



Análisis *in-silico* de las interacciones proteína-ligando de treinta cannabinoides análogos del receptor CBN II

In-silico analysis of protein-ligand interactions of 30 cannabinoid analogs of the CB₂ receptor

Daniela Navarro Acosta¹ , Waldo León Sotomayor¹ , Maicol Ahumado Monterrosa² ,
Ricardo Vivas Reyes¹ 

¹ Grupo de Investigación Química Cuántica y Teórica, Facultad de Ciencias Exactas Naturales, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Grupo de Investigación Productos Naturales, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los cannabinoides son derivados de la planta de cannabis, y han captado la atención por sus efectos terapéuticos demostrados como antiinflamatorios, analgésicos, antieméticos y antitumorales. Su potencial radica en su interacción con los receptores endocannabinoides CB₁ y CB₂, confirmada por estudios *in vitro* e *in vivo*. Por ello, resulta interesante estudiar dicha interacción proteína-ligando mediante técnicas de acoplamiento molecular. Estos permiten describir las zonas de los cannabinoides responsables de su actividad biológica, posibilitando que estos compuestos den respuesta a patologías relacionadas con el sistema inmune.

Objetivo: estudiar las interacciones proteína-ligando de 30 cannabinoides análogos del receptor CBN II.

Métodos: el grupo de moléculas estudiadas en esta investigación incluyó cannabinoides endógenos, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos, con 30 análogos extraídos de PubChem. Se seleccionó la estructura 3D del receptor CB₂ de Protein Data Bank con código 5ZTY. Se optimizó el receptor y ligandos para el acoplamiento molecular, validado con un RMSD de 1.76.

Resultados: los ligandos SR141716, AM251 y JZL184 mostraron mejor afinidad por CB₂. La fenilalanina fue el aminoácido más presente en la unión, con interacciones alquil y pi-alquil, sugiriendo la importancia de anillos aromáticos. Esto concuerda con otros estudios que indican que los grupos cetona en posición 3 del indol y grupos hidroxilo/metoxilo en posición 6 influyen en la afinidad de unión a CB₂ mediante donación de hidrógeno al carbonilo del ligando.

Conclusión: los análogos SR141716, AM251 y JZL184, relacionados con el THC y el CBD, se perfilan como moléculas prometedoras para evaluación experimental debido a su alta afinidad por el receptor CB₂. Estos compuestos podrían presentar efectos beneficiosos mediados por CB₂ en el tratamiento del dolor, inflamación, cáncer y trastornos inmunológicos.

Para citaciones: Navarro Acosta, D., León Sotomayor, W., Ahumado Monterrosa, M., & Vivas Reyes, R. (2023). Análisis *in-silico* de las interacciones proteína-ligando de treinta cannabinoides análogos del receptor CBN II. *Revista Ciencias Biomédicas*, 12(4), 183-191. <https://doi.org/10.32997/rcb-2023-4654>

Recibido: 8 de junio de 2023

Aprobado: 16 de septiembre de 2023

Autor de correspondencia:

Ricardo Vivas-Reyes

vivasr@unicartagena.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de

Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2023. Navarro Acosta, D., León Sotomayor, W., Ahumado Monterrosa, M., & Vivas Reyes, R. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Palabras Clave: Cannabinoides; Acoplamiento Molecular; CB₂; Cáncer.

ABSTRACT

Introduction: cannabinoids are derivatives of the cannabis plant and have garnered attention for their demonstrated therapeutic effects such as anti-inflammatory, analgesic, antiemetic, and antitumor properties. Their potential lies in their interaction with endocannabinoid receptors CB₁ and CB₂, confirmed by in vitro and in vivo studies. Therefore, it is interesting to study this protein-ligand interaction using molecular docking techniques. These techniques help describe the regions of cannabinoids responsible for their biological activity, allowing these compounds to address pathologies related to the immune system.

Objective: to study the protein-ligand interactions of 30 cannabinoid analogs of the CB₂ receptor.

Methods: the group of molecules studied in this research included endogenous cannabinoids, phytocannabinoids, and synthetic cannabinoids, with 30 analogs extracted from PubChem. The 3D structure of the CB₂ receptor selected was from the Protein Data Bank, code 5ZTY. The receptor and ligands were optimized for molecular docking, validated with an RMSD of 1.76.

