



Derivados del eugenol y PPAR γ : efectos antiinflamatorios in vitro

Dr. A. Colonnese¹, R. Panzironi²

¹ Nutrition Biologist, Latina, Italy

² Independent Researcher, Latina, Italy

1. ABSTRACT

Un estudio de laboratorio ha diseñado seis moléculas derivadas del eugenol para verificar si podían unirse a PPAR γ , un receptor celular implicado en la regulación del metabolismo y la inflamación. El compuesto denominado 1f obtuvo los resultados más favorables de la serie, pero no ha sido probado en humanos. La síntesis de los autores describe una investigación de química medicinal, es decir, orientada a crear y seleccionar nuevas moléculas candidatas. Anjum y sus colegas modificaron la estructura del eugenol, un compuesto aromático presente también en la canela pero particularmente abundante en el clavo de olor, obteniendo seis derivados llamados 1a–1f. Posteriormente, verificaron su capacidad para competir por la unión con PPAR γ (un receptor activado por moléculas que puede modificar la actividad de ciertos genes) mediante TR-FRET, una técnica fluorescente que detecta si una molécula desplaza una sustancia trazadora del sitio de unión de la proteína. El derivado 1f mostró el valor más bajo entre las seis moléculas, con una CI₅₀ de 5,15 μ M; una CI₅₀ más baja indica que se necesita menos cantidad para producir la señal en la prueba. Sin embargo, el valor siguió siendo superior al de la pioglitazona, fármaco de referencia, que fue de 1,77 μ M. En las pruebas sin células, el 1f redujo la desnaturalización de la albúmina inducida por el calor y protegió las membranas de los glóbulos rojos humanos de la lisis. Estos resultados sugieren actividades experimentales coherentes con estudios adicionales, pero no demuestran una acción terapéutica, ni confirman que PPAR γ se active efectivamente en las células o en el organismo.

VIDEO ARTICLE



ARTICLE INFORMATION

Received: October 28, 2026

Revised: October 28, 2026

Accepted: October 28, 2026

Published: October 2026

DOI 10.5281/zenodo.placeholder

KEYWORDS

derivati dell'eugenolo e PPAR γ nell'infiammazione
eugenolo e infiammazione in vitro
agonisti PPAR γ derivati dell'eugenolo
eugenolo sintetico attività antinfiammatoria
PPAR γ e NF-kB
composto 1f eugenolo

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.



2. QUÉ HA ANALIZADO ESTA INVESTIGACIÓN

El punto central era comprender si pequeñas modificaciones químicas del eugenol podían generar moléculas con características útiles para estudios farmacológicos. Por ello, los autores sintetizaron seis compuestos nuevos y confirmaron su estructura mediante espectroscopia, es decir, métodos que identifican los átomos y los enlaces presentes en la molécula. Primero utilizaron el acoplamiento molecular (docking), una simulación que evalúa si la forma de una molécula puede adaptarse a una zona de la proteína. Luego realizaron simulaciones de dinámica molecular para observar la estabilidad prevista de los complejos a lo largo del tiempo. Estos análisis generan hipótesis, no demuestran que el enlace ocurra en un organismo vivo. La verificación experimental principal fue la prueba LanthaScreen TR-FRET competitiva. En términos sencillos, el método mide si el compuesto analizado logra desplazar un trazador fluorescente del dominio de unión de PPAR γ . Este último es un receptor nuclear, es decir, una proteína que, tras interactuar con moléculas específicas, puede contribuir a regular la expresión de genes. Los autores también aplicaron dos ensayos sin células: la desnaturalización de la albúmina por calor y la estabilización de la membrana de los glóbulos rojos humanos. Son modelos útiles para un cribado inicial, pero no reproducen la inflamación de un tejido o de una enfermedad.

3. QUÉ RESULTADOS SE DESPRENDEN DEL ESTUDIO

De las seis moléculas, la *if* resultó ser la más consistente en las pruebas utilizadas. En el ensayo de unión con PPAR γ , su IC₅₀ fue de 5,15 μ M, mientras que para la *id* fue de 6,47 μ M. IC₅₀ significa la concentración capaz de reducir en un 50% la señal medida: en este caso, un valor inferior sugiere una mayor capacidad competitiva en el sistema analítico. La pioglitazona, utilizada como referencia, mostró sin embargo una IC₅₀ de 1,77 μ M. Por lo tanto, la *if* se unió en la prueba, pero no superó al fármaco de comparación. En los ensayos relacionados con la inflamación, la *if* obtuvo una IC₅₀ de 67,02 μ M en la protección de la albúmina frente a la desnaturalización y de 54,97 μ M en la estabilización de

la membrana eritrocitaria. A 400 μ M protegió de la lisis al 85,79% de las membranas, frente al 90,77% del diclofenaco. El dato indica que el compuesto limitó las alteraciones provocadas artificialmente en el tubo de ensayo. Sin embargo, esto no equivale a la demostración de que reduzca las citoquinas, el dolor, el daño tisular o los síntomas en personas con una patología inflamatoria. El siguiente paso requiere modelos celulares y animales apropiados.

