

Análisis *In-silico* del perfil farmacocinético y objetivos moleculares de lignanos y terpenos de *Bursera microphylla*

In-silico analysis of pharmacokinetic properties and molecular targets of lignans and terpenes from *Bursera microphylla*

Heriberto Torres-Moreno^{1*} ,
Julio César López-Romero¹ ,
Karen Lillian Rodríguez-
Martínez² ,
David Edgardo Peraza-Figueroa¹ ,
Beatriz Adriana Salcido-
González³ ,
Ailyn Oros-Morales¹ ,
Ramón Enrique Robles-Zepeda³ 

¹Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Sonora, Unidad Regional Norte, Avenida K S/N Col. Eleazar Ortiz, CP. 83600. Caborca, Sonora, México.

²Licenciatura en Nutrición Humana, Universidad Estatal de Sonora, Unidad Académica Hermosillo, Avenida Ley Federal del Trabajo S/N Col. Ley 57, CP. 83100. Hermosillo, Sonora, México.

³Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N Col. Centro, CP. 83100. Hermosillo, Sonora, México.

* Autor de correspondencia:
heriberto.torres@unison.mx

Artículo científico

Recibido: 01 de abril 2023

Aceptado: 14 de julio 2023

Como citar: Torres-Moreno H, López-Romero JC, Rodríguez-Martínez KL, Peraza-Figueroa DE, Salcido-González BA, Oros-Morales A, Robles-Zepeda RE (2023) Análisis *In-silico* del perfil farmacocinético y objetivos moleculares de lignanos y terpenos de *Bursera microphylla*. Ecosistemas y Recursos Agropecuarios Núm. Esp. III: e3730. DOI: 10.19136/era.a10nIII.3730

RESUMEN. *Bursera microphylla* A. Gray (Burseraceae) es una planta medicinal mexicana con un destacado potencial antiproliferativo y antiinflamatorio *in vitro* que ha sido asociado a la presencia de compuestos del tipo lignano y triterpenoide, sin embargo, las propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo, y excreción - ADME) y los posibles blancos farmacológicos de estos compuestos son desconocidos. El objetivo del estudio fue establecer *in-silico* el perfil ADME de los metabolitos bioactivos de *B. microphylla* y analizar los principales objetivos moleculares que son potencialmente inhibidos por estos compuestos. El análisis ADME de los compuestos de *B. microphylla* (14 lignanos y 10 terpenos) se realizó utilizando la herramienta SwissADME. La determinación *in-silico* de los posibles blancos terapéuticos se realizó utilizando el programa SwissTargetPrediction. En general, los lignanos y terpenos de *B. microphylla* presentaron un perfil ADME favorable. El análisis predictivo arrojó que hinoquinina inhibe a los transportadores de dopamina (DAT) y norepinefrina (NET). Por su parte, β -cariofileno reconoce al receptor cannabinoide tipo 2 (CB2). Compuestos con actividad antiproliferativa como ariensina, burserano, dihidroclusina, picropoligamina y burseranina mostraron alta biodisponibilidad oral. Todos los compuestos analizados mostraron capacidad de inhibir enzimas del metabolismo hepático, como CYP1A2 y CYP2C19. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas aceptables de los lignanos y terpenos de *B. microphylla* los posicionan como buenos prospectos para ser evaluados en modelos animales de inflamación, analgesia, cáncer y enfermedades psiquiátricas. La potencial inhibición de las CYP's es un aspecto que debe ser considerado para evitar reacciones adversas en una terapia combinada.

Palabras clave: *Bursera microphylla*, farmacocinética, lignanos, terpenos, perfil ADME.

ABSTRACT. *Bursera microphylla* A. Gray (Burseraceae) is a Mexican medicinal plant with outstanding antiproliferative and antiinflammatory potential *in vitro* that has been associated with the presence of lignan and triterpenoid compounds, however, the pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism, and excretion - ADME) and the possible pharmacological targets of these compounds are unknown. The objective of this study was to establish *in-silico* the ADME profile of the bioactive metabolites of *B. microphylla* and to analyze the main molecular targets that are potentially inhibited by these compounds. ADME analysis of the *B. microphylla* compounds (14 lignans and 10 terpenes) was performed using the SwissADME tool. The *in-silico* determination of the potential therapeutic target was performed using the SwissTargetPrediction program. In general, the lignans and terpenes of *B. microphylla* presented a favorable ADME profile. The predictive analysis showed that hinokinin inhibits the dopamine (DAT) and norepinephrine (NET) transporters. For its part, β -caryophyllene recognizes the cannabinoid receptor type 2 (CB2). Compounds with antiproliferative activity such as ariensin, burseranin, dihydroclousin, picropoligamain, and burseranin showed high oral bioavailability. All the compounds analyzed showed the ability to inhibit enzymes of hepatic metabolism, such as CYP1A2 and CYP2C19. The acceptable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the lignans and terpenes of *B. microphylla* position them as good prospects to be evaluated in animal models of inflammation, analgesia, cancer, and psychiatric diseases. The potential inhibition of CYPs is an aspect that must be considered to avoid adverse reactions in a combination therapy.

Key words: *Bursera microphylla*, pharmacokinetics, lignans, terpenes, ADME profile.

INTRODUCCIÓN

Bursera microphylla A. Gray (Burseraceae) es una planta medicinal que se distribuye de forma natural en la región desértica del noroeste de México y el suroeste de Estados Unidos, comúnmente conocida como árbol de elefante o torote blanco (Vidal-Gutiérrez *et al.* 2020). Cuando se corta la corteza de la planta se libera un exudado lechoso que se oscurece y endurece con el tiempo formando un material resinoso llamado copal. Hay registros de la utilización de *B. microphylla* con fines medicinales desde el siglo XVI (Bradley y Haagen-Smit 1951). En la medicina popular, *B. microphylla* se usa para combatir las úlceras de las encías, el herpes labial y los dientes con abscesos. Mientras que los tallos y hojas secas son utilizados en forma de té para el dolor al orinar y como estimulante expectorante para la bronquitis, por su parte la resina se utiliza para tratar enfermedades venéreas (Messina *et al.* 2015). El grupo étnico Seri en el desierto de Sonora utiliza hojas, frutos, corteza y el exudado para el dolor de garganta, de cabeza, y para promover la curación de heridas (Gigliarelli *et al.* 2018) y como antiinflamatorio (Adorisio *et al.* 2017).