Results: the ligands SR₁₄₁₇₁₆, AM₂₅₁, and JZL₁₈₄ showed the best affinity for CB₂. Phenylalanine was the most present amino acid in the binding, with alkyl and pi-alkyl interactions, suggesting the importance of aromatic rings. This is consistent with other studies indicating that ketone groups at position 3 of the indole and hydroxyl/methoxyl groups at position 6 influence the binding affinity to CB₂ by hydrogen donation to the ligand's carbonyl group.

Conclusions: the analogs SR₁₄₁₇₁₆, AM₂₅₁, and JZL₁₈₄, related to THC and CBD, emerge as promising molecules for experimental evaluation due to their high affinity for the CB₂ receptor. These compounds could present beneficial effects mediated by CB₂ in the treatment of pain, inflammation, cancer, and immunological disorders.

Keywords: Cannabinoides; Molecular Docking; CB₂; Cancer.

INTRODUCCIÓN

La *Cannabis sativa* L. es una planta perteneciente al reino Plantae, caracterizada taxonómicamente por su pertenencia al subreino Traqueobionta y a la superdivisión Spermatophyta. Se clasifica dentro de la división Magnoliophyta y la clase Magnoliopsida (dicotiledóneas), con una subclase Hamamelidae y un orden Urticales, siendo además una planta vascular (1). Esta planta ha sido cultivada desde tiempos ancestrales en diversos lugares gracias a su capacidad adaptativa a climas cálidos, se caracteriza por ser una especie bastante variable con diversas subespecies, de las más conocidas el *Cannabis Sativa*, del que usualmente se obtienen fibras del cáñamo y la *Cannabis Indica*, de la que se obtienen principios químicos (Cannabinoides) de uso medicinal y también como droga psicotrópica (2, 3).

Los cannabinoides, conocidos por ser los metabolitos secundarios de la planta de cannabis han sido estigmatizados por su uso como droga recreativa, lo cual está relacionado con algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos no específicos (4). A pesar de esto, fue gracias al consumo de cannabis "marihuana" fue que se descubrió un nuevo sistema presente en los seres humanos, El sistema endocannabinoide (SEC), hoy en día reconocido por su papel crucial en una variedad de procesos fisiológicos, abarca desde el metabolismo y la regulación de la inflamación hasta la transmisión de señales nerviosas, la diferenciación celular y la secreción, entre otros. Estos procesos son fundamentales para el funcionamiento adecuado del organismo y suelen alterarse en presencia de enfermedades. Por esta razón, el sistema endocannabinoide se ha convertido en un área de gran interés, dado que constituye una diana para el diseño de nuevos fármacos (5).

Entre los cannabinoides más estudiados están el delta 9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol

(CBD), el cannabinal (CBN), entre otros. Los cuales destacan en los estudios donde se aborda su capacidad antitumoral. Esta propiedad se debe a la capacidad que tienen estas moléculas de ser selectivas a los receptores CB₁ y CB₂ que se encuentran en las células tumorales, activándolos y causando así que en su interior se disparen una cadena de procesos que la llevan a un suicidio casi que, programado, esto puntualmente hablando se conoce como apoptosis (6). Algunas investigaciones recientes muestran que el THC activa la apoptosis en las células tumorales a través de una compleja ruta de señalización que conduce a la estimulación de otro proceso celular conocido como autofagia, literalmente autodigestión (7).

Se dice además que los cannabinoides tienen la capacidad de aportar al bloqueo del crecimiento tumoral, esto con la inhibición del angiogénesis tumoral, lo cual consiste en hacer que el tumor logre modificar los vasos sanguíneos de forma que pueda obtener más fácilmente los nutrientes y el oxígeno que necesita para poder crecer (8). Entonces es claro que, si un tumor no realiza la angiogénesis, no crece. Adicionalmente se ha encontrado que los cannabinoides también refrenan la capacidad de las células tumorales para salir e irrumpir a otros tejidos (9).

