

Título:**Inhibición de Caseína Quinasa 1 Delta como Nueva Estrategia Terapéutica para la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Estudio Teórico****Pseudónimo (Autores): NeuroALS****Introducción:**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la degeneración de motoneuronas y la acumulación patológica de TDP-43 fosforilada. La caseína quinasa 1 delta (CK1δ) es un regulador clave de esta fosforilación aberrante, constituyendo un objetivo terapéutico prometedor.

Objetivos:

Evaluar teóricamente compuestos inhibidores de CK1δ mediante herramientas de modelado molecular para identificar candidatos con potencial terapéutico en ELA.

Métodos:

Se evaluaron 26 compuestos estructuralmente diversos contra CK1δ mediante acoplamiento molecular (docking), simulaciones de dinámica molecular y cálculos de energía libre de unión. Se analizaron perfiles farmacocinéticos (absorción oral, paso de barrera hematoencefálica) y toxicidad in silico.

Resultados:

El compuesto BZH mostró la interacción más estable con CK1δ (-46.53 ± 1.94 kcal/mol). Se observó correlación inversa entre afinidad teórica y valores experimentales de IC_{50} , lo que respalda la validez predictiva del enfoque computacional. IMF y BIP presentaron buena absorción oral y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. El perfil toxicológico clasificó a todos los compuestos en la Clase IV (riesgo moderado). Además, las simulaciones revelaron migración dinámica hacia un bolsillo alternativo, lo que resalta la importancia de la flexibilidad proteica en el diseño de fármacos.

Conclusiones:

Los compuestos BZH, IMF y BIP se proponen como candidatos prometedores para inhibir CK1δ en ELA. Este estudio teórico respalda el uso de estrategias computacionales para acelerar la identificación de fármacos y sugiere la necesidad de estudios experimentales para validar estos hallazgos.

Palabras clave: Esclerosis lateral amiotrófica, CK1δ, docking molecular, dinámica molecular, diseño de fármacos.