Las investigaciones han demostrado que *B. microphylla* tiene amplio potencial farmacológico, destacando su efecto antiproliferativo frente a células cancerosas y su actividad antiinflamatoria, dichas actividades se han asociado a la presencia de compuestos del tipo lignano y terpenoide, a la fecha más de 20 compuestos de este tipo han sido identificados como constituyentes químicos de la planta (Messina *et al.* 2015, Gigliarelli *et al.* 2018, Torres-Moreno *et al.* 2022). En un estudio previo se lograron identificar 15 compuestos del tipo di- y tri-terpenoide a partir del extracto metanólico de la resina, de los cuales, malabaricatienona, malabaricatrienol y microfilanina fueron aislados y caracterizados por primera vez en *B. microphylla* (Messina *et al.* 2015). El compuesto diacetato de dihidroclusina demostró fuerte actividad antiproliferativa frente a la línea celular murina M12.C3.F6, y los compuestos ariensina, burserano y diacetato de dihidroclusina inhibieron de manera efectiva la proliferación de línea celular murina RAW

264.7. El estudio de la fracción de diclorometano de la resina permitió el aislamiento y caracterización química de diez compuestos del tipo lignano, donde burseranina y picropoligamina inhibieron de manera más efectiva la proliferación de la línea celular HeLa de cáncer cervicouterino (Gigliarelli *et al.* 2018).

En un estudio reciente se encontró que los extractos de frutos, tallos y hojas de *B. microphylla* tienen efecto antiinflamatorio y antiproliferativo, además, la estacionalidad modula el potencial biológico y la composición de lignanos de la planta. Los extractos de primavera (frutos, tallos y hojas) presentaron el mayor potencial biológico, el cual se asoció a la presencia de compuestos del tipo lignano como hinoquinina, 5'-desmetoxi yateína, burseranina, burserano, 7',8'-deshidropodofilotoxina, β -peltatina A-metil éter, ariensina, 7',8'-dehidroacetilpodofilotoxina y diacetato de dihidroclusina (Torres-Moreno *et al.* 2022). A pesar de los avances que existen en el estudio de la actividad antiproliferativa y antiinflamatoria de lignanos y terpenos de *B. microphylla*, a la fecha, se desconocen las propiedades farmacocinéticas y los posibles blancos modulados por estos compuestos. El objetivo del estudio fue establecer *in-silico* el perfil ADME de los metabolitos bioactivos de *B. microphylla* y analizar los principales objetivos moleculares que son potencialmente inhibidos por estos compuestos, con el fin de establecer las bases para el posterior estudio de estos metabolitos en modelos *in vivo*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Moléculas

La información canónica SMILES de los compuestos se obtuvo del servidor PubChem. Los compuestos del tipo lignano analizados fueron: picropoligamina, hinoquinina, 3,4-dimetoxi-3',4'-metilendioxilgignano-9,9'-epoxilignano-9'-ol, 5'-desmetoxi yateína, burserano, burseranina, β -peltatina-A-metil éter, 7',8'-deshidropodofilotoxina, diacetato de dihidroclusina, 7',8'-dehidroacetilpodofilotoxina, ariensina, butirato de 7-O-podofilotoxina, hemiarensina y 9-acetato de dihidroclusina. Los compuestos terpenoides fueron:

microfilanina, β -cariofileno, óxido de cariofileno, verticilleno, ácido oleanólico, ácido betulónico, 5-epi-ent-verticillol, malabaricatrienona, malabaricatrienol y mansumbinona.

Análisis farmacocinético

El análisis ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de los compuestos de *B. microphylla* se llevó a cabo utilizando el programa SwissADME. Los parámetros fisicoquímicos de los compuestos fueron obtenidos con un código de especificación de introducción lineal molecular simplificada (SMILES), cada molécula fue analizada con parámetros uniformes. Las características farmacocinéticas de los compuestos: liposolubilidad (LIPO), tamaño (SIZE), polaridad (POLAR), insolubilidad en agua (INSOLU), insaturaciones (INSATU) y flexibilidad (FLEX) se muestran en un radar de biodisponibilidad (radar plot), donde los valores deseados para un buen fármaco están indicados en rojo. El rango óptimo para cada propiedad fue el siguiente: LIPO: XLOGP3 entre -0.7 y +5.0, SIZE: peso molecular entre 150 y 500 g/mol, polaridad: TPSA entre 20 y 130 Å², INSOLU: log S no superior a 6, INSAT: fracción de carbonos en la hibridación sp³ no inferior a 0.25, y FLEX: no más de 9 enlaces giratorios. Se obtuvieron los diagramas de boiled-egg, de huevo cocido, para cada compuesto para analizar su capacidad de traspasar el tracto gastrointestinal (GIT) y la barrera hematoencefálica (BHE) de acuerdo a la lipofilia (WLOGP) y el área de superficie polar topológica (TPSA) (Daina *et al.* 2017).

Predicción de blanco terapéutico

La determinación *in-silico* del posible blanco terapéutico se realizó utilizando el programa SwissTargetPrediction. La predicción se basa en una combinación de similitud 2D y 3D con una biblioteca de 370 000 activos conocidos en más de 3 000 proteínas de tres especies diferentes. Se obtuvieron los resultados de cada molécula de manera individual utilizando un código SMILES (SIB 2022).

RESULTADOS

Las propiedades ADME desfavorables se han identificado como una de las principales causas del fracaso de los candidatos a fármacos. Por ello, existe interés en la predicción temprana de dichas propiedades, con el objetivo de aumentar la tasa de éxito de los compuestos durante las etapas de desarrollo. La predicción *in-silico* mostró que los lignanos y terpenos de *B. microphylla* (Figura 1) presentan propiedades farmacocinéticas favorables. El grupo de lignanos (información suplementaria Tabla S1, Tabla S2) y terpenos (Tabla S3, Tabla S4) cumplen con las reglas de Lipinski que predicen si una molécula pequeña presenta buena biodisponibilidad oral. Las reglas de Lipinski establecen las propiedades ADME de los compuestos en el cumplimiento de los siguientes descriptores: peso molecular inferior a 500 Da, coeficiente de reparto octanol/agua (log Po/w) no superior a 5, no más de 5 donantes de enlaces H -NH- o -OH y no más de 10 aceptores de enlaces H -N= o -O-. Como se observa en el radar de biodisponibilidad (Figura 2), lignanos y terpenos de *B. microphylla* muestran propiedades similares a fármacos (liposolubilidad, tamaño, polaridad, insolubilidad, insaturaciones y flexibilidad). En cada eje se define una propiedad fisicoquímica y se representa en color rosa el rango óptimo de cada propiedad, donde el gráfico del radar de la molécula tiene que caer por completo para ser considerado viable para su administración oral. Solo diacetato de dihidroclusina, ariensina y 9-acetato de dihidroclusina se encontraron ligeramente por encima de los parámetros ideales de flexibilidad, y los ácidos oleanólico y betulónico sobrepasaron los parámetros ideales de lipofilia e insolubilidad.

