

Diseño de derivados fitoquímicos contra la alopecia

Diana Margarita García-de-León¹, Juan Magaña-Martínez¹, Roxana Morales-García¹,
Miriam Liliána Ramírez-Ramírez¹, Erik Díaz-Cervantes^{1*}
e.diaz@ugto.mx

Palabras clave: Capsaicina; Alopecia; Docking-molecular.

Introducción

El cabello forma parte fundamental en la identidad de cada individuo, incluso, durante el paso de los años ha sufrido por cambios y tendencias efímeras que van evolucionando. Se define como alopecia como una condición común de pérdida de cabello no cicatricial inducida por un proceso inflamatorio.¹ De esta enfermedad se destacan dos en particular: la alopecia androgénica (genética) y la alopecia areata, de origen ideopático.²

Mientras que la alopecia androgénica se reserva únicamente a factores como la edad, la herencia genética y a la secreción de hormonas, que generalmente, se desencadena por la presencia de altas dosis de dihidrotestosterona en sangre, la alopecia areata se enfoca más a factores externos como determinados productos químicos, postparto, anemia, diabetes, infecciones por hongos, fiebre elevada, cáncer, malnutrición, estrés, entre otros.²

Diversas empresas, principalmente las encaminadas al cuidado de la salud y la apariencia han estado interesadas en tratar este mal, debido a que desencadena una patología moral en las personas que la padecen, presentando enfado, pérdida de autoestima y de confianza en sí mismos según el estudio realizado en 2009 por el departamento de psicología de la Universidad de Westminster, Londres.³

En México también es un problema que afecta a un considerable número de personas. Su incidencia es de 20.2 casos por 100 mil habitantes al año, con una prevalencia aproximada de 1.7%.²

Debido a la importancia que la pérdida de cabello en hombres y mujeres, a finales de la década de los 50 se descubrió un fármaco que funcionaba como un eficaz vasodilatador indicado para problemas renales: el Minoxidil (2,6-diamino-4-(piperidin-1-yl) pyrimidine 1-oxide). Debido a su uso, se percibió un aumento de vello en los pacientes que se le suministraba y debido a este efecto secundario se usó como un aliado para contrarrestar la calvicie, comenzándose a comercializar en la década de los 80.⁴ Este fármaco, que por error se utilizó para tratar la alopecia, prometía ser la cura para esta condicional usarlo. Sin embargo, se descubrió que, al dejar de utilizar el producto, los signos de pérdida de cabello permanecían.⁵

De igual manera, la calvicie causada por quimioterapia, se relaciona con la quinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2), de la cuál hay reportes que algunos derivados de oxindoles, pueden co-adyugar a detenerla.⁶

Por otra parte, la capsaicina es otro aliado que combate la pérdida del cabello.⁷ Es una sustancia que se encuentra presente en la amplia variedad de chiles, pero a nivel farmacológico, hay reportes de que puede servir para aliviar el dolor leve en los músculos y las articulaciones causado por la artritis.⁸ La capsaicina y otras sustancias relacionadas, llamadas capsaiconoides se producen como un metabolito secundario de plantas del género *Capsicum* (chile).⁹

En el presente trabajo se planteó utilizar la capsaicina y sus derivados como tentativos inhibidores de proteínas involucradas en alopecia y enfermedades neurodegenerativas, detallados en la sección de metodología.

Metodología

Se seleccionaron como ligandos y moléculas de estudio, la capsaicina y sus derivados, con la finalidad de probarlos en blancos involucrados en alopecia y enfermedades neurodegenerativas. Los blancos seleccionados fueron CDK2 (código PDB 1KE9)⁶, la prostaglandina sintasas (PDB: 3B6H)¹⁰, un receptor andrógeno (PDB: 4K7A)¹¹ y un receptor involucrado en enfermedades neurodegenerativas, el receptor beta2-adrenérgico acoplado a proteína G (PDB: 2RH1).¹²

Se modelaron los ligando a través del paquete computacional avogadro¹³. Los acoplamientos moleculares *in silico* o *docking* molecular entre los blancos seleccionados y los ligando modelados se realizaron a través del software Molegro Virtual Docker (MVD)¹⁴.

