

**Estudio *in silico* de la posible acción de cannabidiol (CBD) y galato de epigallocatequina (EGCG) sobre la inducción termogénica como alternativa para el tratamiento de la obesidad.**

**IBQ. Ricardo Pérez-Almazán**, M. en C. Cristoper Emanuel Ramírez-Sandoval, Dra. Maria Elena Campos-Aldrete.

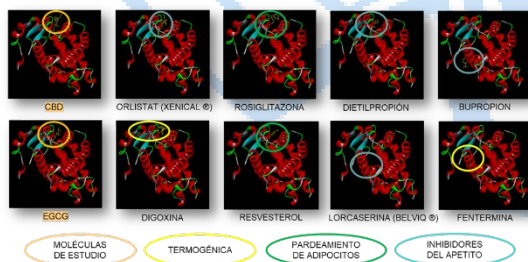
Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Departamento de Química Orgánica. CDMX. CP: 11350. [ricardopro94@gmail.com](mailto:ricardopro94@gmail.com) [comesol22@gmail.com](mailto:comesol22@gmail.com)

*Palabras clave: termogénesis, obesidad, productos naturales*

**Introducción.** La obesidad y sobrepeso es un problema mundial (Hiradate et al., 2021; Mannan et al., 2016) que ha estado creciendo exponencialmente. Debido a la complejidad del problema ha existido una serie de fármacos con funciones anorexígenos y bloqueo en la absorción de grasa, pero ninguno con función exacta en la inducción de termogénesis por medio de la activación directa del receptor de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR $\gamma$ ) (Lynes & Tseng 2015). Por esta razón, el objetivo de esta investigación *in silico* es evaluar el efecto de CBD y EGCG sobre la inducción de la termogénesis (Silvestro et al., 2019). por medio de la activación de PPAR $\gamma$ , esperando que este estudio sea útil para futuras aplicaciones farmacéuticas e industriales que ayude a resolver el problema.

**Metodología.** Como parte de las herramientas bioinformáticas, actualmente se dispone de estimaciones paramétricas que permiten intuir el comportamiento biológico de moléculas. AutoDockTools, nos permitió realizar un screening sobre el reconocimiento, afinidad y posible actividad de CBD y EGCG sobre 3 dianas terapéuticas encargadas de la termogénesis, PPAR $\gamma$ , UCP1 y UCP3, para evaluar su posible eficiencia de inducir la termogénesis o pardeamiento de los adipocitos por medio de la activación directa de PPAR $\gamma$ , comparándolos con fármacos de referencia, para sustituir a los fármacos ya que tiene riesgos a la salud.

**Resultados.** Se realizó el docking en ciego con la diana terapéutica PPAR $\gamma$ , y se realizó un collage de las imágenes de interacciones ligante-proteína en 3D como se muestra en la siguiente figura



**Figura. 1. Screening molecular de docking en ciego con PPAR $\gamma$**

Al realizar el docking dirigido con las coordenadas del fármaco de referencia se concentró la información de  $\Delta G$ , KI y la interacción de aminoácidos. Se destaca la gran afinidad de EGCG hacia la proteína, pero cuenta con una escasa KI.

CBD tiene mayor  $\Delta G$  que el fármaco de referencia y una KI mayor a la de EGCG, pero menor a la de Rosiglitazona, resultados compilados en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Resultados de docking dirigido con UCP1**

COMPUESTO	INHIBICIÓN DE UCP1		INTERACCIÓN DE AMINOÁCIDOS
	CONSTANTE DE AFINIDAD $\Delta G$ (kcal/mol)	CONSTANTE DE INHIBICIÓN KI ( $\mu$ m)	
EGCG	-5.24	145.35	PRO A:252, VAL A:251, SER A:250, LYS A:249, GLY A:248, PRO A:245, GLN A:247, PRO A:244, LYS A:175, GLY A:176, PHE A:240, PRO A:179, THR A:177, TRP A:174, THR A:178
CBD	-4.85	227.15	THR A:171, LYS A:175, PHE A:240, GLY A:176, PRO A:179, THR A:178, SER A:250, VAL A:251, THR A:177, PHE A:129, TRP A:174
ROSIGLITAZONA	-4.61	420.32	SER A:250, VAL A:251, MET A:182, PRO A:252, PHE A:240, PRO A:179, LYS A:175, THR A:173, TRP A:174, GLY A:176, THR A:177

**Tabla 2. Resultados de docking dirigido con UCP3**

COMPUESTO	INHIBICIÓN DE UCP3		INTERACCIÓN DE AMINOÁCIDOS
	CONSTANTE DE AFINIDAD $\Delta G$ (kcal/mol)	CONSTANTE DE INHIBICIÓN KI ( $\mu$ m)	
ROSIGLITAZONA	-5.45	101.68	PHE A:272, VAL A:241, MET A:280, ILE A:191, PRO A:256, MET A:187, PRO A:184, ARG A:188, LYS A:242, VAL A:238, PRO A:237, THR A:273
CBD	-5.3	129.37	PRO A:184, PRO A:256, LYS A:242, ARG A:188, MET A:187, VAL A:241, ILE A:191, MET A:280, PHE A:272, PRO A:237, VAL A:234, VAL A:238
EGCG	-3.93	1.32	MET A:280, PRO A:237, VAL A:234, ALA A:235, MET A:187, PRO A:184, LYS A:242, VAL A:238, PRO A:256, VAL A:241, ILE A:191, LEU A:257

**Conclusiones.**

1. Tanto CBD como EGCG tiene mayor afinidad al receptor PPAR $\gamma$  que el fármaco de referencia.
2. EGCG podría ser un agonista efectivo parcial de PPAR $\gamma$ .
3. CBD tiene mayor probabilidad de ser un agonista selectivo y efectivo de PPAR $\gamma$ .
4. La ruta que podría seguir seguiría CBD para activar a PPAR $\gamma$  sería mediante unión directa.

**Agradecimiento.** Se agradece el apoyo financiero de Proyectos SIP 20202133 y 20220780 y al programa PIFI.

**Bibliografía.**

1. Hiradate, R., Khalil, I. A., Matsuda, A., Sasaki, M., Hida, K., & Harashima, H. (2021). A novel dual-targeted rosiglitazone-loaded nanoparticle for the prevention of diet-induced obesity via the browning of white adipose tissue. *Journal of Controlled Release*, 329, 665-675.
2. Lynes, M. D., & Tseng, Y. H. (2015). The thermogenic circuit: regulators of thermogenic competency and differentiation. *Genes & diseases*, 2(2), 164-172.
3. Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females—a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PloS one*, 11(6), e0157240.
4. Silvestro, S., Mammata, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*, 24(8), 1459.