En general, lignanos y terpenos de *B. microphylla* presentan alta probabilidad para ser absorbidos por la vía gastrointestinal (GI), con excepción de los terpenos β -cariofileno, verticilleno, ácido betulónico, y ácido oleanólico (Figura 3). Solo el lignano 7',8'-deshidropodofilotoxina es reconocido predictivamente como sustrato de glicoproteína-P, lo cual pudiera causar disminución de su absorción por la vía GI. La mayoría de los compuestos que son ab-

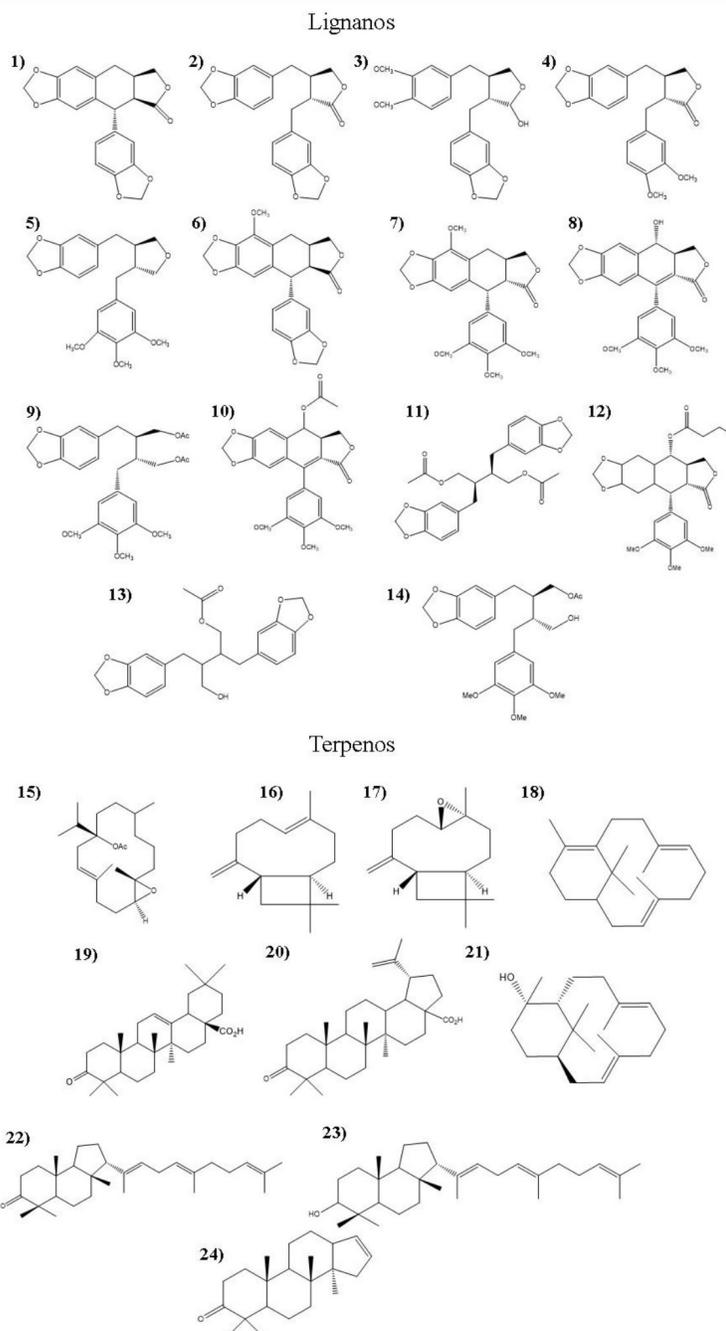


Figura 1. Estructura de compuestos identificados en *Bursera microphylla*. 1) Picropoligamina, 2) Hinoquinina, 3) 3,4-dimetoxi-3', 4'-metilendioxilignano-9,9'-epoxilignano-9'-ol, 4) 5'-desmetoxi yateína, 5) Burserano, 6) Burseranina, 7) β -peltatina A-metil éter, 8) 7',8'-deshidropodofilotoxina, 9) Diacetato de dihidroclusina, 10) 7', 8'-dehidroacetilpodofilotoxina, 11) Ariensina, 12) Butirato de 7-O-podofilotoxina, 13) Hemiariensina, 14) 9-acetato dihidroclusina, 15) Microfilanina, 16) β -cariofileno, 17) Óxido de cariofileno, 18) Verticilleno, 19) Ácido oleanólico, 20) Ácido betulónico, 21) 5-epi-ent-verticillol, 22) Malabaricatrienona, 23) Malabaricatrienol, 24) Mansumbinona.

