



Uso de supercómputo para el descubrimiento de fármacos: un caso de estudio sobre CK1ε

Luis Córdova Bahena

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina,
Ciudad de México, México.

ORCID: 0000-0003-2666-6559

Axel Adrián Sánchez Álvarez

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina,
Ciudad de México, México.

ORCID: 0009-0009-7395-5960

Marco Antonio Velasco Velázquez

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina,
Ciudad de México, México.

ORCID: 0000-0001-9717-0265

Recepción: 23 de enero de 2026.

Aceptación: 21 de agosto de 2026.

Agosto 2026 • número de revista 17 • DOI: 10.22201/dgtic.26832968e.2026.17.129

Uso de supercómputo para el descubrimiento de fármacos: un caso de estudio sobre CK1ε

Resumen

La caseína cinasa 1 épsilon (CK1ε) es una enzima que promueve la progresión de diversos tumores, por lo que es considerada una diana terapéutica. Sin embargo, aún no existen fármacos con uso clínico contra CK1ε. En este estudio, utilizamos una estrategia de cribado virtual para identificar potenciales inhibidores de CK1ε. Utilizando recursos de supercómputo para realizar simulaciones de dinámica molecular, identificamos las interacciones que median la unión entre CK1ε e inhibidores reportados. Con estos datos, generamos un modelo de farmacóforo que empleamos para identificar candidatos dentro de grandes bases de compuestos. A continuación, realizamos acoplamiento molecular seguido de cálculos de propiedades ADMET y microespecies predominantes. Finalmente, usamos nuevamente recursos de supercómputo para caracterizar detalladamente el modo de unión de los compuestos más prometedores para inhibir a CK1ε, mediante simulaciones de dinámica molecular. Como resultado, identificamos tres compuestos con potencial actividad inhibitoria de CK1ε. Nuestros hallazgos ilustran cómo el proceso de cribado virtual, empleando modelos de farmacóforo y simulaciones de dinámica molecular realizadas con recursos de supercómputo permite identificar compuestos con potencial actividad inhibitoria sobre CK1ε. Además, discutimos el papel del supercómputo en la viabilidad de este tipo de estrategias, particularmente en estudios que requieren realizar simulaciones de dinámica molecular. La estrategia empleada en este trabajo aprovecha las capacidades de supercomputadoras para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Palabras Clave: cáncer, cribado virtual, descubrimiento de fármacos asistido por computadora, reposicionamiento de fármacos, supercómputo.

Use of supercomputing for drug discovery: A case study on CK1ε

Abstract

Casein kinase 1 epsilon (CK1ε) is an enzyme that promotes the progression of various tumors and is therefore considered a therapeutic target. However, there are currently no drugs approved for clinical use against CK1ε. In this study, we employed a virtual screening strategy to identify potential CK1ε inhibitors. Using supercomputing resources to perform molecular dynamics simulations, we identified the interactions that mediate binding between CK1ε and previously reported inhibitors. Based on these data, we generated a pharmacophore model that was used to identify candidate compounds within ultra-large chemical libraries. Subsequently, we carried out molecular docking followed by calculations of ADMET properties and predominant microspecies. Finally, we again used supercomputing resources to characterize in detail the binding modes of the most promising compounds for CK1ε inhibition through molecular dynamics simulations. As a result, we identified three compounds with potential inhibitory activity against CK1ε. Our findings illustrate how the combined use of pharmacophore models and molecular dynamics simulations supported by supercomputing resources can be used to prioritize candidates for drug discovery. In addition, we discuss the role of supercomputing in enabling these strategies, particularly in studies that require the performance of molecular dynamics simulations. The strategy employed in this work takes advantage of supercomputer capabilities for drug discovery.

Keywords: Cancer, Virtual screening, Computer-aided drug discovery, Drug repurposing, Supercomputing.