Resultados y Discusión

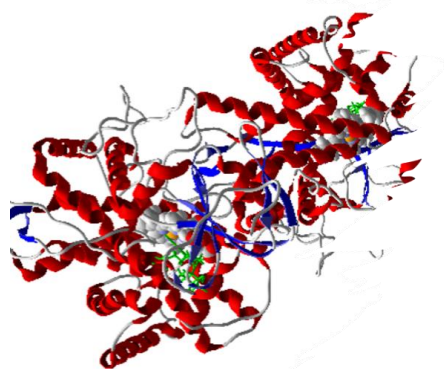


Figura 1. Prostaglandina sintasa unida a derivados de capsaicina.

El método fue calibrado, considerando los ligandos co-cristalizados, obteniendo un RMSD de 1.477. En la figura 1 se expone un ejemplo de los acoplamientos moleculares *in silico* realizados para calibrar la proteína, específicamente se observa dicha interacción de ligando con la prostaglandina sintasa. De igual manera, por cuestiones de extensión del trabajo solo se muestran los resultados obtenidos de los ligandos con la prostaglandina sintasa.

Tabla 1: Resultados del Análisis de Dockeo de los derivados de capsaicina con la prostaglandina sintasa, en kcal/mol.

Ligand	Energy	LE	Hbond	Electro	ElectroLong	VdW
Minoxidil	-113.112	-7.541	0.000	0.000	0.100	-12.034
Ligando Unido al cofactor	-107.745	-7.183	-1.171	0.000	0.000	-13.464
Norcapsaicin	-132.076	-6.289	-0.320	0.015	0.011	-22.870
Homocapsaicin	-138.802	-6.035	-1.345	0.036	-0.005	-12.398
Capsaicin	-132.466	-6.021	-2.976	0.029	0.039	-12.166
Dihydrocapsaicin	-124.077	-5.640	0.000	0.240	0.160	-32.721
Homodihydrocapsaicin	-128.827	-5.601	0.000	-0.003	0.122	-4.187
Nordihydrocapsaicin	-115.573	-5.503	-2.887	-0.858	0.134	-24.308
B Carotene	-130.891	-3.272	0.000	0.377	-0.247	-39.167
Capsanthin	-125.473	-2.987	-0.057	-1.326	0.278	-28.145
Capsorubin	-125.801	-2.859	-0.035	-0.245	-0.357	10.904

Los resultados de la tabla 1 muestran que el minoxidil sigue siendo el ligando de preferencia para este tipo de blanco, pero tenemos a la norcapsaicina como un ligando competitivo, expuesto por la eficiencia del ligando respectivamente -7.541 y -7.183 kcal/mol, respectivamente. El tamaño de dicha norcapsaicina es uno de los factores

por los cuales es el mejor ligando estudiado en el presente trabajo, debido a que presenta una fuerte interacción por átomo (LE).

Analizando las superficies de hidrofobicidad del minoxidil, figura 2, comparada con a norcapsaicina, figura 3, podemos observar que la cavidad en la cual se sitúan dichos ligandos tiene una hidrofobicidad más marcada en la zona inferior, lo cual promueve una fuerte interacción con los sitios hidrofílicos del minoxidil, unidos al anillo bencénico. En contra parte, en el caso de la norcapsaicina, sus sitios hidrofílicos son muy pocos y por lo tanto su interacción no es tan fuerte.

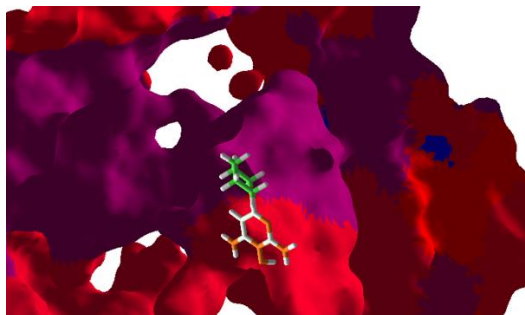


Figura 2. Análisis de interacciones hidrofóbicas entre la prostaglandina sintasa y el minoxidil. Las superficies rojas indican zonas hidrofílicas.