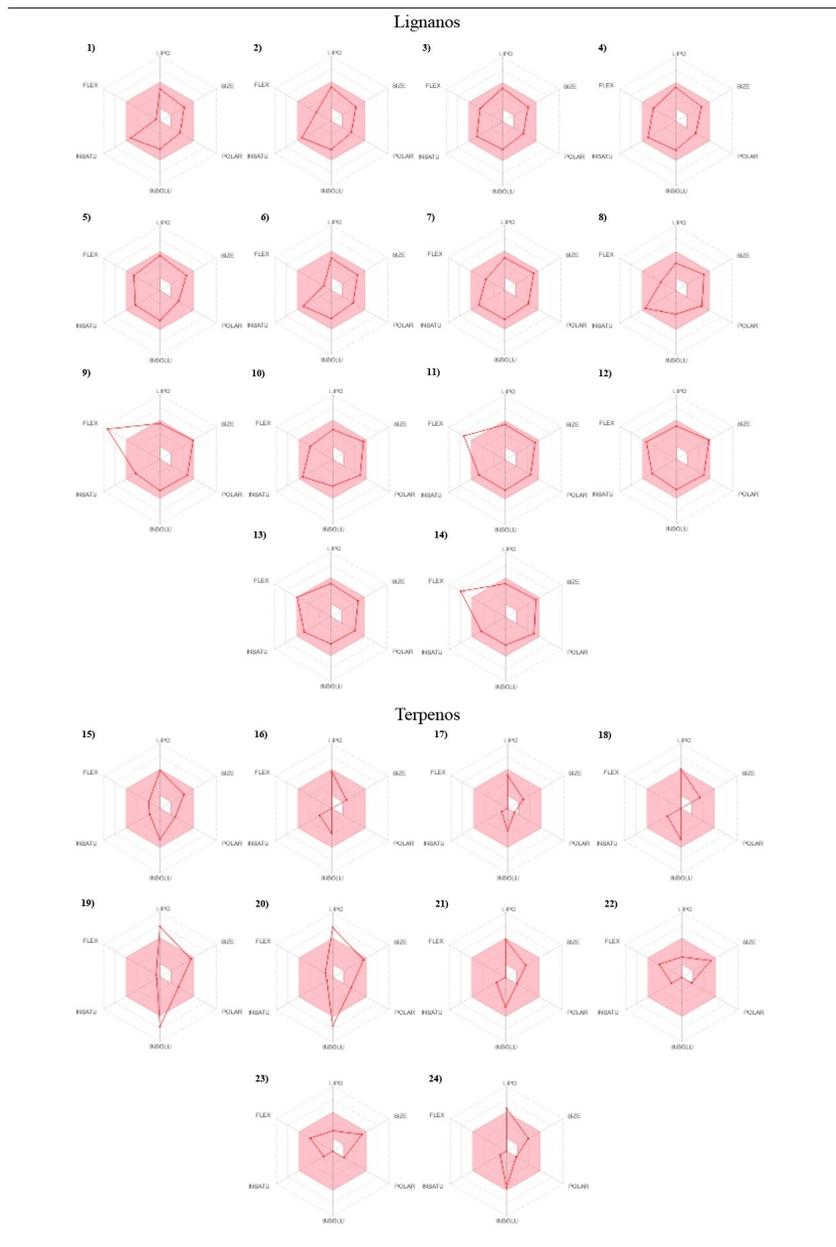


Figura 2. Radar plot de biodisponibilidad de los compuestos presentes en extractos de *Bursera microphylla*. El área sombreada de rojo representa el rango óptimo de los parámetros representados. LIPO: liposolubilidad, SIZE: tamaño, POLAR: polaridad, INSOLU: insolubilidad, IN-SATU: insaturación, FLEX: flexibilidad. 1) Picropoligamina, 2) Hinoquinina, 3) 3,4-dimetoxi-3',4'-metilendioxilignano-9,9'-epoxilignano-9'-ol, 4) 5'-desmetoxi yateína, 5) Burserano, 6) Burseranina, 7) β -peltatina A-metil éter, 8) 7',8'-deshidropodofilotoxina, 9) Diacetato de dihidroclusina, 10) 7',8'-dehidroacetilpodofilotoxina, 11) Ariensina, 12) Butirato de 7-O-podofilotoxina, 13) Hemiarensina, 14) 9-acetato dihidroclusina, 15) Microfilanina, 16) β -cariofileno, 17) Óxido de cariofileno, 18) Verticilleno, 19) Ácido oleanólico, 20) Ácido betulónico, 21) 5-epi-ent-verticillol, 22) Malabaricatrienona, 23) Malabaricatrienol, 24) Mansumbinona.

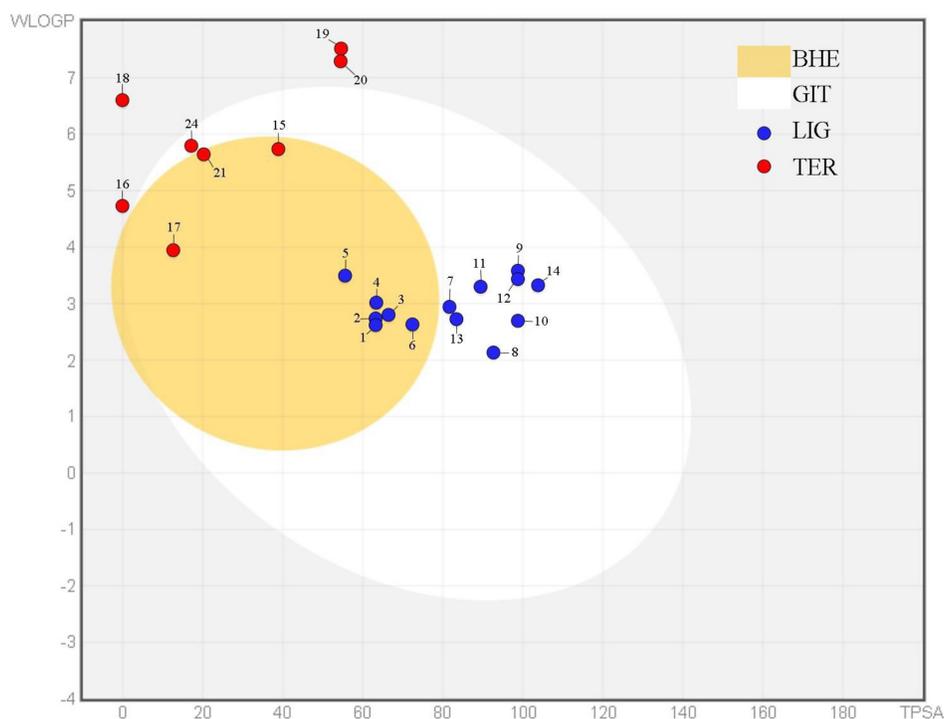


Figura 3. Diagrama boiled-egg de compuestos presentes en extractos de *Bursera microphylla*. El diagrama boiled-egg, de huevo cocido, permite mostrar la capacidad de lignanos (LIG) y terpenos (TER) de traspasar el tracto gastrointestinal (GIT) y la barrera hematoencefálica (BHE) de acuerdo a la lipofilia (WLOGP) y el área de superficie polar topológica (TPSA). 1) Picropoligamina, 2) Hinoquinina, 3) 3,4-dimetoxi-3',4'-metilendioxilignano-9,9'-epoxilignano-9'-ol, 4) 5'-desmetoxi yateína, 5) Burserano, 6) Burseranina, 7) β -peltatina A-metil éter, 8) 7',8'-deshidropodofilotoxina, 9) Diacetato de dihidroclusina, 10) 7', 8'-dehidroacetilpodofilotoxina, 11) Ariensina, 12) Butirato de 7-O-podofilotoxina, 13) Hemiarensina, 14) 9-acetato dihidroclusina, 15) Microfilanina, 16) β -cariofileno, 17) Óxido de cariofileno, 18) Verticilleno, 19) Ácido oleanólico, 20) Ácido betulónico, 21) 5-epi-ent-verticillol, 24) Mansumbinona.

sorbidos por la vía GI mostraron buena solubilidad en agua, que pudiera correlacionarse con su buena distribución. Por otra parte, la poca solubilidad de los lignanos ariensina, burserano y diacetato de dihidroclusina, y de los terpenos ácido oleanólico y ácido betulónico, pudiera correlacionarse con su baja eficiencia en su distribución. Los lignanos y terpenos de *B. microphylla* mostraron capacidad para inhibir enzimas involucradas en el metabolismo hepático, lo que sugiere que la concentración plasmática, la distribución y el perfil de eliminación de los compuestos puede ser modificada una vez que son absorbidos, además, existe riesgo de reacciones medicamentosas en una terapia combinada. Con excepción del ácido oleanólico, tanto el grupo de lignanos (Tabla S1, Tabla S2) como el de terpenos (Tabla S3, Tabla S4) mostraron inhibición de las citocromos (CYP's). A la

par se obtuvo el gráfico de "huevo cocido" para cada grupo de compuestos, el cual permite predecir dos parámetros ADME de forma simultánea, la absorción GI y la permeabilidad de la BHE. El gráfico boiled-egg incluye la yema (el rango fisicoquímico de alta probabilidad de permeabilidad a la BHE) y la clara (rango fisicoquímico de alta AGI). La mayoría de los compuestos que se absorben vía GI no mostraron buena capacidad de permear la BHE, lo que reduce el riesgo de inducir efectos adversos a nivel del sistema nervioso central. Solo los terpenos microfilanina, óxido de cariofileno y 5-epi-ent-verticillol y los lignanos picropoligamina, hinoquinina, 3,4-dimetoxi-3',4'-metilendioxilignano-9,9'-epoxilignano-9'-ol, 5'-desmetoxi yateína, burserano y burseranina mostraron capacidad para permear la BHE (Figura 3).