Introducción

1. Descubrimiento de fármacos asistido por computadora

El descubrimiento de fármacos es un proceso largo y costoso. Se estima que el desarrollo de cada fármaco toma de 10-17 años y requiere de 1000-2000 millones de dólares en

investigación [1]. Ante esta problemática, el uso de herramientas computacionales es una alternativa para acelerar y optimizar estos procesos. El descubrimiento de fármacos asistido por computadora emplea distintas técnicas para predecir el potencial como fármaco de compuestos candidatos. En este estudio, empleamos diversos métodos computacionales, que describimos brevemente.

1.1 Acoplamiento molecular. Esta técnica se emplea para descifrar el modo de unión entre dos o más moléculas. En el campo de la farmacología, usamos acoplamiento molecular para predecir el modo de unión entre una molécula tipo fármaco (también llamada ligando) y una proteína que participa en el desarrollo o progresión de una enfermedad y, por lo tanto, es una diana terapéutica de interés. Estos experimentos computacionales usan programas diseñados específicamente para modelar acoplamiento molecular. Los distintos programas disponibles tienen en común que: i) usan algoritmos de búsqueda definidos para explorar las distintas conformaciones espaciales en las que un ligando puede acoplarse en una diana terapéutica rígida; e ii) incluyen funciones de evaluación para “calificar” cuáles de esas conformaciones son mejores. La matemática subyacente de las funciones de evaluación suele sobresimplificar algunos fenómenos, haciendo que los cálculos necesarios sean sencillos de llevar a cabo [2]. Por ejemplo, el efecto del solvente en el sistema de estudio puede ser emulado, ajustando los valores obtenidos usando una constante dieléctrica. La ventaja de estas simplificaciones es que hacen que los acoplamiento molecular tengan un bajo costo computacional. Típicamente, el proceso conlleva unos cuantos miles de cálculos, por lo que una computadora personal puede realizarlos en pocos minutos [3]. Entonces, los acoplamiento molecular frecuentemente se emplean como una primera aproximación para caracterizar la posible interacción entre un fármaco y su objetivo farmacológico. Sin embargo, este enfoque simplifica en exceso el problema biológico, entre otros aspectos, al considerar la presencia de sólo dos actores (la biomolécula y el ligando). Por esta razón, es necesario recurrir a otras técnicas para profundizar en el estudio de estas interacciones.

1.2 Simulaciones de Dinámica Molecular (SDM). Las SDM son métodos computacionales que predicen el movimiento de un sistema en función del tiempo. En el proceso de descubrimiento de fármacos, los sistemas a estudiar son la proteína de interés (en ausencia de un ligando) y el complejo ligando-proteína. Dado que en este método se estudia la movilidad de ambos sistemas, es posible observar cambios conformacionales que afectan la

estabilidad del complejo. Para mejorar la simulación, se incorporan iones al sistema para emular el ambiente de un sistema fisiológico. Además, se usa un modelo de solvente explícito en los cálculos.

En una SDM, se modela cada átomo de las moléculas en el sistema como una esfera individual. Un ligando tiene entre 100 y 200 átomos, y una proteína blanco cientos de miles. Además, deben considerarse las centenas de moléculas que se agregan al sistema: moléculas de agua como solvente (cada una con tres átomos) y un átomo por cada ion agregado.

Asimismo, en las SDM se lleva a cabo, para cada átomo del sistema, la resolución numérica de las ecuaciones de movimiento de Newton. Las fuerzas que actúan sobre cada átomo tienen diversas contribuciones; por ejemplo, el potencial de Lennard-Jones —que modela las fuerzas de atracción y repulsión entre átomos no enlazados como una función continua de la distancia interatómica— y los términos electrostáticos. A partir del cálculo de esas fuerzas, se integran las ecuaciones de movimiento para obtener la posición y la velocidad de cada átomo en función del tiempo. Este procedimiento permite simular, entre otras cosas, los cambios conformacionales que tendrán los componentes del sistema en el tiempo. Debido a todo lo anterior, las SDM son costosas desde el punto de vista computacional. El uso de laboratorios de supercómputo permite destinar múltiples procesadores (32 o 64 procesadores CPU) trabajando simultáneamente en la resolución de los sistemas de ecuaciones de los campos de fuerza. En esas condiciones, es posible simular 10 nanosegundos (un cienmillonésimo de segundo) por día. Sin embargo, para estudiar la unión de compuestos tipo fármaco a su proteína blanco, se requieren SDM que van de centenas de nanosegundos hasta un microsegundo (1000 nanosegundos). Por otro lado, el desarrollo de arquitecturas de cómputo basadas en procesadores gráficos (GPU) ha permitido acelerar de manera significativa la producción de SDM. En comparación con implementaciones tradicionales basadas únicamente en CPU, el uso de GPU puede incrementar la eficiencia computacional en uno o más órdenes de magnitud, reduciendo de forma sustancial los tiempos de cálculo requeridos. Además, es común realizar SDM independientes adicionales debido a que las velocidades iniciales de los átomos son tratadas como vectores y las direcciones de éstos son asignadas aleatoriamente. Aunque es prácticamente imposible replicar el experimento, estas repeticiones permiten evaluar la convergencia y reproducibilidad de los resultados. Si bien es cierto que algunas etapas del descubrimiento de fármacos asistido por computadora pueden realizarse en equipos

