



Análisis de nuevos heteroesteroides como potenciales moduladores de la inflamación en la enfermedad periodontal: un enfoque *in silico* por medio del docking molecular

Analysis of novel heterosteroids as potential modulators of inflammation in periodontal disease: an *in silico* approach by molecular docking

Cristian Rafael Hernández-León,^{*,‡} Maura Cárdenas-García,^{*,§}
María Guadalupe Hernández-Linares,^{*,§} Sylvain Jean Bernès^{*,§}

RESUMEN

Introducción: la enfermedad periodontal es una inflamación crónica multifactorial que lleva a la destrucción del sistema de soporte dental. Las limitaciones de las terapias actuales han impulsado la búsqueda de nuevas opciones. En el Jardín Botánico del Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP), se han desarrollado heteroesteroides derivados de hecogenina, sarsasapogenina y diosgenina. Mediante el acoplamiento molecular se ha evaluado su potencial antiinflamatorio. **Objetivo:** evaluar los nuevos heteroesteroides como moduladores potenciales de la inflamación en la enfermedad periodontal mediante un enfoque *in silico* empleando el *docking* molecular para identificar los posibles blancos terapéuticos. **Material y métodos:** se aplicó el diagrama PRISMA para sistematizar la información y seleccionar los blancos terapéuticos. Se realizó simulación *in silico* con AutoDock 4.2.6®, evaluando la interacción de 62 heteroesteroides con 69 proteínas clave. **Resultados:** se identificaron 18 proteínas con interacciones significativas entre 69 evaluadas. De los 69 heteroesteroides, 39 mostraron interacciones prometedoras. Se llevaron a cabo 127 acoplamientos moleculares, destacando nueve compuestos con mayor afinidad, siendo D7, D12 y D13 los más relevantes. D12 sobresale por su eficacia y baja toxicidad demostrada en estu-

ABSTRACT

Introduction: periodontal disease is a multifactorial chronic inflammation leading to destruction of the dental support system. Limitations of current therapies have prompted the search for new options. At the Botanical Garden of Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP), heteroesteroids derived from hecogenin, sarsasapogenin and diosgenin have been developed. Their anti-inflammatory potential has been evaluated by molecular docking. **Objective:** to evaluate novel heteroesteroids as potential modulators of inflammation in periodontal disease by an *in silico* approach using molecular docking to identify potential therapeutic targets. **Material and methods:** PRISMA diagram was applied to systematize the information and select therapeutic targets. *In silico* simulation was performed with AutoDock 4.2.6®, evaluating the interaction of 62 heteroesteroids with 69 key proteins. **Results:** 18 proteins were identified with significant interactions among 69 evaluated. Of the 69 heteroesteroids, 39 showed promising interactions. A total of 127 molecular couplings were performed, highlighting 9 compounds with higher affinity, with D7, D12 and D13 being the most relevant. D12 stands out for its efficacy and low toxicity demonstrated in cancer studies. **Conclusion:** heteroesteroids D7, D12, D13, AcO3Lax, 30xLax, Pseudodione,

* Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, México.

† Licenciatura en Estomatología y Especialista en Periodoncia.

§ Doctorado en Ciencias Químicas.

Recibido: 26 de marzo de 2025. Aceptado: 15 de julio de 2025.

Citar como: Hernández-León CR, Cárdenas-García M, Hernández-Linares MG, Bernès SJ. Análisis de nuevos heteroesteroides como potenciales moduladores de la inflamación en la enfermedad periodontal: un enfoque *in silico* por medio del *docking* molecular. Rev Mex Periodontol. 2024; 15 (1-3): 7-11.
<https://dx.doi.org/10.35366/121224>



dios de cáncer. **Conclusión:** los heteroesteroides D7, D12, D13, AcO3Lax, 30xLax, Pseudodiona, S5, H10 y H13 son prometedores como agentes antiinflamatorios para la enfermedad periodontal, sugiriendo estudios *in vitro* futuros.

Palabras clave: *in silico*, acoplamiento molecular, inflamación, enfermedad periodontal.

S5, H10 and H13 are promising as anti-inflammatory agents for periodontal disease, suggesting future in vitro studies.