Ahora si bien es cierto que el sistema endocannabinoide está compuesto por dos receptores endógenos, el receptor CB₁ y el receptor CB₂, dado que el CB₂ se encuentran en las células del sistema inmunológico y en sus estructuras asociadas, y es el Cáncer un problema inmunológico, se consideró pertinente centrar nuestro estudio en describir cómo los cannabinoides interactúan con el receptor CB₂, dado que cuando esto sucede, se estimula la respuesta antitumoral y antiinflamatoria. En este trabajo se hizo uso de algunas herramientas computacionales tal como lo es el acoplamiento molecular para generar dilucidar los tipos de interacción y los residuos de interacción

involucrados en el complejo proteína-ligando, lo que sugiere el uso de nuevas moléculas prometedoras como posibles agentes terapéuticos, particularmente antitumorales (10).

MÉTODOS

Búsqueda y preparación de los ligandos y el receptor

La metodología utilizada se tomó con base en el estudio realizado por Alviz-Amador y colaboradores (11); en donde la estructura cristalográfica representativa del receptor cannabinoide II (números de acceso: 5ZTY, resolución de 2,8 Å fue seleccionada, la cual fue obtenida del Protein Data Bank (PDB) (12). Además, la proteína en formato PDB obtenidas se prepararon mediante la adición de átomos de hidrógeno, la eliminación de ligandos asociados, la eliminación de moléculas de disolvente (agua), y la asignación de cargas parciales utilizando los paquetes de software UCSF Chimera versión 1.13 (13). A continuación, se llevó a cabo la minimización de las estructuras utilizando el campo de fuerza YASARA (14). La serie de ligandos se tomó de un estudio previo de relación cuantitativa estructura-actividad (3D-QSAR) (9). A partir de las moléculas seleccionadas se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubChem, de la que se obtuvieron los archivos en el formato. pdbqt para el acoplamiento molecular.

Molecular docking

Se usó Autodock Tools 1.5.6 (15) para los cálculos de docking, se dejaron sólo los hidrógenos polares para el receptor y se agregaron cargas de Kollman, a los ligandos se le añadieron cargas de Gasteiger, se utilizó un grid en cuadrícula **X:44, Y:44 y Z:44** con un espaciado de 0.375 alrededor del ligando nativo de referencia O9JU120, co-cristalizado con nuestra diana en el sitio de activo. Se generaron 100 orientaciones de enlace para cada una de las 30 estructuras. Los demás parámetros fueron dejados por defecto.

Validación

Se validaron los acoplamientos a través del cálculo del RMSD en la que se generaron 200 poses con el ligando nativo cuyo valor para la pose mejor evaluada fue 1.76 Å. La selección de la mejor pose se hizo teniendo en cuenta los valores de energía de interacción.

RESULTADOS

Al evaluarse los 30 análogos cannabinoides con el receptor CB₂, al menos el 75% de ellos mostró una excelente afinidad de unión con valores de energías de unión superiores a -9.1 Kcal/mol (ver Tabla 1). Los análogos SR141716, AM251 y JZL184 presentaron la mejor afinidad en el análisis de acoplamiento molecular, con valores de energía de -11.87, -12.42 y -12.64 Kcal/mol respectivamente (Figura 1). Las interacciones de tipo π - σ y π - π Stacked, donde los grupos aromáticos se alinean de forma paralela, fueron comunes en el acoplamiento, especialmente con fenilalanina (F) y triptófano (W) de la proteína. Aunque menos frecuentes, también se observaron interacciones de puente de hidrógeno y enlace C-H.

Otros residuos importantes para la unión del ligando JZL184, para los cuales hay poca información, incluyen: I110, V113, M265, W258, C288, T114, W194, L191, y F183. Isoleucina y treonina forman puentes de hidrógeno con el oxígeno del grupo hidroxilo y el grupo nitrilo del ligando, lo cual fue reportado anteriormente por Spinosa (16). El estudio de Alviz-Amador y colaboradores (11) concuerda con estos resultados, destacando la prevalencia de las interacciones mencionadas y la importancia de las zonas aromáticas y grupos funcionales (aminos, hidroxilos, halógenos y carbonilos) de los ligandos para la formación de diversos tipos de enlaces.