convencionales, los estudios que involucran simulaciones de dinámica molecular requieren recursos de supercómputo. Por ejemplo, una simulación de cientos de nanosegundos puede requerir semanas o meses de cálculo en una computadora personal, mientras que el uso de arquitecturas paralelas basadas en CPU y GPU permite reducir significativamente estos tiempos. Esto no sólo acelera los cálculos, sino que también hace posible realizar réplicas, analizar múltiples sistemas y explorar una mayor parte del espacio químico.

1.3 Generación de modelos de farmacóforo. Para que un fármaco tenga actividad biológica, debe unirse a su diana terapéutica. La unión de fármacos a biomoléculas ocurre a través de interacciones intermoleculares entre las que destacan los enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento, e interacciones hidrofóbicas. Los enlaces de hidrógeno son interacciones atractivas en las que participan tres átomos organizados en cierta conformación espacial: un átomo aceptor de enlaces de hidrógeno (AH), que cuenta con un par electrónico libre; un átomo de hidrógeno; y un átomo donador de enlaces de hidrógeno (DH), que es al que está unido covalentemente el hidrógeno. Por otro lado, los apilamientos son interacciones atractivas entre las nubes electrónicas de dos anillos aromáticos (Aro). Finalmente, las interacciones hidrofóbicas (Hid) ocurren principalmente entre regiones apolares de las moléculas. Estas interacciones están asociadas a la tendencia del agua a favorecer contactos con grupos polares, promoviendo así la asociación entre regiones hidrofóbicas. Las interacciones intermoleculares también permiten que la unión entre el ligando y la proteína sea estable en el tiempo.

Si se definen las interacciones que permiten el óptimo anclaje de un ligando en una diana terapéutica, entonces se puede construir un modelo que ubique determinadas características electrónicas (las que definen las interacciones intermoleculares) en el espacio. Ese modelo, al que se le conoce como farmacóforo, se puede utilizar como plantilla para buscar compuestos que tengan las características deseadas con la hipótesis de que podrán unirse a la proteína de interés.

1.4 Cálculo de propiedades ADMET. Las propiedades ADMET son características de los compuestos asociadas a los procesos de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad. Entonces, el cálculo de esas propiedades permite predecir el comportamiento de un compuesto una vez que se administre a un sistema biológico. En el descubrimiento de fármacos, la evaluación temprana de estas propiedades es esencial para estimar la

probabilidad de que un compuesto pueda llegar a su proteína objetivo sin generar efectos adversos. Diversas herramientas computacionales permiten calcular propiedades ADMET, como solubilidad, permeabilidad, lipofilidad, estabilidad metabólica, y capacidad de atravesar barreras biológicas, partiendo únicamente de la estructura química de los compuestos candidatos.

