

Diseño y evaluación *in silico* de ligandos del receptor GLP-1 para el tratamiento de la resistencia a la insulina derivada del síndrome de ovario poliquístico

María Fernanda Delgado-Mancera¹, Kenia Domínguez-Osorio¹, Dafne Maya-Chong¹,
Alejandra Villegas-Quintanar¹, Marco Antonio Loza-Mejía²

¹Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación, Ciudad de México, México.

mariadelgado@lasallistas.org.mx,

kenia.dominguez@lasallistas.org.mx, d.mc@lasallistas.org.mx,

a.vq@lasallistas.org.mx, marcoantonio.loza@lasalle.mx

Resumen. El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un desafío médico y social que afecta a cerca del 20% de las mujeres en edad reproductiva en México, convirtiéndolo en un problema de salud pública. Se caracteriza por irregularidades menstruales, acné, vello corporal excesivo y dificultad para ovular, lo que puede ocasionar infertilidad. Las causas del SOP aún no se comprenden por completo, pero se sabe que la obesidad y la resistencia a la insulina juegan un papel crucial. El SOP genera gran impacto socioeconómico: los gastos médicos, la pérdida de productividad laboral, la disminución de la autoestima, la exclusión social e incluso la desigualdad de género son algunas de sus consecuencias. El tratamiento farmacológico del SOP incluye anticonceptivos orales, progestágenos, antiandrógenos y sensibilizadores de la insulina. Entre estos últimos, destacan los agonistas del receptor GLP-1, que han demostrado ser efectivos para mejorar la resistencia a la insulina y promover la pérdida de peso. Sin embargo, su alto costo los limita a grupos privilegiados. Ante esta situación, se propone el desarrollo de nuevas moléculas agonistas del receptor GLP-1 más accesibles. Utilizando métodos computacionales y herramientas clásicas de diseño de fármacos, se ha diseñado una molécula innovadora con alta afinidad teórica al receptor de GLP-1 y baja toxicidad *in silico*. Esta molécula podría ser la base para el desarrollo de nuevos tratamientos para el SOP y la diabetes mellitus tipo 2, con un costo más asequible y mayor impacto en la salud pública.

Palabras Clave: Síndrome de ovario poliquístico, diseño de fármacos, agonistas del receptor GLP-1.

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno hormonal común que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por una variedad de síntomas, que incluyen irregularidades menstruales, dolor pélvico, acné, vello facial y corporal excesivo, y calvicie de patrón masculino. La fisiopatología del SOP es compleja y aún no se comprende completamente. Se ha propuesto que involucra una interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales que resultan en disfunción ovárica, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina. Estos síntomas están asociados a el aumento de la síntesis de andrógenos y disminución de la de estrógenos, baja respuesta a la hormona foliculoestimulante (FSH) e incremento hacia la hormona luteini-

zante (LH) y disminución de la sensibilidad a la insulina. Esto se refleja en disfunción ovárica, hiperandrogenismo, deficiencia de estrógeno que contribuye a la irregularidad menstrual y a los problemas de fertilidad y aumento del riesgo de diabetes tipo 2 debido a la resistencia a la insulina (Stener-Victorin et al., 2024).

El porcentaje de mujeres que presentan SOP varía según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados. Sin embargo, se estima que a nivel mundial entre el 8% y el 13% de las mujeres en edad reproductiva tienen SOP. En México, las cifras estiman que la prevalencia se encuentra entre el 21% y el 22%, lo que lo convierte en al SOP en un problema de salud pública nacional y mundial. El SOP tiene un impacto socioeconómico significativo tanto para las mujeres que lo padecen como para la sociedad en general debido a las visitas al médico, pruebas, medicamentos y tratamientos. Estos costos pueden ser una carga financiera importante para las mujeres, especialmente para aquellas con bajos ingresos, y para los sistemas de salud pública, estimándose en 8,000 millones de dólares a nivel global por año (Salari et al., 2024).