La predicción del blanco terapéutico es una herramienta que se basa en el principio de similitud, comparando los compuestos de consulta del usuario y los compilados en colecciones curadas y limpias de activos conocidos en ensayos de unión experimentales bien definidas. Las tablas 1 y 2 muestran las principales dianas que predictivamente son inhibidas por uno o más compuestos. Los transportadores de dopamina (DAT) y norepinefrina (NET) son los que presentan compatibilidad con un mayor número de moléculas, destacando las del tipo lignano. El grupo de los terpenos destacan por ser las moléculas que presentan mayor probabilidad de modificar la actividad de diferentes citocromos P450. También, se observa que los compuestos interactúan con proteínas que están distribuidas en diferentes tejidos e involucradas en diversos procesos biológicos, el receptor cannabinoide 2 (CB2), el receptor androgénico y los receptores de estrógeno α y β .

DISCUSIÓN

El proceso de investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos es complejo, e implica la inversión de fuertes cantidades de dinero para identificar y evaluar moléculas como posibles candidatos a fármacos. Con el fin de ahorrar tiempo y recursos en dicho proceso, en la actualidad es posible realizar predicciones de procesos biológicos, cálculo de diferentes propiedades moleculares y comparar estructuras químicas de manera sistemática gracias al desarrollo de nuevas tecnologías (Prieto-Martínez et al. 2018). Se ha demostrado que un compuesto puede tener alta actividad biológica *in vitro* y al pasar a los ensayos *in vivo* disminuye, lo que puede deberse a factores relacionados con el proceso ADME de los compuestos (Kerns y Di 2008). Por tal motivo, es de suma importancia conocer las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de una molécula, pues permiten determinar la vía de administración más factible al momento de pasar a los ensayos preclínicos (Juárez-Olguín et al. 2009). Actualmente, con el rápido desarrollo de la informática, la tecnología *in-silico* se ha utilizado ampliamente para evaluar las propiedades relevantes de los candidatos

a fármacos en la etapa preclínica de la investigación, promoviendo más el estudio de ADME de los nuevos prospectos (Wu et al. 2022).

Bursera microphylla es una fuente rica en compuestos químicos como lignanos, terpenos y flavonoides, de los cuales se ha estudiado su actividad antiproliferativa, antioxidante y antiinflamatoria (Messina et al. 2015, Gigliarelli et al. 2018, Torres-Moreno et al. 2022). En este estudio, se analizaron 24 compuestos, 14 lignanos y 10 terpenos (identificados en extractos y resina de *B. microphylla*) para conocer sus propiedades farmacocinéticas, fisicoquímicas y las principales moléculas blanco relacionadas con estos (Messina et al. 2015, Gigliarelli et al. 2018, Torres-Moreno et al. 2022).

El análisis fisicoquímico indica el cumplimiento de las reglas de Lipinski, en este caso, todas las moléculas estudiadas cumplen con ellas, lo que indica que pueden presentar una alta biodisponibilidad cuando se administran por la vía oral. Pero la eficiencia de la absorción puede disminuir por factores físicos asociados a las estructuras de las moléculas y a la metabolización que puedan sufrir. En el radar plot de biodisponibilidad se presentan parámetros físicos importantes a considerar de un compuesto, al momento de decidir la vía de administración; lo ideal es que todos los valores se encuentren dentro del área coloreada para que se pueda absorber por la vía oral (Daina et al. 2017). Las moléculas de β -cariofileno y verticilleno presentan los valores de flexibilidad y polaridad fuera del rango deseado, esto tiene como consecuencia que su probabilidad de absorción por la vía GI sea baja. Por otro lado, los ácidos oleanólico y betulónico muestran valores de liposolubilidad e insolubilidad en agua fuera de rango, lo cual se asocia con su baja biodisponibilidad oral (Hernández-Quellar et al. 2020). Esto coincide con el análisis farmacocinético de los compuestos, donde solamente estos cuatro presentaron baja capacidad de absorción por la vía GI. Lo anterior, sugiere que todos los compuestos analizados en este estudio pueden ser administrados por la vía oral, con excepción de los terpenos β -cariofileno, verticilleno, ácido oleanólico y ácido betulónico que para administrarse de manera sistémica deben ser incorporados a exci-

Tabla 1. Blancos moleculares que son reconocidos por más de dos compuestos presentes en *Bursera microphylla*.

Blanco terapéutico	Compuesto	Probabilidad de interaccionar*
Transportador de Dopamina	Hinoquinina	100
	5'-desmetoxiateína	42.53
	Picropoligamina	13.36
	Ariensina	11.48
	Hemariensina	11.32
Transportador de Norepinefrina	Óxido de Cariofileno	6.04
	Hinoquinina	100
	5'-desmetoxiateína	38.53
	Picropoligamina	613.36
	Hemariensina	11.32
	Ariensina	10.65
	Óxido de Cariofileno	6.04
Citocromo P450 19A1	Mansumbinona	42.65
	5-epi-ent-verticillol	42.65
	Malabaricatrienona	15.90
	Malabaricatrienol	11.88
	Verticilleno	10.05

* Los valores de probabilidad están representados en porcentaje (%).

Tabla 2. Blancos moleculares que son reconocidos por compuestos presentes en *Bursera microphylla*.