1.5 Cálculo de microespecies predominantes. Una misma molécula puede existir en diferentes formas de protonación en función del pH del medio en el que se encuentre. A esas formas con distinto estado de protonación, les llamamos microespecies. En el descubrimiento de fármacos, la identificación de microespecies es crucial pues cambios en la carga y la distribución electrónica de un ligando influyen en su capacidad para establecer interacciones intermoleculares (por ejemplo, enlaces de hidrógeno) con una biomolécula. En particular, nos interesa conocer cuál es la especie que existiría más frecuentemente en las condiciones de pH en las que se encuentra la proteína blanco durante la enfermedad que pretendemos tratar. De esta manera, podemos describir de manera más realista el fenómeno de unión ligando-proteína.

2. La caseína cinasa 1 épsilon (CK1ε) es una diana terapéutica.

CK1ε es una proteína perteneciente a la superfamilia de cinasas (enzimas que fosforilan a otras moléculas). CK1ε participa en la regulación de múltiples procesos fisiológicos entre los que destacan el control de la proliferación celular y la señalización circadiana. Específicamente, CK1ε modula vías de señalización como la Wnt/β-catenina y Hedgehog, mediante la fosforilación de proteínas que regulan múltiples procesos celulares. En el contexto oncológico, la desregulación de CK1ε se ha asociado con la progresión tumoral en distintos tipos de cáncer. Su actividad aberrante favorece la proliferación celular, resistencia a la apoptosis, migración e invasión tumoral, pues activa sostenidamente rutas de señalización oncogénicas. Diversos estudios han demostrado que la inhibición farmacológica o genética de CK1ε reduce la progresión de tumores en modelos experimentales. Por esto, CK1ε es considerada una diana terapéutica de interés en cáncer [4].

La estructura tridimensional de CK1ε ya ha sido reportada. Está constituida por dos lóbulos, uno organizado principalmente en hojas beta y otro en hélices alfa. Como todas las

cinasas, CK1ε requiere la unión de una molécula de ATP, la cual actúa como donador del grupo fosfato que es transferido a las proteínas blanco durante la reacción enzimática. El sitio de unión a ATP en CK1ε se localiza en la hendidura formada entre los dos lóbulos. Esa región reconoce tanto el grupo adenina como los grupos fosfato del ATP. Si se bloquea la unión entre el ATP y CK1ε, se inhibe la actividad enzimática [5]. Convenientemente, existe una región cóncava contigua al sitio de unión a ATP que tiene propiedades adecuadas para unir a moléculas tipo fármaco, por lo que se han descubierto inhibidores de la enzima que se unen a esa cavidad hidrofóbica e impiden la unión del ATP.

En este estudio, aprovechamos el conocimiento existente de la estructura de CK1ε para identificar candidatos con potencial actividad farmacológica inhibitoria sobre la enzima. Para esto, implementamos una estrategia computacional que se conoce como cribado virtual (CV). El CV integra de manera secuencial distintos filtros computacionales que emplean los métodos descritos arriba. Cada uno de estos filtros contribuye a refinar progresivamente el conjunto de compuestos candidatos, lo que permite evaluar grandes bibliotecas de compuestos. Al final, se espera que los candidatos seleccionados por CV presenten afinidad y estabilidad en la formación de complejos proteína-ligando y tengan un perfil farmacocinético favorable. Por lo tanto, el CV es una estrategia racional y eficiente que se usa en etapas tempranas del descubrimiento de fármacos.

Los resultados farmacológicos descritos en este trabajo fueron publicados previamente por nuestro grupo en estudios especializados [6,7]. En el presente artículo, utilizamos dichos resultados como caso de estudio para ilustrar el papel del supercómputo en el proceso de cribado virtual y su contribución al descubrimiento de fármacos asistido por computadora.