Por otra parte, los síntomas del SOP, como el dolor pélvico, la fatiga y los problemas de salud mental, pueden llevar a ausencias laborales y reducción del rendimiento laboral. Asimismo, el SOP es una de las causas más comunes de infertilidad femenina, lo que puede generar angustia emocional y un impacto significativo en los planes de vida familiar. En conjunto, todo lo anterior afecta negativamente la calidad de vida de las mujeres en diversos aspectos, como su vida personal, relaciones, autoestima y bienestar emocional, contribuyendo a problemas sociales como la pobreza, la exclusión social y la desigualdad de género (Sadeghi et al., 2022).

El tratamiento del SOP involucra estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Tener una dieta que ayude a controlar el peso, la actividad física regular de al menos 30 minutos diarios y técnicas para el manejo del estrés, contribuyen a mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el SOP. El enfoque farmacológico del manejo del SOP busca abordar los diferentes síntomas y alteraciones hormonales. Dependiendo de la paciente, el tratamiento incluye el uso de anticonceptivos, progestágenos, antiandrógenos, agentes inductores de la ovulación y sensibilizadores de la insulina (Melson et al., 2023).

Entre los sensibilizadores de la insulina destacan los agonistas del del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Estos son una clase de medicamentos relativamente nuevos que actúan imitando la acción de GLP-1, que se produce en el intestino delgado y juega un papel importante en la regulación del apetito, la secreción y sensibilidad a la insulina y la motilidad gastrointestinal. Ofrecen diversos beneficios adicionales como la disminución de la secreción de andrógenos, lo que mejora la sintomatología del acné, el hirsutismo y otros síntomas del hiperandrogenismo. Pueden facilitar la pérdida de peso, reducen el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y apoyan a mejorar el perfil lipídico en mujeres con SOP. Por ello, se consideran un elemento clave a considerar en el tratamiento del SOP (Mansour et al., 2023).

Hoy en día, los fármacos de este tipo aprobados para su uso clínico, como la exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida y semaglutida, son de naturaleza peptídica y de origen biotecnológico. Esto suele incrementar los costos de producción y de venta al público, lo que supone una presión para los sistemas de salud pública y limita el uso de estos fármacos en sectores vulnerables. Por ello, en este proyecto proponemos el diseño de un potencial ligando del receptor de GLP-1 de origen sintético. Este tipo de estrategias es innovador, ya que al momento no existe ningún ligando de esta categoría de uso clínico que no sea de origen biotecnológico. Esto ya es una mejora para el tratamiento del SOP, puesto que conducirían a una disminución de costos al aumentar la oferta de tratamientos potencialmente efectivos (Mariam & Niazi, 2024).

Este proyecto se encuentra relacionado con los Objetivos de desarrollo Sostenible 3 (Salud y bienestar) y 5 (igualdad de género y empoderamiento de la mujer) debido a que falta mayor investigación en los padecimientos que afectan a la salud reproductiva de las mujeres, resultando en una falta de oferta de tratamientos efectivos. El desarrollo de un tratamiento más efectivo y accesible podría mejorar la calidad de vida de las mujeres con SOP y aumentar el acceso a la atención médica. De igual manera, se pretende despertar el interés de la comunidad científica para realizar más investigaciones alrededor de la salud reproductiva de la mujer, impulsando la innovación en dicho campo.

2 Objetivo

Diseñar y evaluar por métodos computacionales (como el acoplamiento molecular y la quimiinformática) un nuevo agonista del receptor GLP-1 de origen sintético que pueda ser utilizado para el manejo del SOP.