El ligando JWH-015 no solo mostró mayores interacciones ligando-proteína, sino que también presentó interacciones de tipo π -catión con el

residuo de histidina 95 (Figura 2). Los grupos cetona en la posición 3 del anillo indol y los grupos hidroxilo o metoxilo en la posición 6 del mismo anillo fueron cruciales para la afinidad de unión, facilitando la interacción efectiva con el receptor a

través de la donación de un átomo de hidrógeno al carbonilo del ligando. Además, los grupos voluminosos en la posición 1 del anillo del indol y otros grupos sustituyentes también contribuyeron significativamente a la afinidad de unión.

Tabla 1. Resultados del acoplamiento molecular para los 30 análogos cannabinoides con el receptor CB2

Ligandos (CB2)	Energía de Enlace [kcal/ mol]	Tipo de interacción ^(a)	Residuo de interacción
NATIVO 4G	-11.33	$\pi\pi S$, A, πA , vdW, CH bond, ConvHB	F106, I110, K109, H95, F183, K278, F281, A282, I27, L182, Y25, P184, F94.
5C	-7.99	A, πA , vdW, ConvHB	L182, F281, K278, Y25, I27, H95, F94, S90, K109, F106, I110, V113, F87.
AM251	-7.61	A, πA , vdW, ConvHB	I27, P184, V113, I110, F183, W194, Y190, Y25, H95.
	-12.42	$\pi\pi S$, A, πA , $\pi\sigma$, vdW, $\pi\pi TS$	V113, F87, F117, I110, F106, F183, V261, T114, W194, L262, W258, C288, L191, Y190, M265.
CBG			
	-9.13	$\pi\pi S$, A, πA , $\pi\sigma$, vdW, $\pi\pi TS$, ConvHB, πDHB	W194, P168, L169, Y166, Y190, L107, I186, T114, I110, F183, W258, C288.
CBC			
	-9.71	$\pi\pi S$, A, πA , vdW, ConvHB	I110, K109, V113, F106, F91, S90, F87, H95, A282, F94, L182, P184, F281, F183.
CBD CP 5594			
	-9.16	A, πA , vdW, ConvHB, $\pi\sigma$	A282, H95, F87, F91, F94, F106, L182, P184, F183, I110.
	-9.02	$\pi\pi TS$, A, πA , vdW, ConvHB	L182, H95, I110, S90, F87, F183, C288, S285, V113, W194, F117, V261, F281.
DEXANABIDIOL	-10.99	$\pi\pi S$, A, πA , $\pi\sigma$, vdW, CH Bond, ConvHB	V113, I110, F87, F106, S90, P184, L182, Y25, H95, A282, F281, F94, F91, F183.
ACEA	-8.24	A, πA , vdW	I27, K278, F281, A282, F183, F91, F87, I110, F106, K109, V113, H95, S90, L182.
DIEZ	-9.18	$\pi\pi TS$, πC^+ , πLP , CH Bond, A, πA	F106, K109, I110, F94, P184, A282, I27, L182, H95, F183, V113, F91, S90, F87.
HU-210	-10.83	vdW, ConvHB, CH Bond, A, πA	L182, F183, P184, K109, F106, V113, F94, F91, A282, H95, F281, Y25.