Keywords: *in silico*, molecular docking, inflammation, periodontal disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte dental, como el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar.¹ Esta condición multifactorial es impulsada por una compleja interacción entre la microbiota oral y las respuestas inflamatorias del huésped, lo que conlleva un proceso destructivo que afecta la estabilidad dental.² A pesar de los avances en los tratamientos periodontales, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, las opciones terapéuticas actuales presentan limitaciones significativas en términos de eficacia y prevención a largo plazo.³ Estas limitaciones subrayan la necesidad de explorar y desarrollar enfoques terapéuticos innovadores.⁴

En este contexto, la investigación se ha orientado hacia el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos con propiedades antiinflamatorias que puedan modular eficazmente la respuesta inflamatoria en la enfermedad periodontal.⁵ Mediante el uso de técnicas de *docking* molecular, un enfoque *in silico* eficaz, es posible predecir y analizar las interacciones entre los heteroesteroides y las proteínas clave involucradas en las vías de señalización inflamatoria.⁶ Este tipo de análisis permite una evaluación preliminar del potencial terapéutico de los compuestos, proporcionando una base sólida para su posterior validación experimental.⁷

MATERIAL Y MÉTODOS

La primera fase del proyecto, correspondió a la revisión bibliográfica, se empleó el diagrama de flujo de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Figura 1), el cual permitió la sistematización de la información obtenida y tuvo como principal objetivo la identificación de las vías de señalización intracelular involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad periodontal y así reconocer las proteínas que participan en dicho proceso.

La segunda fase correspondió a la experimentación *in silico*; la primera etapa en esta fase se enfocó en las proteínas y ligandos (heteroesteroides), se estimaron los posibles

blancos proteicos para los tres lotes de heteroesteroides disponibles utilizando sus códigos SMILE en la plataforma bioinformática SwissTargetPrediction[®]. Se eligieron las proteínas que, de acuerdo con la revisión bibliográfica, mostraban probabilidad de interacción con los compuestos esteroideos. En la segunda etapa, se realizó la preparación del ligando y blanco molecular (proteína); con ayuda de la *Protein Data Bank* se descargaron las estructuras de las proteínas involucradas en formato pdb y con los códigos SMILE de los nuevos heteroesteroides se realizó el diseño de sus estructuras en 3D mediante el uso de los programas *USF Chimera* y *Avogadro*. En la tercera etapa se realizaron los acoplamientos moleculares utilizando el software AutoDock 4.2.6[®]; se aplicó un enfoque de acoplamiento ciego en todos los casos, lo que implica que los ligandos se acoplan en toda la superficie de las proteínas debido a la falta de conocimiento previo sobre el sitio de acción; finalmente, para el análisis de los resultados se utilizó el software *Biovia Discovery Studio 2024[®]*. En la cuarta y última etapa de la experimentación *in silico* se realizó un consenso farmacológico empleando la plataforma de Swiss ADME para identificar propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los compuestos, esto con el propósito de filtrar y seleccionar los mejores resultados (Figura 2).

RESULTADOS

En la fase revisión bibliográfica se encontraron un total de 1,422 artículos en PubMed, Scopus y Web of Science, de los cuales se eliminaron duplicados, quedando 980 artículos. Tras realizar el análisis por títulos, se filtraron 65 artículos, al realizar el análisis por lectura de los resúmenes se eliminaron 47 artículos quedando un total de 18 artículos; el último paso fue realizar una lectura a texto completo de los artículos, en la selección final se incluyeron un total de siete artículos. La revisión reveló la participación de cinco vías de señalización: Wnt, NF-κB, Mapk, Bmp, Pi3k/Akt/Mtor y 69 proteínas que participan en el proceso inflamatorio (Figura 3).

De las 69 proteínas identificadas en las vías de señalización, se encontró que 18 de ellas presentan posibilidad de ser blanco de 39 heteroesteroides, por lo tanto, se realizaron un total de 127 acoplamientos moleculares,