Desarrollo

En este proyecto, se implementó una metodología computacional para la identificación de compuestos con potencial para inhibir la actividad de la enzima CK1ε. Para comenzar, seleccionamos cinco inhibidores de CK1ε reportados previamente en la literatura científica. El primero de los inhibidores (IN1) se encuentra co-cristalizado con CK1ε [8] y la estructura del complejo está disponible en la base de datos de Protein Data Bank con código PDB 4HNI

(Figura 1A). Los inhibidores 2, 3, 4, y 5 (IN2-5) [9]—[11] fueron seleccionados por su selectividad (capacidad para inhibir a CK1ε y no hacerlo en otros miembros de la familia) y su potencia (concentración mínima de fármaco que puede ejercer efecto inhibitorio). Los modos de unión de IN2-5 en CK1ε fueron obtenidos mediante acoplamiento molecular. Los resultados indican que todos los IN1-5 se unen a la región de CK1ε que media la unión de ATP. Cabe resaltar que el conjunto completo de inhibidores forma enlaces de hidrógeno con el asa que interconecta los lóbulos alfa y beta. Por otro lado, el IN1 mantiene un anillo fuera de la cavidad hidrofóbica contigua al sitio de unión a ATP en CK1ε, mientras que los IN2, IN3, e IN5 insertan sus anillos en esa cavidad. El IN4 cubre ambas regiones con sus anillos (Figura 1A).

Tras definir los modos de unión de los IN1-5, realizamos una serie de SDM empleando el equipo de supercómputo del Laboratorio Nacional de Cómputo de Alto Desempeño (LANCAD) Mitzli. La cantidad de conformaciones analizadas y la duración de las trayectorias hacen que este tipo de estudios resulte difícil de implementar en equipos de cómputo convencionales dentro de tiempos razonables. El uso de supercómputo permitió procesar simultáneamente múltiples SDM y analizar decenas de miles de conformaciones moleculares. Nuestras simulaciones incluyeron 20,000 conformaciones CK1ε-IN para cada uno de los complejos, correspondientes a trayectorias de 200 ns. En cada una de esas 20,000 conformaciones, estudiamos las interacciones intermoleculares que se forman entre el ligando y la proteína. Encontramos que todos los inhibidores forman enlaces de hidrógeno con el residuo E85 —localizado en el asa de interconexión de los lóbulos— con una prevalencia superior al 90 % del total de conformaciones en cada simulación. Esto indica que dicha asa juega un papel clave en el modo de unión de los distintos inhibidores. Además, todos los inhibidores forman interacciones hidrofóbicas con el residuo I23 —localizado al fondo de la cavidad hidrofóbica— con una prevalencia superior al 50 % y con el residuo I148 —localizado en la región opuesta a la cavidad hidrofóbica— con una prevalencia de alrededor del 20 %. Por otro lado, IN1 frecuentemente forma enlaces de hidrógeno con el residuo E83, reforzando la participación del asa de interconexión en el modo de unión del inhibidor. Asimismo, IN1-3 e IN5 forman interacciones hidrofóbicas de alta prevalencia con el residuo A36, resaltando el papel de la cavidad hidrofóbica como sitio de estabilización para el modo de anclaje de los inhibidores. Finalmente, los inhibidores IN3-5 forman un apilamiento con el residuo F20, que, espacialmente, se encuentra cercano a I148 en la región

expuesta al solvente, lo que indica que esa región puede formar interacciones hidrofóbicas y/o de apilamiento (Figura 1B).

Los datos generados en el análisis de interacciones intermoleculares soportaron la generación de un modelo de farmacóforo. Nuestro modelo incluyó seis elementos. Los tres primeros son: un donador de enlaces de hidrógeno (DH1), un aceptor de enlaces de hidrógeno (AH), y un segundo donador de enlaces de hidrógeno (DH2) en una configuración espacial lineal. Estos elementos son necesarios para formar interacciones óptimas con el asa de interconexión de los lóbulos de CK1ε. El cuarto elemento del farmacóforo es un anillo aromático (Aro1) que da rigidez y estabilidad a los tres primeros elementos. El quinto elemento es una característica hidrofóbica para ocupar dicha cavidad de CK1ε, y el sexto elemento es un segundo anillo aromático (Aro2) para formar apilamientos y/o interacciones hidrofóbicas en la región expuesta al solvente (Figura 1C).

Posteriormente, seleccionamos dos bases de datos de compuestos como universo de búsqueda. Una de ellas (DrugBank) contiene fármacos aprobados por la FDA y fue seleccionada con el objetivo de identificar nuevas actividades de fármacos con uso clínico. La otra (PubChem) incluye millones de compuestos diversos (Figura 1D).