3 Propuesta teórico-metodológica

Construcción del set de entrenamiento. Se diseñaron y construyeron 30 ligandos para un conjunto de entrenamiento utilizando como estructura base el danuglipron, cuya estructura se muestra en la Figura 1, la cual se sabe presenta afinidad en el rango de nanomolar hacia el receptor GLP-1 (Griffith et al., 2022). Se emplearon distintas aproximaciones de modificación de ligandos aplicadas en la Química farmacéutica tales como como aproximación disyuntiva, conjuntiva y analógica. Todos los ligandos fueron dibujados en ChemSketch versión 2021.1.0 (ACD Labs, Ontario, Canadá) y optimizados mediante la mecánica molecular con el campo de fuerzas MMFF. Posteriormente, estos compuestos se exportaron al programa Molegro Virtual Docker (CLC, Aarhus, Dinamarca) en formato *.mol (Thomsen & Christensen, 2006).

Estudios de acoplamiento molecular. Se realizó la evaluación teórica de la afinidad por acoplamiento molecular utilizando las estructuras cristalinas del receptor de GLP-1, identificado con el código 7S15 en el Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb). Los estudios de acoplamiento se llevaron a cabo mediante el software Molegro Virtual Docker, siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante y descrito en estudios previos sobre la afinidad teórica de fármacos (Loza-Mejía and Salazar, 2015; Vivar-Sierra et al., 2021). Durante este proceso, se eliminaron las moléculas de disolvente, los ligandos y los co-cristalizadores, y se limitó la búsqueda al Ligand Binding Domain (LBD) dentro de una esfera de 15 Å. Se utilizó un algoritmo genético con 5000 iteraciones y 25 ejecuciones para cada ligando. El *MolDockscore* se empleó como criterio para evaluar la afinidad teórica, donde valores más negativos indican una mayor afinidad del ligando por la proteína. Se eligieron las poses y moléculas con mejor afinidad para el análisis posterior.

Análisis quimiinformático. Además, se llevó a cabo la determinación teórica del perfil ADME/Tox mediante el portal ADMETLab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>), utilizando el código SMILES de cada ligando para evaluar su perfil farmacocinético (Cheng et al., 2012).

Selección de los candidatos más prometedores. El criterio de selección se basó en que la molécula diseñada tuviese mejor afinidad teórica y mejor perfil ADME/Tox que el danuglipron. Estas propiedades también fueron estimadas usando las herramientas quimiinformáticas y de acoplamiento molecular descritas y sus valores se ilustran en la sección de Discusión de Resultados.

4 Discusión de resultados

Como se mencionó previamente, los agonistas del GLP-1 aumentan la liberación de insulina del páncreas, ayudando a que el cuerpo use la glucosa de manera más efectiva y causando algunos otros efectos que mejoran la sintomatología del SOP. Sin embargo, los tratamientos actualmente disponibles son costosos y poco accesibles para la población en general, en parte debido a su origen biotecnológico. Es por ello, que se propuso la modificación de un ligando de origen sintético que potencialmente tenga un buen perfil farmacodinámico, farmacocinético y toxicológico, que lo convierta en candidato para estudios futuros.

Tomando como punto de partida la molécula 1, se observó que la principal fuente de toxicidad es la fracción molecular del grupo *m*-flurobenzonitrilo. Este grupo, interactúa con un residuo de Trp 33, clave para la activación del receptor de GLP-1 (GLP-1R). El reemplazo de estos grupos por grupos metoxi y un grupo carbamoilmetileno condujo a la molécula mostrada en la Figura 2, manteniendo la interacción con el residuo clave Trp 33. Los resultados que comparan la evaluación *in silico* de ambos compuestos se ilustra en la Figura 3. Las modificaciones propuestas conducen a un aumento en la afinidad hacia GLP-1R, mayor biodisponibilidad, menor unión a proteínas plasmáticas y disminuyen la potencial cardiotoxicidad y mutagenicidad comparado con el danuglipron. Mantiene la permeabilidad hacia barrera hematoencefálica, por lo que mantendría los efectos sobre la modulación del apetito. Todos estos puntos reflejan una clara mejora en el potencial farmacológico. Un resumen de las modificaciones realizadas y su efecto sobre el perfil farmacológico *in silico*, se muestra en la Figura 4.