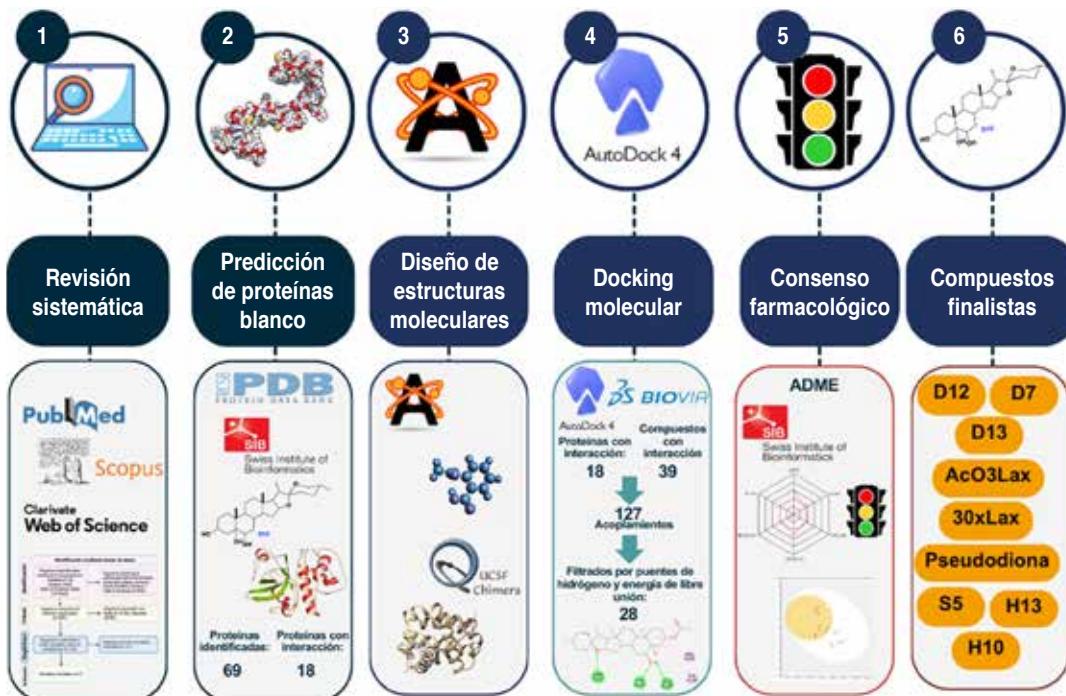
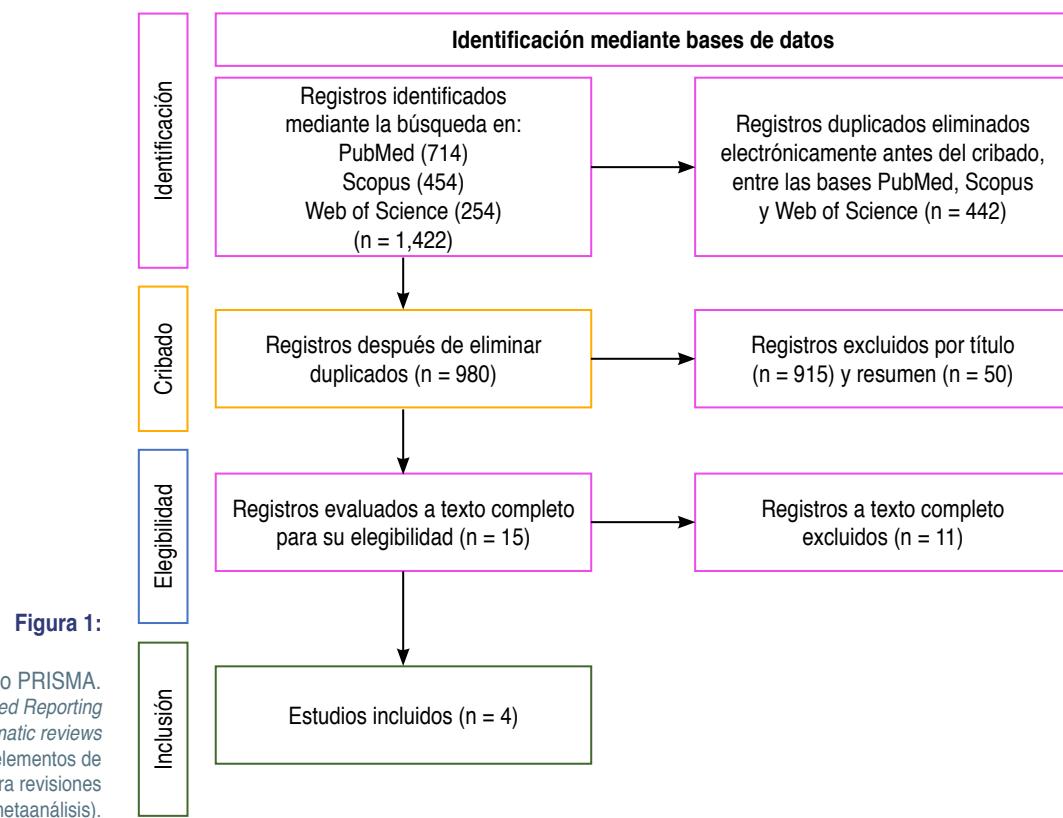


Figura 2:
Metodología del proyecto de investigación.