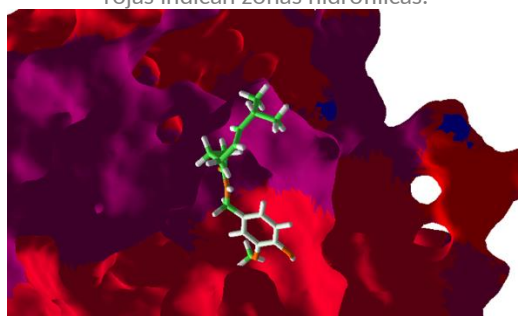


Figura 1. Análisis de interacciones hidrofóbicas entre la prostaglandina sintasa y la norcapsaicina.. Las superficies rojas indican zonas hidrofílicas.

Conclusiones

Se modelaron una serie de fitoquímicos presentes en el chile (*Capsicum* sp.) con la finalidad de evaluar su eficacia contra la alopecia. A su vez se compararon dichos ligandos, derivados de la capsaicina, con fármacos comerciales para el tratamiento de dicho mal. Los resultados revelaron que el minoxidil sigue siendo el ligando por excelencia, pero la norcapsaicina puede ser un compuesto competitivo para tratar dicho padecimiento, con una eficiencia del ligando menor a 1 kcal/mol comparada con la del minoxidil. De igual manera, cabe destacar que los ligandos requieren cierta hidrofobicidad para interactuar de mejor manera con la prostaglandina sintasa.

Referencias

- Gilar, A., Etzioni, A. & Paus, R. Alopecia areata. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1515–1525 (2012).
- Herbert Pratt, C., King Jr, L., Messenger, A., Christiano, A. & Sundberg, J. Alopecia areata. *Nat. rev.* **3**, 17011 (2017).
- Cartwright, T., Edean, N. & Porter, A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *Br J Dermatol* **160**, 1034–1039 (2009).
- Mostafa, D. *et al.* Efficacy of Cetirizine 1% Versus Minoxidil 5% Topical Solution in the Treatment of Male Alopecia: A Randomized, Single-blind Controlled Study. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **24**, 137–266 (2021).
- Hamza, A. M., Walid, M. , Sahar, S. . & S.A, S. Evaluating The Effect of Minoxidil in Treatment of Traction Alopecia. *Malaysian J. Med. Heal. Sci.* **31**, 74–75 (2020).
- Bramson, H. *et al.* Oxindole-based inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 (CDK2): design, synthesis, enzymatic activities, and X-ray crystallographic analysis. *J. Med. Chem.* **44**, 4339–4358 (2001).
- Fong, P. *et al.* In silico prediction of prostaglandin D2 synthase inhibitors from herbal constituents for the treatment of hair loss. *J. Ethnopharmacol.* **175**, 470–480 (2015).
- Derry, S., Rice, A., Cole, P., Tan, T. & Moore, R. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, CD007393 (2017).
- Vidal, M. A., Calderón, E., Román, D., Pérez-Bustamante, F. & Torres, L. M. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor* **11**, 1–8 (2004).
- Li, Y. *et al.* Structures of Prostacyclin Synthase and Its Complexes with Substrate Analog and Inhibitor Reveal a Ligand-specific Heme Conformation Change. *J Biol Chem* **283**, 2917–2926 (2008).
- Liu, J. ., Hsu, C. . & Wu, W. G. Crystal structure of the androgen receptor ligand binding domain in complex with minoxidil. *Press* (2021) doi:10.2210/pdb4K7A/pdb.
- Cherezov, V. *et al.* High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science (80-.)* **318**, 1258–1265 (2007).
- Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool.
- Yang, J. & Chen, C. GEMDOCK: a generic evolutionary method for molecular docking. *Proteins* **55**, 288–304 (2004).