4. POR QUÉ ESTE ESTUDIO ES RELEVANTE

El valor principal del estudio es metodológico: muestra cómo una molécula natural puede convertirse en un punto de partida para crear análogos químicos y seleccionar los más interesantes. El eugenol presente en la canela es una molécula distinta de *if* y de los otros derivados estudiados. En particular, *if* contiene modificaciones estructurales diseñadas en laboratorio; por lo tanto, no es un componente identificado en la especia ni un producto equivalente al eugenol alimentario. La investigación también es útil porque separa tres niveles que a menudo se confunden: predicción por computadora, unión en una prueba bioquímica y respuesta en un modelo simplificado de laboratorio. La posible vía biológica propuesta es PPAR γ reducción de señales reguladas por NF- κ B (factor celular que favorece la producción de mediadores de la inflamación) menor respuesta inflamatoria. Sin embargo, en el estudio de Anjum y sus colegas no se midieron directamente el NF- κ B, las citoquinas ni la actividad transcripcional de PPAR γ . Por lo tanto, el mecanismo sigue siendo plausible, pero incompleto.

5. LÍMITES DEL ESTUDIO Y LO QUE NO DEMUESTRA

La investigación no es un ensayo clínico y no incluye animales, pacientes, dosis orales, datos de absorción real ni evaluaciones de seguridad en el organismo. Las predicciones ADMET, es decir, de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad, son procesamientos informáticos. Aunque son útiles para decidir qué moléculas estudiar en profundidad, no sustituyen a los estudios farmacocinéticos y toxicológicos experimentales. Además, el TR-FRET indica competencia por el sitio de unión, pero por sí solo no demuestra que *if* sea un agonista funcional de PPAR γ , es decir, que active el receptor produciendo



una respuesta biológica medible en las células. Para demostrarlo serían necesarios, por ejemplo, ensayos de transcripción génica, comparación con antagonistas selectivos y mediciones de mediadores inflamatorios. Los ensayos con albúmina y membranas eritrocitarias son indirectos: no permiten concluir que el compuesto trate una inflamación clínica. Por último, ningún resultado permite atribuir a la canela, a su polvo o al consumo alimentario normal los efectos observados para derivados sintéticos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La primera confirmación se refiere a la posibilidad de que algunas estructuras relacionadas con el eugenol interactúen realmente con PPAR γ . Fakhruddin y sus colegas estudiaron el dieugenol y el tetrahidrodieugenol, dos neolignanos estructuralmente vinculados al eugenol, mediante análisis de unión y pruebas celulares. En los modelos celulares, los compuestos activaron selectivamente PPAR γ , sin activar PPAR α o PPAR δ , y actuaron como agonistas parciales. Además, indujeron la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1 de manera dependiente de PPAR γ . Esto respalda la vía molécula derivada receptor, con una confirmación experimental de nivel moderado; la limitación es que no evalúa la inflamación y no estudia los compuestos Ia-If de Anjum [1]. Un segundo elemento se refiere a la respuesta inflamatoria celular. Ghasemi Gojani y sus colegas trataron macrófagos humanos THP-1 estimulados con lipopolisacárido y ATP, utilizando eugenol a 5, 10 y 15 μ M. En tres réplicas biológicas, las concentraciones más altas redujeron algunas señales como la interleucina-6, la ciclooxygenasa-2 y la fosforilación de NF-kB, además de modificar componentes del inflamasoma NLRP3. La confirmación es indirecta respecto al trabajo original porque se refiere al eugenol no modificado y no mide PPAR γ , pero respalda la vía NF-kB mediadores inflamatorios en los macrófagos [2]. La cadena PPAR γ menor inflamación fue explorada más directamente por Huang y sus colegas en un modelo murino de colitis inducida químicamente. El eugenol mostró unión con PPAR γ en una prueba de resonancia de plasmón superficial; los beneficios observados en el modelo fueron atenuados por el antagonista GW9662.

El trabajo también incluyó pruebas celulares y mediciones de NF-kB y Nrf2, un regulador de la respuesta al estrés oxidativo. Es una confirmación mecánica más cercana a la propuesta de Anjum, pero sigue limitada a ratones y al eugenol no derivatizado; no demuestra eficacia clínica [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Las respuestas de los análogos del eugenol no son uniformes. Li y sus colegas compararon el eugenol y el isoeugenol en macrófagos murinos RAW264.7 estimulados con lipopolisacárido. Ambos redujeron la producción de óxido nítrico y la expresión de iNOS y COX-2, pero el isoeugenol resultó ser más eficaz que el eugenol. Este dato no refuta la actividad observada por Anjum y sus colegas, pero indica que un pequeño cambio estructural puede modificar sustancialmente la potencia y que el mecanismo puede involucrar mediadores distintos a PPAR γ . La confirmación contraria es indirecta y se limita a células murinas [4]. Una cautela adicional proviene de Gu y sus colegas, quienes estudiaron el eugenol en preadipocitos 3T3-L1 y en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. En su sistema, el eugenol aumentó ATF3, un regulador de la expresión génica, y redujo la diferenciación adipocitaria, la acumulación de lípidos y los niveles proteicos de PPAR γ . El resultado es diferente a la hipótesis de activación de PPAR γ , pero se refiere a otro tejido, a otra finalidad biológica y al compuesto no modificado. Por lo tanto, muestra una dependencia del contexto celular, no una refutación directa del vínculo observado para If [5]. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre los seis derivados específicos de Anjum; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.



