Pérez, M. (2017). Quantum Theory of the Electron Transfer Coefficient. International Journal of Advanced Engineering, Management and Science, 3(10), 239932.
- Gutiérrez Restrepo, J. (2013). Osteonecrosis de mandíbula asociada al tratamiento con bifosfonatos en pacientes con osteoporosis: una revisión. Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia, 24(2), 307-320.





- Henríquez, M. S., Barrero, M. V., & Pérez, S. B. (2011). Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 3(1), 5-6.
- Kaminogo K, Yamaguchi S, Chen H, Yagita H, Toyama N, Urata Y, Hibi H. Preventive Effects of Dental Pulp Stem Cell-conditioned Media on Anti-RANKL Antibody-Related Osteonecrosis of the Jaw. Calcif Tissue Int. 2024 Aug;115(2):185-195. doi: 10.1007/s00223-024-01232-1. Epub 2024 May 29. PMID: 38809297; PMCID: PMC11246278.
- Lalle, G., Twardowski, J., & Grinberg-Bleyer, Y. (2021). NF-κB in Cancer Immunity: Friend or Foe?. ncbi.nlm.nih.gov
- López-Bojorquez, Lucia Nikolaia. (2004). La regulación del factor de transcripción NF-κB. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. Revista de investigación clínica, 56(1), 83-92. Recuperado en 14 de octubre de 2024, de

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-

83762004000100012&lng=es&tlng=es.

- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer, 104(1), 83-93.
- Miraghazadeh, B. & C. Cook, M. (2018). Nuclear Factor-kappaB in Autoimmunity: Man and Mouse. ncbi.nlm.nih.gov.
- Monti F, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Ferri S, Tovoli F, Zavatta G, Piscaglia F, Petroni ML, Ravaioli F. RANK-RANKL-OPG Axis in MASLD: Current Evidence Linking Bone and Liver Diseases and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2024 Aug 24;25(17):9193. doi: 10.3390/ijms25179193.
 PMID: 39273141; PMCID: PMC11395242.
- Pérez, M. G., Álvarez, A. M., Rodríguez, Y. E. S., Dircio, D. L. P., Cortés, A. Y. L., Fernández, V. H., ... & Castillo, E. G. (2024). Análisis de los Efectos de las Interacciones del Dióxido de Azufre y las Biomoléculas Humanas Estructurales, Usando Química Cuántica. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 8(4), 11803-11816.
- Sun L, Dong R, Zhang S, Zhu J, Zheng L, Zhang J. Zoledronic Acid-Treated Rats Show Altered Jaw Histology and Gene Expression in Nonexposed Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. J





Oral Maxillofac Surg. 2024 Sep 23:S0278-2391(24)00797-3. doi: 10.1016/j.joms.2024.08.067. Epub ahead of print. PMID: 39393783.

Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF-κB signaling in inflammation and cancer. MedComm (2020). 2021 Dec 16;2(4):618-653. doi: 10.1002/mco2.104. PMID: 34977871; PMCID: PMC8706767.