de los cuales fueron eliminados 14 que presentaron interacciones desfavorables y que no presentaron puentes de hidrógeno quedando para su análisis un total de 113 acoplamientos. En el análisis de resultados se eliminaron aquellos que no mostraron puentes de hidrógeno y de igual forma aquellos que mostraron interacciones desfavorables; por lo tanto, 76 acoplamientos fueron los finalistas, los 76 compuestos fueron sometidos al análisis farmacológico, de los cuales se obtuvieron los compuestos más prometedores siendo un total de nueve: D7, D12, D13, AcO3Lax, 30xLax, Pseudodiona, S5, H10 y H13 (Figura 4).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se destaca la identificación de nueve heteroesteroides con potencial antiinflamatorio a través del docking molecular; estos compuestos han demostrado interacciones prometedoras con proteínas clave involucradas en la inflamación periodontal. Es interesante notar que, en el estudio previo de Pérez,⁵ D12 también mostró buenos resultados, particularmente en modelos de cáncer, donde se evidenció su bajo efecto negativo en células normales (MCF-10a) y su capacidad inhibitoria en líneas celulares malignas (MCF-7 y MDA-MB-231). Además, D9, que en nuestro estudio no se destacó entre los mejores compuestos, fue identificado en la investigación previa como uno de los más efectivos, tanto en la simulación *in silico* como en la inducción de la expresión de caspasas en células de cáncer triple negativo. Esta diferencia sugiere que, si bien D9 tiene un fuerte potencial en modelos oncológicos, su

efectividad podría variar según el contexto patológico, como es el caso de la inflamación periodontal.

Complementando estos hallazgos, estudios realizados previamente en el Laboratorio de Fisiología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en modelos experimentales de células de músculo esquelético inflamadas con lipopolisacáridos bacterianos mostró que los heteroesteroides D7, D12 y D13 tienen un potencial significativo como moduladores de la respuesta antiinflamatoria. Estos compuestos parecen regular la vía IL6/Jak/STAT3, una vía clave en la respuesta inflamatoria y en la atrofia muscular. Lo más destacable es que estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro modelo de experimentación *in silico*, reafirmando la relevancia de D7, D12 y D13 como moduladores prometedores en diferentes contextos inflamatorios. La capacidad de estos compuestos para influir en esta vía sugiere un mecanismo adicional de acción que podría ser relevante en la inflamación periodontal. En conjunto, estos resultados subrayan la importancia de los estudios *in silico* como una herramienta valiosa para la preselección de compuestos con potencial terapéutico en diversas enfermedades; además, sugieren que algunos heteroesteroides, como D12, podrían tener aplicaciones más amplias y efectivas dependiendo del contexto patológico específico.

CONCLUSIONES

Los mejores heteroesteroides fueron D7, D12, D13, AcO3Lax, 30xLax, Pseudodiona, S5, H10 y H13, lo que