8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Las siguientes publicaciones ayudan a situar el trabajo de Anjum y sus colegas a lo largo del camino que va desde la unión molecular hasta la respuesta biológica, destacando también las diferencias entre modelos.

Quadro comparativo

Publicación	Modelo y resultado principal	Relación con el estudio de Anjum	Interpretación prudente
Fakhrudin et al., 2010 [1]	Pruebas bioquímicas y células 3T3-L1; el dieugenol y el tetrahidrodieugenol actuaron como agonistas parciales de PPAR γ .	Confirma el posible vínculo entre los análogos del eugenol y PPAR γ .	Evidencia mecanística moderada; no estudia la inflamación ni los compuestos 1a–1f.
Ghasemi Gojani et al., 2023 [2]	Macrófagos humanos THP-1; el eugenol redujo diversas señales proinflamatorias, con respuestas dependientes de la concentración.	Confirma el aspecto celular de NF-kB y los mediadores inflamatorios.	Evidencia indirecta; no se midió PPAR γ y el modelo no representa una enfermedad.
Huang et al., 2025 [3]	Células y ratones con colitis experimental; el bloqueo de PPAR γ atenuó los efectos del eugenol.	Apoya la cadena eugenol $\rightarrow$ PPAR γ $\rightarrow$ señales inflamatorias.	Confirmación preclínica relativamente sólida, pero no trasladable automáticamente a los humanos.
Li et al., 2006 [4]	Macrófagos murinos RAW264.7; el isoeugenol fue más eficaz que el eugenol en la reducción de óxido nítrico y COX-2.	Muestra que la estructura química influye fuertemente en la actividad antiinflamatoria.	Dato discordante indirecto; no evalúa PPAR γ ni los derivados estudiados en el trabajo principal.
Gu et al., 2025 [5]	Preadipocitos 3T3-L1 y ratones; el eugenol redujo la expresión de PPAR γ durante la adipogénesis.	Indica que los efectos sobre PPAR γ pueden depender del tejido y del contexto biológico.	Discordancia contextual; no mide la unión directa ni la inflamación.

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIÓN EDITORIAL

El estudio de Anjum y sus colegas diseñó seis moléculas obtenidas mediante la modificación del eugenol y evaluó su posible relación con PPAR γ y con dos pruebas de laboratorio relacionadas con la inflamación. El compuesto 1f fue el más activo de la serie: mostró unión con el receptor y mejores resultados en los exámenes de desnaturalización proteica y estabilización de la membrana de los glóbulos rojos. Sin embargo, estas son señales preliminares, no datos sobre enfermedades o personas. Las pruebas independientes sostienen que algunos compuestos relacionados con el eugenol pueden involucrar a PPAR γ y reducir mediadores inflamatorios en células o animales. No obstante, otras investigaciones muestran respuestas dependientes de

la estructura, la concentración y el tipo celular, incluida una reducción de la expresión de PPAR γ en los adipocitos. Por tanto, la conclusión editorial es prudente: el trabajo es útil para identificar candidatos para desarrollar, pero no demuestra un efecto terapéutico del eugenol, de sus derivados o de la canela en humanos, ni justifica cambios en las decisiones de tratamiento.

Aggiornato al 28/10/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los



mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] **Computer-Aided Discovery, Validation, and Mechanistic Characterization of Novel Neolignan Activators of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ**
Fakhrudin et al., 2010
Molecular Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.109.062141>
- [2] **Anti-Inflammatory Properties of Eugenol in Lipopolysaccharide-Induced Macrophages and Its Role in Preventing b-Cell Dedifferentiation and Loss Induced by High Glucose-High Lipid Conditions**
Gojani et al., 2023
Molecules
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28227619>
- [3] **Eugenol Exerted Significant Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Effects on Experimental Colitis via Directly Acting on PPAR- γ**
Huang et al., 2025
The American Journal of Chinese Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1142/S0192415X25500727>
- [4] **Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages**
LI et al., 2006
Biomedical Research
DOI: <https://doi.org/10.2220/biomedres.27.69>
- [5] **Eugenol inhibits preadipocyte differentiation and lipid accumulation via upregulating ATF3**
Gu et al., 2025
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X2025e14575>