Reconocemos que la molécula diseñada aún presenta como puntos de mejora la hepatotoxicidad y carcinogenicidad, la cual se halló está relacionada con el sistema de bencimidazol. Sin embargo, intentos por reemplazar este sistema por otros grupos heterocíclicos condujeron a una disminución considerable de la afinidad (debido a la pérdida de la interacción clave con la Arg 380) o de la biodisponibilidad o aumento del riesgo toxicológico, por lo que aún restaría seguir estudiando potenciales grupos que permitieran mejorar el perfil toxicológico, sin sacrificar las mejoras logradas desde el punto de vista farmacodinámico y farmacocinético.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Se diseñó un potencial ligando que actúa sobre el receptor GLP-1 para el tratamiento de resistencia a la insulina derivada por SOP. Este ligando fue evaluado mediante acoplamiento molecular y herramientas quimioinformáticas mostrando un perfil de seguridad y eficacia superior al de moléculas de referencia. Al ser un compuesto de origen no biotecnológico, potencialmente tendrá menores costos de producción por lo que supone un punto de partida atractivo para el desarrollo de nuevos tratamientos para el SOP.

4 Agradecimientos

Agradecimientos en primer lugar a nuestro maestro y líder, el profesor Marco Antonio Loza Mejía, quien fue la pieza clave para poder realizar este proyecto de investigación aunado a que fue la persona que nos brindó la seguridad y el aliento para participar en este prestigioso curso que apoya a la divulgación de la ciencia. Asimismo, queremos agradecer enormemente a nuestros padres, que sin su apoyo incondicional, amor y compromiso, el cursar esta licenciatura y alcanzar nuestros sueños, no hubiera sido posible.

Finalmente, queremos agradecerlos a nosotras, porque sin nuestro esfuerzo, empeño y el cariño en común que existe por nuestra carrera, nada de esto hubiera sido posible.

Gracias.

5 Referencias

Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., ... Tang, Y. (2012). admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11), 3099–3105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>

Griffith, D. A., Edmonds, D. J., Fortin, J.-P., Kalgutkar, A. S., Kuzmiski, J. B., Loria, P. M., et al. (2022). A Small-Molecule Oral Agonist of the Human Glucagon-like Peptide-1 Receptor. *J. Med. Chem.* 65, 8208–8226. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01856

Loza-Mejía, M. A., & Salazar, J. R. (2015). Sterols and triterpenoids as potential anti-inflammatories: Molecular docking studies for binding to some enzymes involved in inflammatory pathways. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 62, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2015.08.010>

Mansour, A., Mirahmad, M., Mohajeri-Tehrani, M. R., Jamalizadeh, M., Hosseinimousa, S., Rashidi, F., ... Sajjadi-Jazi, S. M. (2023). Risk factors for insulin resistance related to polycystic ovarian syndrome in Iranian population. *Scientific Reports*, 13(1), 10269. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37513-2>

Mariam, Z., & Niazi, S. K. (2024). Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 7(1), e462. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/edm.2.462>

Melson, E., Davitadze, M., Malhotra, K., Mousa, A., Teede, H., Boivin, J., ... Kempegowda, P. (2023). A systematic review of models of care for polycystic ovary syndrome highlights the gap in the literature, especially in developing countries. *Frontiers in Endocrinology*, 14. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1217468>

Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., ... Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>

Salari, N., Nankali, A., Ghanbari, A., Jafarpour, S., Ghasemi, H., Dokaneheifard, S., et al. (2024). Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 310, 1303–1314. doi: 10.1007/s00404-024-07607-x

Stener-Victorin, E., Teede, H., Norman, R. J., Legro, R., Goodarzi, M. O., Dokras, A., ... Piltonen, T. T. (2024). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 10(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00511-3>

Thomsen, R., & Christensen, M. H. (2006). MolDock: A new technique for high-accuracy molecular docking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11), 3315–3321. <https://doi.org/10.1021/jm051197e>

Vivar-Sierra, A., Araiza-Macías, M. J., Hernández-Contreras, J. P., Vergara-Castañeda, A., Ramírez-Vélez, G., Pinto-Almazán, R., et al. (2021). In Silico Study of Polyunsaturated Fatty Acids as Potential SARS-CoV-2 Spike Protein Closed Conformation Stabilizers: Epidemiological and Computational Approaches. *Molecules* 26, 711. doi: 10.3390/molecules26030711.