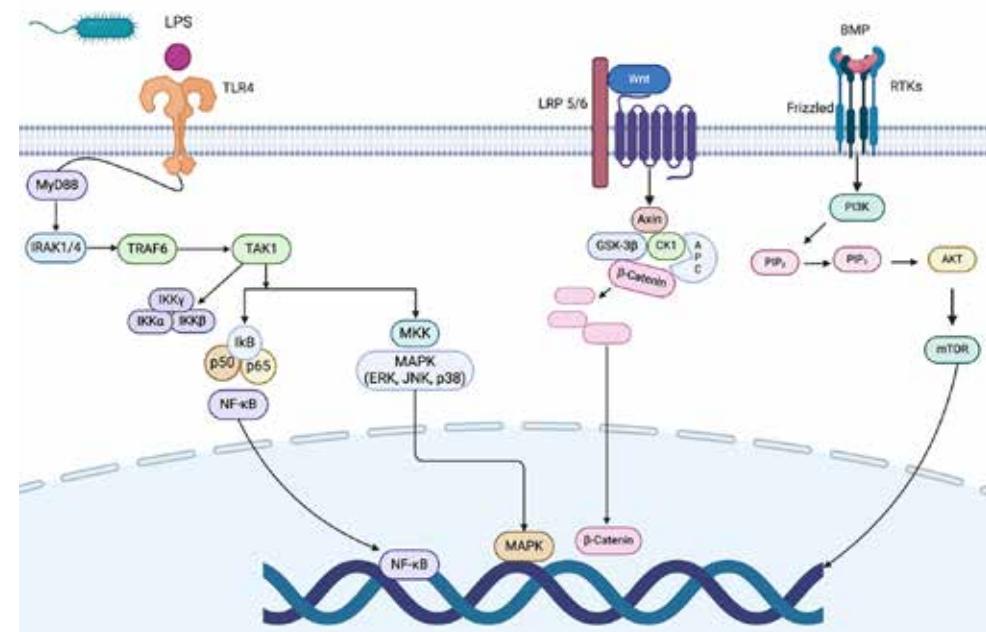
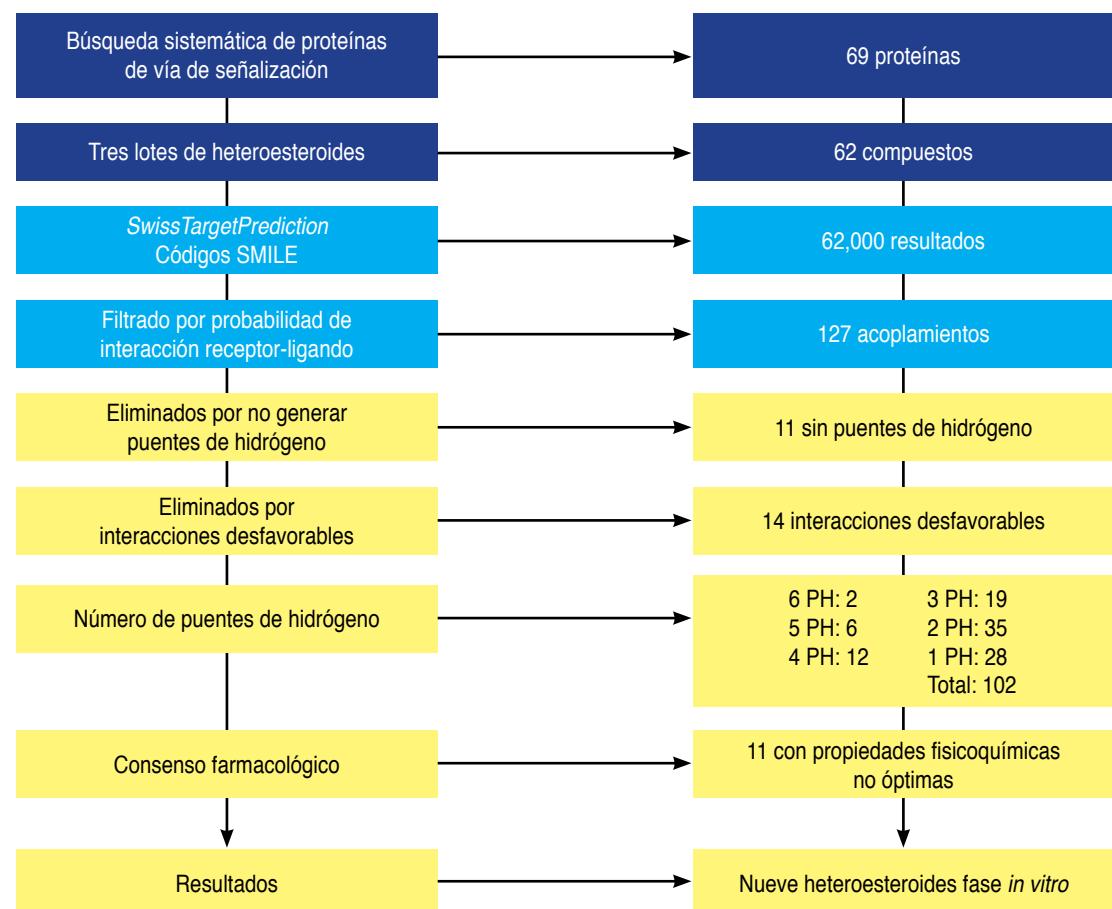


Figura 3:

Vías de señalización involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad periodontal.



los convierte como compuestos con potencial antiinflamatorio para su experimentación *in vitro*.

Esto subraya el potencial terapéutico de los nuevos heteroesterooides y la importancia de los estudios *in silico* como una herramienta efectiva para la preselección de compuestos con aplicaciones terapéuticas amplias, sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para confirmar sus mecanismos de acción específicos y evaluar su seguridad y eficacia en modelos preclínicos y clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) y a la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP).

REFERENCIAS

1. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S28-S45.

2. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S17-S27.
3. Shalaby R, Elmahdy A, Mikhail C. The effect of antipsychotic medication and the associated hyperprolactinemia as a risk factor for periodontal diseases in schizophrenic patients: a cohort retrospective study. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 786.
4. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79 (8 Suppl): 1601-1608.
5. Pérez L. Efecto anabólico de análogos de brasinoesterooides en células de músculo esquelético: una aproximación *in silico* e *in vitro*. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2022.
6. Onodera K, Satou K, Hirota H. Evaluations of molecular docking programs for virtual screening. *J Chem Inf Model*. 2007; 47 (4): 1609-1618.
7. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010; 31 (2): 455-461.

Correspondencia:

Cristian Rafael Hernández León
E-mail: hl223450032@alm.buap.mx