HU-331	-10.71	vdW, ConvHB, A, πA , πC^+ , $\pi\sigma$, $\pi\pi TS$	H95, I27, K278, A282, F281, F106, L182, P184, F183, F94, I110.
JWH-015	-10.44	vdW, A, πA , πC^+ , $\pi\pi TS$, $\pi\pi S$, Amide - $\pi\pi S$	P184, F94, L182, K278, A282, I27, H95, F87, F91.
JWH-133	-11.04	vdW, $\pi\pi S$, A, πA ,	K278, Y25, H95, F183, L182, A282, F94, F91, F281, I110, F106, K109.
JZL_184	-12.64	vdW, A, πA , $\pi\pi TS$, $\pi\pi S$, ConvHB, CH Bond	I110, V113, M265, W258, C288, T114, W194, L191, F183.
LEVONANTRADOL	-10.87	vdW, A, πA , $\pi\pi TS$, ConvHB,	F94, F106, P1184, L182, F281, F183, F117, V113, W194.
LV50	-9.57	vdW, A, πA , $\pi\pi TS$, ConvHB,	K278, I27, A282, I110, F106, P184, H95, F183, V113, F87.
MET-AEA	-8.21	vdW, A, πA , CH Bond, ConvHB,	I27, Y25, K278, I110, F106, S90, V113, F91, F94, H95, F87, F281, K109.
MINF	-9.36	vdW, A, πA , UDD, ConvHB	I27, K278, Y25, E181, L182, K109, I110, F106, H95, P184, P94.
MORIN	-8.55	vdW, ConvHB, CH Bond, πC^+ , $\pi\pi TS$, πA	K278, A282, F183, L182, P184, S90, F87, H95.
NABILONE	-10.99	vdW, UAA, CH Bond, A, πA	L182, F281, A282, H95, F91, I110, V113, K109, F94, N93, F106, P184.
PF-3845	-10.70	vdW, CH Bond, Halogen (Fluorine), A, πA , πLP , $\pi\pi S$, $\pi\pi TS$, A, πA	I110, W194, V113, F94, Y25, K278, I27, E181, L182.
QUERCETIN	-8.58	vdW, ConvHB, πC^+ , $\pi\pi S$, $\pi\pi TS$, πA	K278, A282, L182, S90, F87, H95, F94.
SR141716	-11.87	vdW, $\pi\pi S$, $\pi\sigma$, $\pi\pi TS$, A, πA	V113, F87, F117, I110, F106, F183, L191, Y190, C288, V261, W194, T114, L262, W258, M265.
THCV ^(b)	-9.20	vdW, ConvHB, πC^+ , C-H Bond, $\pi\pi S$, A, πA	K109, F106, F94, L182, A282, K278, F183, F281, F87, F91, H95.
THC	-10.71	vdW, ConvHB, C-H Bond, $\pi\pi S$, A, πA	L182, P184, I27, K278, F91, H95, F281, F183, F94, F106, K109.
URB597	-11.37	vdW, ConvHB, πC^+ , $\pi\sigma$, $\pi\pi S$, $\pi\pi TS$, A, πA	K278, L182, H95, F106, S90, F94, N93, D101, K109.
3 A	-7.68	vdW, ConvHB, πC^+ , $\pi\sigma$, C-H Bond, UAA, $\pi\pi S$, $\pi\pi TS$, πA	A282, L182, P184, H95, P183, F94, F87, F91, S90.
CBN	-9.13	vdW, ConvHB, πC^+ , $\pi\pi S$, A, πA	K109, D101, N93, F94, S90, F106, H95, L182, K278.
WINS22	-11.72	vdW, πC^+ , $\pi\sigma$, C-H Bond, $\pi\pi TS$, πA	K278, I27, F281, A282, H95, V113, F87, S90, L109, F106, F94, P184, F91.