Entonces, partiendo de un gran grupo de compuestos, implementamos una estrategia de cribado virtual (CV). El CV utiliza secuencialmente diferentes técnicas computacionales para identificar los compuestos con mejor potencial para convertirse en fármacos. En nuestro primer filtrado, comparamos las propiedades químicas y espaciales del modelo de farmacóforo contra más de 100 millones de compuestos, lo que nos permitió identificar 298 compuestos con las características deseadas. En el segundo filtrado, calculamos computacionalmente las propiedades fisicoquímicas de éstos para encontrar aquellos que cumplieran con perfiles favorables previamente reportados, como las reglas de Lipinski y/o reglas de Veber que establecen criterios recomendados para fármacos con vía de administración oral. De los 290 compuestos identificados en el paso anterior, sólo 74 tuvieron propiedades adecuadas para permanecer en el estudio. En el tercer filtro, calculamos las especies predominantes de cada candidato. Una molécula puede existir con diferentes cargas en diferentes condiciones; por esto, los fármacos deben diseñarse para que, en las condiciones del organismo, tengan las características deseadas. Seleccionamos aquellos compuestos que, a los valores de pH que existen en el ambiente tumoral, tuvieron

cargas (estados de protonación) compatibles con las características DH1-AH-DH2 del farmacóforo. De los 74 compuestos identificados en el paso anterior, sólo 31 presentaron la configuración deseada y fueron conservados. Entre estos 31 compuestos, se incluyen dos fármacos con uso clínico indicado como antivirales más 29 compuestos diversos (C1-29). Finalmente, los clasificamos en grupos y llevamos a cabo una serie de SDM de algunos representativos, usando nuevamente recursos de supercómputo provistos por el LANCAD (Figura 1E). En las trayectorias de las SDM, identificamos subintervalos donde los compuestos mantenían un modo de unión estable y calculamos el cambio en la energía libre de Gibbs (ΔG de unión). Valores más negativos de ΔG de unión indican que la formación del complejo proteína-ligando es termodinámicamente más favorable y, por lo tanto, sugieren una mayor afinidad entre ambas moléculas. Identificamos que la etravirina —un fármaco empleado para el tratamiento de pacientes con VIH— presentó una afinidad hacia CK1ε equiparable a la de IN1, el cual usamos como referencia comparativa [6]. Por otro lado, los compuestos C14 y C15, que comparten un núcleo estructural común, mostraron un ΔG de unión favorable [7] (Figura 1F).