Blanco terapéutico	Compuesto	Probabilidad de interaccionar*
Citocromo P450 2C9	Butirato de 7-O-podofilotoxinilo	25.02
	β -peltatina A-metil éter	12.69
Citocromo P450 2C19	Butirato de 7-O-podofilotoxinilo	25.02
	β -peltatina A-metil éter	12.69
Citocromo P450 3A4	Butirato de 7-O-podofilotoxinilo	25.02
Receptor Cannabinoide 1	Malabaricatrienona	11.88
	Malabaricatrienol	11.88
Receptor Cannabinoide 2	β -Cariofileno	69.02
	Verticilleno	12.51
Receptor Androgénico	Malabaricatrienol	13.49
	5-epi-ent-verticillol	11.43
Escualeno monooxigenasa	5-epi-ent-verticillol	13.07
	Óxido de Cariofileno	6.04
Receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa	β -Cariofileno	69.02
	Verticilleno	12.51
	5-epi-ent-verticillol	36.12
Receptor Hepático X alfa	Verticilleno	10.05
	Ácido Oleanóico	78.78
11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1	Ácido Betulónico	30.17
	Mansumbinona	15.15
	Malabaricatrienona	11.88
Receptor Vaniloide	Malabaricatrienona	11.88
	Mansumbinona	10.99
Anandamida amidohidrolasa	5'-desmetoxiateína	16.12
	Hinoquinina	11.74
Proteína quinasa activada por mitógeno doble específica MAP2K1	Ácido Oleanóico	41.90
	Ácido Betulónico	27.65
Receptor 1 de Ácidos biliares acoplado a proteína G	Ácido Oleanóico	44.41
Miembro B10 de la familia 1 de la aldo-ceto reductasas	Butirato de 7-O-podofilotoxinilo	23.28
Fosfatasa doble específica CDC25A	Ácido Betulónico	21.78
Receptor Glucocorticoide	Malabaricatrienol	12.69
DNA polimerasa β	Malabaricatrienol	11.88
Receptor β de Estrógeno	5-epi-ent-verticillol	11.43
Receptor α de Estrógeno	Óxido de Cariofileno	6.04
Receptor de Estrógeno		
Lanosterol sintasa		

* Los valores de probabilidad están representados en porcentaje (%).

pientes para mejorar su solubilidad y biodisponibilidad (Lu *et al.* 2020). De los compuestos analizados, solo el 7'8'-deshidropodofilotoxina es reconocido como un sustrato de glicoproteína-P. Estas proteínas son un factor que evita la absorción GI de los fármacos, ya que actúan como bombas expulsoras de los compuestos que logran ingresar en las células intestinales. En consecuencia, la glicoproteína-P causaría disminución de la biodisponibilidad del 7'8'-deshidropodofilotoxina al ser administrado por la vía oral (Peralta *et al.* 2008).

Después de que los compuestos son absorbidos por la vía oral y pasan al torrente sanguíneo, serán dirigidos al hígado donde sufrirán metabolismo de primera fase. Las proteínas encargadas de dicho proceso son las citocromos P450, un grupo de enzimas que catalizan la biotransformación de fármacos (Quiñones *et al.* 2008). Por tal motivo, es importante conocer el efecto del metabolismo hepático sobre los compuestos bioactivos. Los lignanos presentan una mayor capacidad inhibitoria de este tipo de enzimas, inhibiendo principalmente CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4; mientras que los terpenos, inhiben CYP2C9 y CYP2C19. Por su parte CYP1A2 fue inhibida predictivamente por una menor cantidad de compuestos. Lo anterior, pudiera correlacionarse con la biotransformación hepática de los compuestos después de ser absorbidos, imposibilitando que la forma activa llegue a la circulación. Además, la inhibición de las CYP's es un aspecto que debe ser considerado para evitar reacciones adversas por efecto de las interacciones medicamentosas (Mostaza *et al.* 2014). Una vez terminado el metabolismo de primera fase, la forma activa pasa a circulación donde será transportada de acuerdo a su solubilidad y características fisicoquímicas hasta llegar a su sitio diana (Verstuyft *et al.* 2022).

El análisis predictivo mostró que hinoquinina puede inhibir en un 100% a los transportadores de dopamina y norepinefrina (DAT y NET, respectivamente). La dopamina es una monoamina que tiene actividad inotrópica positiva, es una catecolamina natural formada a partir de la descarboxilación de la dehidroxifenilalanina (NLM 2004), además la dopamina puede ser un precursor en la biosíntesis

de otras catecolaminas, como la norepinefrina y la epinefrina (Juárez Olguín *et al.* 2009). Se ha reportado que este neurotransmisor juega un papel importante en la modulación del movimiento voluntario, comportamiento y cognición, motivación, sueño, estado de ánimo, atención, memoria y aprendizaje, y en la inhibición en la producción de prolactina (Calabresi *et al.* 2007). El DAT forma parte de la familia de transportadores dependientes de Na^+ , Cl^- y media la captación de dopamina por un mecanismo electrogénico en las neuronas dopaminérgicas (Reith *et al.* 1997), por lo que es responsable de modular la concentración de dopamina extraneural en el cerebro y la recaptación de dopamina liberada (Williams y Galli 2006, Schmitt *et al.* 2013). Por otro lado, la norepinefrina, también llamada noradrenalina, es una monoamina estructuralmente similar a la epinefrina, solo que la epinefrina posee un metilo unido a su átomo de nitrógeno, mientras que el grupo metilo se reemplaza por un átomo de hidrógeno en la norepinefrina (Smith y Maani 2022). La norepinefrina, es un neurotransmisor en los sistemas nerviosos periférico y central (Bylund 2003). El NET se encuentra en la membrana plasmática de las neuronas noradrenérgicas, donde participa en la reabsorción de la norepinefrina liberada sinápticamente por medio de transporte activo secundario que depende de los iones Na^+ y Cl^- (Zhou 2004, Schroeder y Jordan 2012). Las buenas propiedades farmacocinéticas de hinoquinina para ser absorbidos a través de la vía oral y atravesar la BHE, además de su capacidad predictiva para inhibir el DAT y NET sugieren que este compuesto pudiera ser utilizados para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos y relacionados con el sistema nervioso central. Se ha reportado que el DAT es diana terapéutica para fármacos psicoestimulantes que son utilizadas para tratamientos como la depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia y enfermedad de Parkinson, lo cual sugiere que hinoquinina pudiera ser utilizado para el control y tratamiento de estas enfermedades (Juárez Olguín *et al.* 2009, Schmitt *et al.* 2013, Reith *et al.* 2015). Así mismo, el NET es un objetivo conocido para el desarrollo de fármacos usados en trastornos psiquiátricos como TDAH y

depresión mayor, incluidos antidepresivos y psicoestimulantes, por ello, luce factible analizar el efecto de hinoquinina contra estas condiciones patológicas (Zhou 2004, Schlessinger *et al.* 2011).

El análisis predictivo también mostró que β -cariofileno y verticilleno presentaron capacidad para inhibir el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) en un 69.02% y 12.51%, respectivamente. Mientras que malabaricatrienona y malabaricatrienol, dos compuestos que previamente fueron aislados y caracterizados por primera vez a partir de la resina de *B. microphylla* y que presentaron moderada capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas *in vitro* (Messina *et al.* 2015), presentaron un 11.88% de probabilidad de interactuar con el receptor cannabinoide 1. El receptor de tipo 1 (CB1) se puede encontrar con mayor frecuencia en el sistema nervioso y es responsable de efectos psicoactivos, mientras que el CB2 se encuentra principalmente en el sistema inmunitario y carece de efectos psicotrópicos. Por su importante regulación del sistema inmune los estudios evidencian que el CB2 es una diana terapéutica atractiva para la inmunomodulación, el tratamiento del dolor inflamatorio y neuropático, la neuroinflamación, las enfermedades neurodegenerativas, neuroprotección y neuro reparación (Li *et al.* 2019). Esto indica que los compuestos, pueden presentar una gran cantidad de efectos biológicos (antiepilépticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios, neuroprotectores y analgésicos) principalmente el β -cariofileno por su mayor capacidad inhibitoria (Grotenhermen 2006, Márquez *et al.* 2008, Shebaby *et al.* 2021). Aun así, según la predicción de boiled-egg, el β -cariofileno no se absorbe a través de la vía GI y no logra atravesar la BHE, lo cual sugiere que para inducir sus efectos terapéuticos debe ser administrado a través de la vía intravenosa e incorporado en excipientes que garanticen una buena distribución del compuesto.

El desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos se ha vuelto de vital importancia debido a que el cáncer continúa siendo una de las enfermedades más mortales y más comúnmente diagnosticadas a nivel mundial (Bray *et al.* 2018). Por otra parte, la inflamación es una respuesta fisiológica normal que

promueve la reparación del tejido dañado, sin embargo, un proceso inflamatorio puede comenzar aun cuando no hay lesión, prologando los estímulos inflamatorios y provocando una inflamación crónica. El problema reside, que con el tiempo, un proceso inflamatorio crónico puede ocasionar daño a nivel del ADN y promover el desarrollo de enfermedades como el cáncer (NCI 2015). Estudios experimentales han demostrado que los compuestos ariensina, burserano y diacetato de dihidroclusina inhiben de manera efectiva la proliferación de las líneas celulares murinas RAW 264.7 y M12.C3.F6, además inhiben la proliferación de las líneas cancerosas humanas A549, HeLa y PC-3 (Messina *et al.* 2015). En este mismo estudio, se demostró que malabaricatrienona, malabaricatrienol, microfilanina, 5-epi-ent-verticillol y mansumbinona inhiben la proliferación de RAW 264.7, M12.C3.F6, A549, HeLa y PC-3 (Messina *et al.* 2015). Se predice que estos compuestos tienen una alta absorción GI y al tener actividad frente a líneas celulares cancerosas se pueden considerar buenos prospectos para su evaluación en un modelo *in vivo* de cáncer. Además, se demostró que el ácido betulónico posee actividad frente a las líneas celulares M12.C3.F3, HeLa, RAW 264.7 y PC-3; sin embargo, el análisis *in-silico* mostró que este compuesto presenta una baja absorción GI, por lo que la vía de administración oral no sería lo más recomendable, por tal motivo se recomiendan estudios enfocados en la utilización de la vía intravenosa como forma de administración. A su vez, malabaricatrienol y 5-epi-ent-verticillol mostraron capacidad predictiva (11.43% - 13.49%) de interactuar con el receptor androgénico, y los receptores de estrógeno α y β , convirtiéndolos en posibles candidatos para su evaluación en modelos de cáncer de próstata y mama, así como de enfermedades endocrinológicas (Levalle y Lalosa 2015, Sánchez *et al.* 2018).

Previamente se ha reportado que los lignanos picropoligamina y burseranina poseen actividad antiproliferativa sobre la línea celular HeLa (Gigliarelli *et al.* 2018). Los parámetros de los radar plot de ambos compuestos indican que se encuentran dentro de los rangos deseados, lo que señala que poseen características fisicoquímicas óptimas como

candidatos a fármacos. Así mismo, ambas moléculas poseen una alta probabilidad de ser absorbidas por la vía oral. Por otro lado, los compuestos son moderadamente solubles, facilitando su distribución a nivel sistemático y permitiéndoles llegar al sitio de acción deseado. También, es importante resaltar que poseen la capacidad de permear la BHE, lo cual puede relacionarse con efecto analgésico o calmante, debido a que el análisis predictivo arrojó que picropoligamina inhibe al DAT y al NET en un 13.36% (Tabla 1).

En un estudio previo, se demostró que la estacionalidad modula la composición de lignanos y el potencial antiinflamatorio *in vitro* de extractos frutos, tallos y hojas de *B. microphylla* (Torres-Moreno et al. 2022). De los compuestos identificados, solo la actividad antiinflamatoria de hinoquina ha sido descrita (Lu et al. 2021), esto aunado a las propiedades farmacocinéticas aceptables del compuesto lo vuelen un candidato que puede ser considerado en futuros estudios dirigidos a conocer el efecto antiinflamatorio de los compuestos de *B. microphylla*.

CONCLUSIONES

Los lignanos y terpenos de *B. microphylla* presentan alta biodisponibilidad oral asociada a sus propiedades farmacocinéticas favorables. Compuestos como hinoquinina inhiben de manera pre-

dictiva a los receptores DAT y NET. Por su parte, β -cariofileno mostró de manera predictiva capacidad para inhibir al receptor CB2. Por otro lado, compuestos como ariensina, burserano, diacetato de dihidroclusina, picropoligamina y burseranina presentaron propiedades farmacocinéticas aceptables para ser administrados por la vía oral. Es necesario la realización de estudios *in vitro* e *in vivo* complementarios para determinar el potencial farmacológico de estos compuestos. Además, es necesario determinar el perfil farmacocinético en modelos experimentales.

AGRADECIMIENTOS

Al apoyo financiero proporcionado por la Universidad de Sonora, al proyecto: Determinación de la actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, el perfil químico y análisis *in-silico* de la interacción de los compuestos bioactivos de *Bursera microphylla* ecotipo Magdalena con la proteína ERK USO413007888.

INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

https://docs.google.com/document/d/1zgRfRPj66Sfxla9bCK80GydH_uJ8MV5z/edit?usp=sharing&oid=116461365497523211531&rtfpof=true&sd=true

LITERATURA CITADA

- Adorisio S, Fierabracci A, Gigliarelli G, Muscari I, Cannarile L, Liberati AM, Marcotullio MC, Riccardi C, Curini M, Robles Zepeda RE, Delfino DV (2017) The Hexane Fraction of *Bursera microphylla* A. Gray Induces p21-Mediated Antiproliferative and Proapoptotic Effects in Human Cancer-Derived Cell Lines. *Integrative Cancer Therapies* 16: 426-435.
- Bradley C, Haagen-Smit A (1951) The essential oil of *Bursera microphylla*. *Journal of the American Pharmacists Association* 40: 591-592.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68: 394-424.
- Bylund D (2003) Norepinephrine. In: Aminoff MJ, Daroff RB (eds) *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 3ra Edición. Elsevier Science Inc. EE. UU. pp: 638-640.

- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences* 30: 211-219.
- Daina A, Michelín O, Zoete V (2017) SwissADME: a free tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Scientific Reports* 7: 42727. DOI: 10.1038/srep42717
- Gigliarelli G, Zadra C, Cossignani L, Robles Zepeda RE, Rascón-Valenzuela LA, Velázquez-Contreras CA, Marcotullio MC (2018) Two new lignans from the resin of *Bursera microphylla* A. gray and their cytotoxic activity. *Natural Product Research* 32: 2646-2651.
- Grotenhermen F (2006) Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* 1: 10-14
- Hernández-Quellar CE, Castrillón-Martínez E, Gallego-Gómez JC (2020) Descubrimiento de fármacos basado en imagenología de células vivas. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas* 49: 114-136.
- Juárez-Olguín H, Sandoval-Ramírez E, Guillé-Pérez A (2009) Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. *Acta Pediátrica de México* 30: 23-30.
- Kerns E, Di L (2008) Drug-like properties: Concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization. 1st Edition. Academic Press. Amsterdam, Netherlands. 228p.
- Levalle OA, Lalosa S (2015) Implicancias fisiopatológicas del receptor androgénico: Mutaciones, polimorfismos y patologías. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 52: 79-107.
- Lu Q, Zheng R, Zhu P, Bian J, Liu Z, Du J (2021) Hinokinin alleviates high fat diet/streptozotocin-induced cardiac injury in mice through modulation in oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 137. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111361.
- Lu S, Fan X, Wang H, Zhao Y, Zhao W, Li M, Lv R, Wang T, Sun T (2020) Synthesis of Gelatin-Based Dual-Targeted Nanoparticles of Betulinic Acid for Antitumor Therapy. *ACS Applied Bio Materials* 3: 3518-3525.
- Li X, Hua T, Vemuri K, Ho JH, Wu Y, Wu L, Popov P, Benchama O, Zvonok N, Locke K, Qu L, Han GW, Iyer MR, Cinar R, Coffey NJ, Wang J, Wu M, Katritch V, Zhao S, Kunos G, Bohn LM, Makriyannis A, Stevens RC, Liu ZJ (2019) Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB2. *Cell* 176: 459-467.
- Márquez L, Abanades S, Andreu M (2008) Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica* 131: 513-517.
- Messina F, Curini M, Di Sano C, Zadra C, Gigliarelli G, Rascón-Valenzuela LA, Robles-Zepeda RE, Marcotullio MC (2015) Diterpenoids and triterpenoids from the resin of *Bursera microphylla* and their cytotoxic activity. *Journal of Natural Products* 78: 1184-1188.
- Mostaza JM, Lahoz C, Morales-Olivas F, Pinto X, Tranche S, Suarez-Tembra M, Mantilla T, Rius J (2014) Riesgo de interacciones farmacológicas por la coadministración de estatinas con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450: estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico. *Medicina Clínica* 143: 427-432.
- NCI (2015) El cáncer. Causas y prevención. Factores de riesgo. Inflamación crónica. National Cancer Institute. United States of American. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica>. Fecha de consulta: 14 de enero del 2023.
- Peralta G, Sánchez MB, Echeverría S, Valdizán EM, Armijo JA (2008) Glucoproteína P e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 26: 150-159.
- Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL (2018) Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas* 21: 124-134.

- Quiñones S, Luis, Rosero P, Mario, Roco A, Ángela, Moreno T, Iván, Sasso A, Jaime, Varela F, Nelson, Cáceres L, Dante, Saavedra S (2008) Role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of antineoplastic drugs. *Revista Médica de Chile* 136: 1327-1335.
- Reith Maarten EA, Blough BE, Hong WC, Jones KT, Schmitt KC, Baumann M, Katz JL (2015) Behavioral, biological, and chemical perspectives on atypical agents targeting the dopamine transporter. *Drug and Alcohol Dependence* 147: 1-19.
- Reith Maarten EA, Xu Cen, Chen, Nian-Hang (1997) Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter. *European Journal of Pharmacology* 324(1): 1-10. DOI: 10.1016/s0014-2999(97)00065-4
- Sánchez C, Valenzuela Y, Pérez-Sepúlveda A, Villarroel A, Medina L, Camus M, Acevedo F (2018) Systemic therapy for estrogen receptor positive advanced breast cancer. *Revista Chilena de Cirugía* 70: 464-473.
- Schmitt KC, Rothman RB, Reith ME (2013) Nonclassical pharmacology of the dopamine transporter: atypical inhibitors, allosteric modulators, and partial substrates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 346: 2-10.
- Schroeder C, Jordan J (2012) Norepinephrine transporter function and human cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 303: 1273-1282.
- Schlessinger A, Geier E, Fan H, Irwin JJ, Shoichet BK, Giacomini KM, Sali A (2011) Structure-based Discovery of prescription drugs that interact with the norepinephrine transporter, NET. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108: 15810-15815.
- Shebaby W, Saliba J, Faour WH, Ismail J, El Hage M, Daher CF, Taleb RI, Nehmeh B, Dagher C, Chrabieh E, Mroueh M (2021) *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity evaluation of Lebanese *Cannabis sativa* L. ssp. indica (Lam.). *Journal of Ethnopharmacology* 270: 113743. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113743
- SIB (2022) SwissTargetPrediction. Grupo de Modelaje Molecular. Instituto Suizo de Bioinformática. Lausana, Suiza. <http://www.swisstargetprediction.ch/>. Fecha de consulta: 25 de enero de 2023.
- Smith MD, Maani CV (2023) Norepinephrine. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/> Fecha de consulta: 15 de enero del 2023.
- Torres-Moreno H, López-Romero JC, Vidal-Gutiérrez M, Rodríguez-Martínez KL, Robles-Zepeda RE, Vilegas W, Velarde-Rodríguez GM (2022) Seasonality impact on the anti-inflammatory, antiproliferative potential and the lignan composition of *Bursera microphylla*. *Industrial Crops and Products* 184: 115095. DOI: 10.1016/j.indcrop.2022.115095
- Verstuyft C, Becquemont L, Mouly S (2022) Farmacocinética de los medicamentos. EMC - Tratado de Medicina 26: 1636-5410.
- Vidal-Gutiérrez M, Robles-Zepeda RE, Vilegas W, Gonzalez-Aguilar GA, Torres-Moreno H, López-Romero JC (2020) Phenolic composition and antioxidant activity of *Bursera microphylla* A. Gray. *Industrial Crops Products* 152: 112412. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112412
- Williams JM, Galli A (2006) The dopamine transporter: a vigilant border control for psychostimulant action. *Handb Exp Pharmacol* 175: 215-32.
- Wu F, Zhou Y, Li L, Shen X, Chen G, Wang X, Liang X, Tan M, Huang Z (2022) Computational Approaches in Pre-clinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in Chemistry* 8: 726. DOI: 10.3389/fchem.2020.00726
- Zhou J (2004) Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs of the future* 29(12): 1235. DOI: 10.1358/dof.2004.029.12.855246.