[a] Abreviaturas para el tipo de interacción: UDD= Unfavorable Donor-Donor, A= Alkyl, πA = π -Alkyl, ConvHB= Conventional H-Bond, $\pi\sigma$ = π - σ Bond, $\pi\pi TS$ = π - π T-Shaped, πS = π -Sulfur, πDHB = π -Donor Hydrogen Bond [b] THCV= TETRAHIDROCANABIVARINA

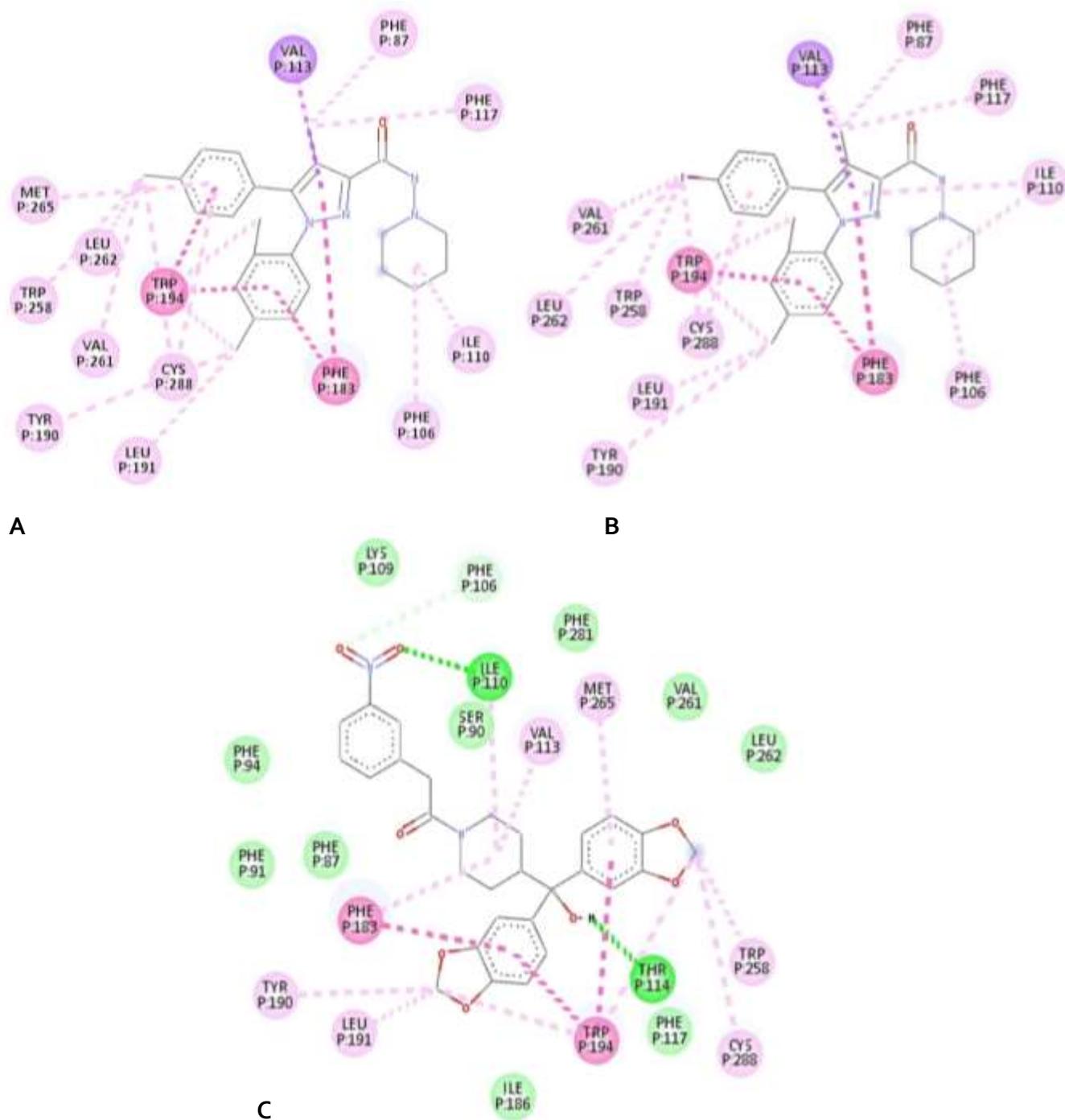


Figura 1. Principales interacciones de los análogos de cannabinoides de mejor energía contra el receptor CB₂. A. Receptor CB₂ y SR141716. B. Receptor CB₂ y AM251. C. Receptor CB₂ y JZL184.