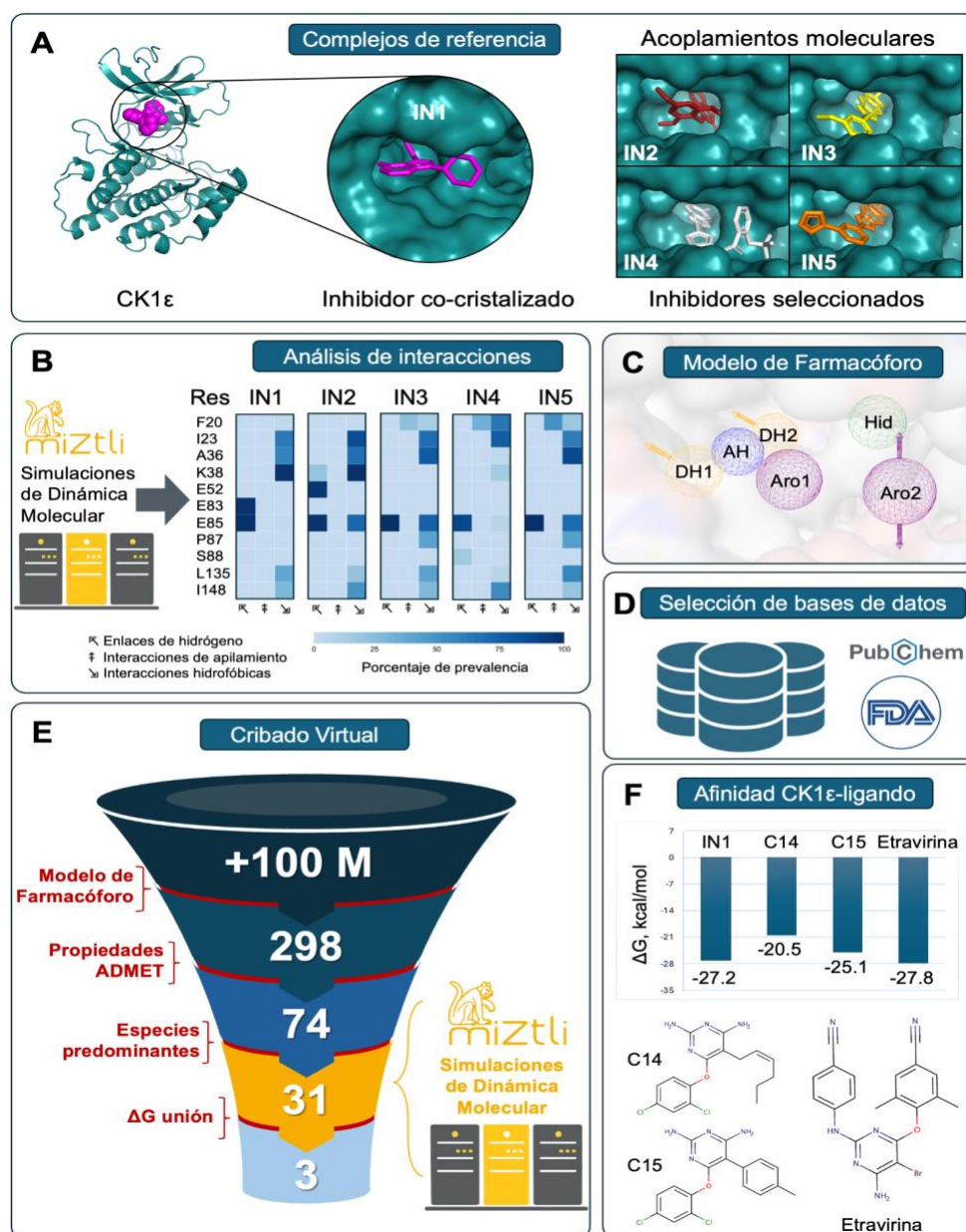


Fig. 1. Identificación de potenciales agentes antineoplásicos mediante cribado virtual. A) Selección de los inhibidores de referencia e identificación de su modo de unión a CK1 ϵ . El complejo CK1 ϵ -inhibidor 1 se reportó previamente, mientras que los complejos de los inhibidores 2-5 fueron obtenidos por acoplamiento molecular.

B) Análisis de las interacciones intermoleculares obtenidas de las simulaciones de dinámica molecular. **C)** Modelo de farmacóforo generado a partir de inhibidores de CK1 ϵ . **D)** Selección de universo de búsqueda. **E)** Protocolo de cribado virtual. **F)** Energía de unión de los mejores candidatos, calculada a partir de simulaciones de dinámica molecular.

Aunque las herramientas computacionales permiten reducir costos y acelerar etapas tempranas del descubrimiento de fármacos, sus resultados dependen de aproximaciones realizadas con modelos matemáticos que simplifican sistemas biológicos complejos. Por ello, es importante interpretar los resultados de cribado virtual como hipótesis de trabajo que requieren validación experimental posterior.

Conclusión

Presentamos aquí un flujo de trabajo para la identificación de potenciales inhibidores de CK1ε, una enzima clave en la activación de genes asociados a la progresión de diversos tipos de tumores. El conjunto de experimentos computacionales empleados incluye simulaciones complejas que requieren el uso de equipos de supercómputo, resaltando el papel del supercómputo en el descubrimiento de fármacos asistido por computadora.