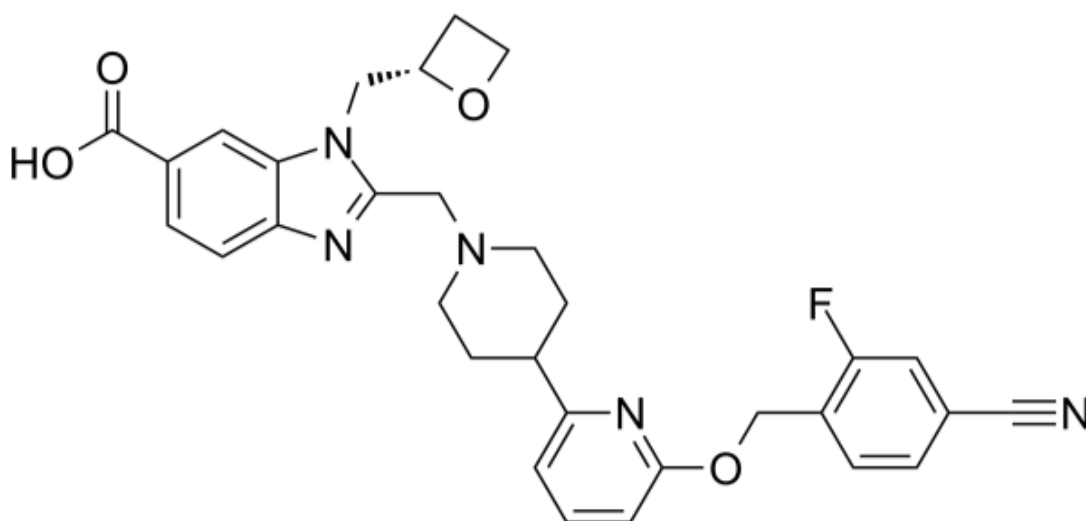


Figura 1. Molécula base del proyecto (danuglipron)