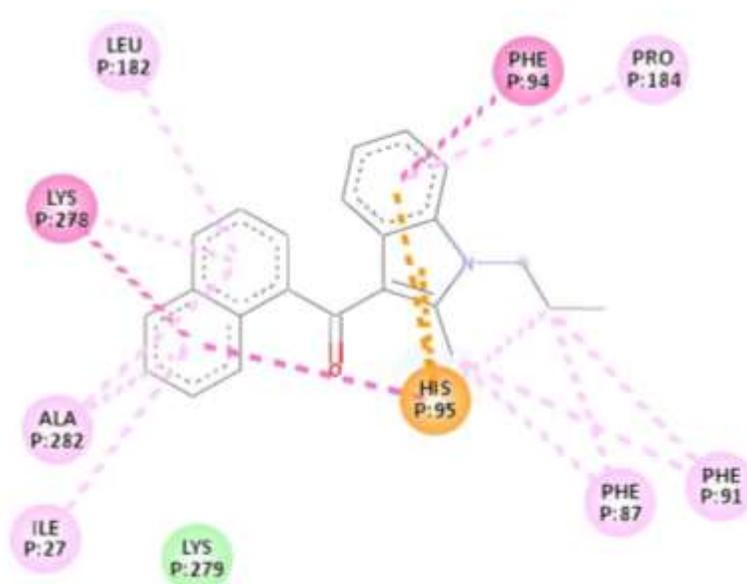


Figura 2. Interacciones ligando JWH-015 contra receptor CB2

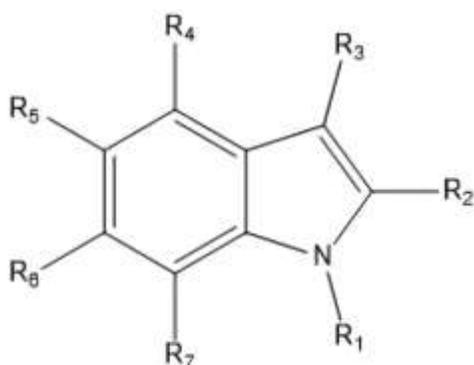


Figure. 3. Estructura común de los cannabinoides sintéticos (Anillo indol)

DISCUSIÓN

La afinidad de estos análogos cannabinoides con el receptor CB₂ regula respuestas fisiológicas en condiciones normales y patológicas. Por ejemplo, JWH133 y sus análogos activan selectivamente los receptores CB₂, siendo de interés clínico por su potencial para evitar efectos psicoactivos y promover beneficios en enfermedades neurológicas como Alzheimer, Huntington y Parkinson, donde los receptores CB₂ pueden tener un papel neuroprotector (18, 19, 20).

Estructuralmente, los receptores CB₂ son receptores de siete hélices transmembrana de la

familia GPCR (21). Al activarse, inhiben la adenilato ciclasa y la ruta del AMPc/PKA, estimulan la cascada MAPK (específicamente ERK 1/2 y p38) (22, 23), y activan la ruta de la PI3K/Akt y mTOR (24). Esta activación puede inducir apoptosis en células tumorales mediante la síntesis de ceramida (25).

Los receptores CB₂ se asocian con la proliferación en células microgliales y neuronales, sugiriendo un estado proliferativo y no diferenciado (26), aunque también pueden inducir apoptosis en células tumorales (27). Esta dualidad podría promover la supervivencia celular sana y la apoptosis en células tumorales.

En conclusión, de los treinta análogos cannabinoides, los ligandos SR141716, AM251, Y JZL184 presentaron mejor afinidad en el análisis de acoplamiento molecular, las interacciones para estos ligandos con el receptor son variadas y fundamentadas principalmente en el anillo aromático del ligado y los grupos funcionales compuestos de oxígeno, con mejores valores de afinidad de unión, estos análogos, en conjunto con el JWH-5 podrían ser moduladores fisiológicos en condiciones patológicas como el dolor, la inflamación, la terapia antitumoral y algunos trastornos inmunológicos.

Se le atribuye la actividad biológica y selectividad por el receptor CB₂ al anillo indólico presente en los cannabinoides sintéticos, se resalta la importancia de este aporte para el diseño *in silico* y la evaluación experimental de nuevos análogos cannabinoides con el objeto de dar respuesta a problemas de salud pública como lo es, el cáncer.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis e interpretación, la redacción del artículo, la revisión crítica y la aprobación de la versión final, y son responsables de la veracidad e integridad del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés para la realización y publicación de este artículo.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Gleason, H. A., y Cronquist, A. (1963). *Manual of vascular plants of northeastern United States and adjacent Canada* (p. 810). Princeton, NJ: van Nostrand.
- Ramos, J. A. (2003). Cannabis: ¿droga de abuso o medicina mágica? *Ars Medica*, 2, 210-226.
- Rzedowski, G. C. D., y Rzedowski, J. (2001). *Flora fanerogámica del Valle de México*.
- Rodríguez Seoane, E., y Plaza Andrés, A. (2018). *Manual de enfermería en adicciones a sustancias y patología dual*. Ediciones Díaz de Santos.
- Santos-García Sanz, I. (2021). Potencial terapéutico del sistema endocannabinoide en el espectro ELA-DFT.
- Bernal Arias, Y. F. (2023). Cannabidiol: su potencial efecto antiinflamatorio y antibacteriano para el tratamiento del acné vulgar.
- Acosta, D. N., & Vivas-Reyes, R. (2021). Estudio computacional 3d-qsar aplicado a estructuras cannabinoides como posible terapia antitumoral: Computational study 3d-qsar apliccate to cannabinoids structures as possible antitumor therapy. *Tecnología Investigación y Academia*, 9(2), 85-99.
- Sánchez, C., de Ceballos, M. L., Gomez del Pulgar, T., Rueda, D., Corbacho, C., Velasco, G., ... y Guzmán, M. (2001). Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB₂ cannabinoid receptor. *Cancer Research*, 61(15), 5784-5789.
- Navarro-Acosta, D., Coba-Jimenez, L., Pérez-Gamboa, A., Cubillan, N., y Vivas-Reyes, R. (2023). QSAR Modelling of Biological Activity in Cannabinoids with Quantum Similarity Combinations of Charge Fitting Schemes and 3D-QSAR. *Chemistry & Biodiversity*, 20(5), e202201086.
- Carranza, R. R. (2012). Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental*, 35(3), 247-256.
- Alviz-Amador, A., Contreras-Puentes, N., y Mercado-Camargo, J. (2021). Detección virtual mediante acoplamiento y dinámica molecular de análogos de cannabinoides contra los receptores CB₁ y CB₂. *Biología Computacional y Química*, 95, 107590.
- Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., y Bourne, P.E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235-242.

13. Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., y Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
14. Krieger, E., Joo, K., Lee, J., Raman, S., Thompson, J., Tyka, M., ... y Karplus, K. (2009). Proteínas. *Proteins*, 77(S9), 114-122.
15. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., y Olson, A. J. (2009). Journals. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
16. Spinosa, M. A. (2017). Caracterización estructural y docking molecular en el receptor cannabinoide 2 (Doctoral dissertation, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales).
17. Malan, T.P., Jr, Ibrahim, M.M., Deng, H., Liu, Q., Mata, H.P., ... y Makriyannis, A. (2001). CB₂ cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. *Pain*, 93(3), 239-245.
18. Martín, A.B., Fernandez-Espejo, E., Ferrer, B., Gorriti, M.A., Bilbao, A., ... y Moratalla, R. (2008). Expression and function of CB₁ receptor in the rat striatum: localization and effects on D₁ and D₂ dopamine receptor-mediated motor behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1667-1679.
19. Pazos, M.R., Sagredo, O., y Fernández-Ruiz, J. (2008). The endocannabinoid system in Huntington 's disease. *Current Pharmaceutical Design*, 14(23), 2317-2325.
20. Little, J.P., Villanueva, E.B., y Klegeris, A. (2011). Therapeutic potential of cannabinoids in the treatment of neuroinflammation associated with Parkinson's disease. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 11(7), 582-590.
21. Howlett, A.C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 68-69, 619-631.
22. Carrier, E.J., Kearns, C.S., Barkmeier, A.J., Breese, N.M., Yang, W., ... y Hillard, C.J. (2004). Cultured rat microglial cells synthesize the endocannabinoid 2-arachidonylglycerol, which increases proliferation via a CB₂ receptor-dependent mechanism. *Molecular Pharmacology*, 65(5), 999-1007.
23. Palazuelos, J., Aguado, T., Egia, A., Mechoulam, R., Guzmán, M., y Galve-Roperh, I. (2006). Non-psychoactive CB₂ cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *The FASEB Journal*, 20(14), 2405-2407.
24. Gertsch, J., Schoop, R., Kuenzle, U., y Suter, A. (2004). Echinacea alkylamides modulate TNF-alpha gene expression via cannabinoid receptor CB₂ and multiple signal transduction pathways. *FEBS Letters*, 577(3), 563-569.
25. Palazuelos, J., Ortega, Z., Díaz-Alonso, J., Guzmán, M., y Galve-Roperh, I. (2012). CB₂ cannabinoid receptors promote neural progenitor cell proliferation via mTORC₁ signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 287(15), 1198-1209.
26. Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 745-755.
27. Molina-Holgado, F., Rubio-Araiz, A., García-Ovejero, D., Williams, R.J., Moore, J.D., ... y Molina-Holgado, E. (2007). CB₂ cannabinoid receptors promote mouse neural stem cell proliferation. *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 629-6.