Nuestros resultados ponen de manifiesto cómo el uso de estrategias de cribado virtual apoyadas en recursos de supercómputo permiten priorizar compuestos con potencial actividad inhibitoria sobre CK1ε. Sin embargo, los candidatos identificados requieren validación experimental adicional para confirmar su actividad biológica y evaluar su posible aplicación terapéutica. Los resultados relacionados con la identificación de etravirina como potencial inhibidor de CK1ε fueron reportados previamente por nuestro grupo [6]. De manera similar, la identificación de los compuestos C14 y C15 fue publicada posteriormente en [7]. En el presente trabajo, utilizamos estos estudios como caso de estudio para ilustrar cómo el uso combinado de cribado virtual y recursos de supercómputo puede emplearse en el descubrimiento de fármacos asistido por computadora. Este caso de estudio ilustra el papel del supercómputo en el proceso de descubrimiento de fármacos asistido por computadora.

Agradecimientos

Este proyecto fue realizado gracias a los recursos otorgados por el proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-389.

Referencias

- [1] M. Dickson and J. P. Gagnon, "Key factors in the rising cost of new drug discovery and development," *Nat. Rev. Drug Discov.* vol. 3, No. 5, pp. 417-429, May 2004, doi:10.1038/nrd1382.
- [2] R. Wang, Y. Lu , and S. Wang, "Comparative Evaluation of 11 Scoring Functions for Molecular Docking," *J. Med. Chem.*, vol. 46 no. 12, pp. 2287-2303, May 2003, doi:10.1021/jm0203783.
- [3] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, J. L. Medina-Franco. "Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos," *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas.* vol. 21, pp. 65-87, 2018, doi:10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.
- [4] N. H. Long and S.-J. Lee, "Targeting casein kinase 1 for cancer therapy: current strategies and future perspectives," *Front. Oncol.*, vol. 13, pp. 1-8 Nov. 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1244775.
- [5] Y. K. Sunkari, L. Meijer, and M. Flajolet, "The protein kinase CK1: Inhibition, activation, and possible allosteric modulation," *Front. Mol. Biosci.*, vol. 9, pp. 1-10 Aug. 2022, doi: 10.3389/fmolb.2022.916232.
- [6] L. Córdova-Bahena, A. A. Sánchez-Álvarez, A. J. Ruiz-Moreno, and M. A. Velasco-Velázquez, "Repositioning of Etravirine as a Potential CK1ε Inhibitor by Virtual Screening," *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 15, no. 1, p. 8, Jan. 2022, doi: 10.3390/ph15010008.
- [7] A. A. Sánchez-Álvarez, M. A. Velasco-Velázquez, and L. Cordova-Bahena, "In Silico Identification of 2,4-Diaminopyrimidine-Based Compounds as Potential CK1ε Inhibitors," *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 18, no. 5, p. 741, May 2025, doi: 10.3390/ph18050741.

- [8] K. M. Walton, K. Fisher, D. Rubitski, M. Marconi, Q. J. Meng, M. Sládek, *et al.*, "Selective Inhibition of Casein Kinase 1ε Minimally Alters Circadian Clock Period," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 330, no. 2, pp. 430–439, Aug. 2009, doi: 10.1124/jpet.109.151415.
- [9] J. Bischof, J. Leban, M. Zaja, A. Grothey, B. Radunsky, O. Othersen *et al.*, "2-Benzamido-N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole-4-carboxamide derivatives as potent inhibitors of CK1δ/ε," *Amino Acids*, vol. 43, no. 4, pp. 1577–1591, Oct. 2012, doi: 10.1007/s00726-012-1234-x.
- [10] N. Mashhoon, A. J. DeMaggio, V. Tereshko, S. C. Bergmeier, M. Egli, M. F. Hoekstra *et al.*, "Crystal Structure of a Conformation-selective Casein Kinase-1 Inhibitor," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 26, pp. 20052–20060, Jun. 2000, doi: 10.1074/jbc.M001713200.
- [11] J. Richter, J. Bischof, M. Zaja, H. Kohlhof, O. Othersen, D. Vitt, *et al.*, "Difluoro-dioxolo-benzoimidazol-benzamides As Potent Inhibitors of CK1δ and ε with Nanomolar Inhibitory Activity on Cancer Cell Proliferation," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 19, pp. 7933–7946, Oct. 2014, doi: 10.1021/jm500600b.