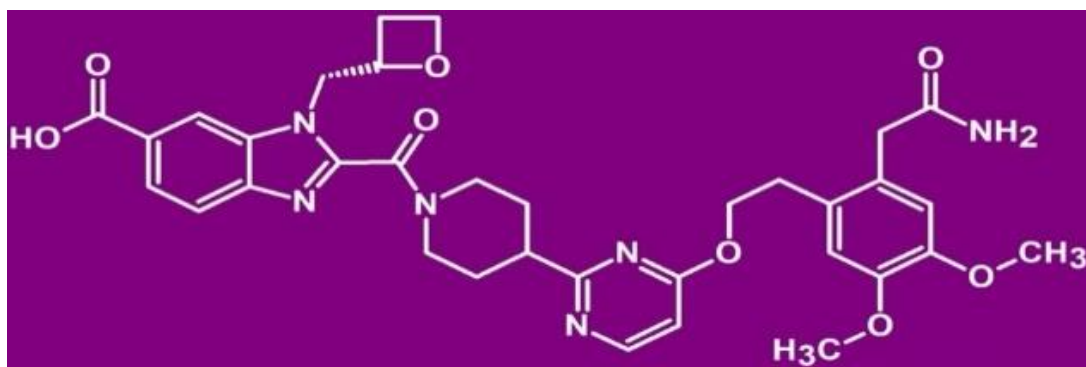


Figura 2. Estructura de la molécula planteada

| Molécula de referencia | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------|--------|--------------|-------|----------------|----------------|-------|-----------|-------------------------|----------------|----------------|------------------|
| Docking score | Perfil ADME | | | | | | | | Evaluación toxicológica | | | |
| | Absorción | | Distribución | | | Metabolismo | | Excreción | | Inhibidor hERG | h-HT | Prueba de AMES |
| -141.25 | Sustrato P-gp | F30% | PPB | Vd | Sustrato | Inhibidor | CI | BBB | Inhibidor hERG | h-HT | Prueba de AMES | Carcinogenicidad |
| | Red | Red | Red | Green | CYP1A2, CYP3A4 | CYP2C9, CYP2D6 | Green | Green | Red | Red | Green | Yellow |
| Molécula modificada | | | | | | | | | | | | |
| Docking score | Perfil ADME | | | | | | | | Evaluación toxicológica | | | |
| | Absorción | | Distribución | | | Metabolismo | | Excreción | | Inhibidor hERG | h-HT | Prueba de AMES |
| -153.378 | Sustrato P-gp | F30% | PPB | Vd | Sustrato | Inhibidor | CI | BBB | Inhibidor hERG | h-HT | Prueba de AMES | Carcinogenicidad |
| | Red | Yellow | Green | Green | Green | Green | Red | Green | Green | Red | Green | Red |

Figura 3. Resultados Perfil ADME y Evaluación toxicológica de ambas moléculas. Valores más negativos de Docking score indican mayor afinidad. El código de colores se tomó de la página de ADMETLab 2.0 que señala: verde – valores favorables, amarillos- puntos de alerta, pero aceptables, rojo – puntos críticos o de riesgo.

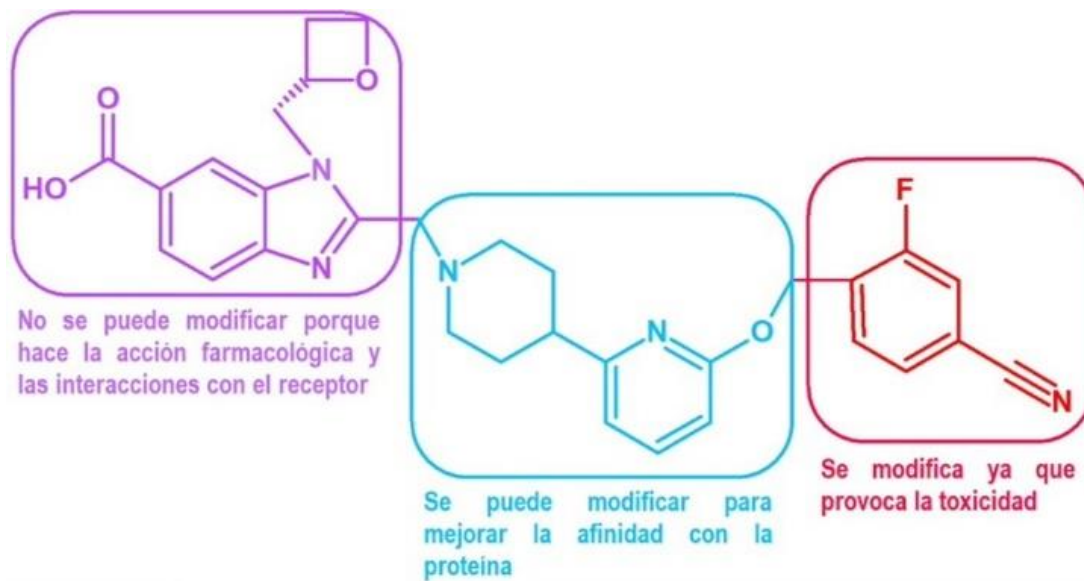


Figura 4. Modificaciones sobre la estructura del Danuglipron que condujeron a la molécula optimizada.