



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**CANNABINOIDES EN EL  
TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA  
DISEÑO Y RELACIÓN  
ESTRUCTURA-ACTIVIDAD**

Autor: Manuel Delgado-Iribarren Robles

Fecha: Julio 2020

Tutor: Carmen Luisa del Campo Pérez

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
OBJETIVOS.....	1
METODOLOGÍA.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1.    GLAUCOMA. ABORDAJE FISIOPATOLÓGICO Y TERAPÉUTICO.....	2
2.    CANNABINOIDES.....	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
1.    EFECTOS DE LOS CANNABINOIDES EN EL TEJIDO OCULAR.....	8
1.    DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR.....	9
2.    NEUROPROTECCIÓN.....	10
3.    EFECTOS VASCULARES EN EL NERVIO ÓPTICO.....	11
2.    RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE CANNABINOIDES DERIVADOS DE LOS CANNABINOIDES CLÁSICOS.....	12
3.    RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE CANNABINOIDES DERIVADOS DE LOS AMINOALQUILINDOLES.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

## RESUMEN

El daño más importante que ocurre en el glaucoma es la pérdida de neuronas en la ppila ocular, cuya etiología puede resumirse en un daño axonal continuo y una activación local de los astrocitos. En vista de la importancia de esta patología, se han diseñado, además de la terapia clásica y de modelos estructurales por medio de técnicas QSAR-3D, una serie de ligandos con actividad agonista cannabinoide, basándose en el potencial terapéutico que estos compuestos presentan en la enfermedad del glaucoma y cuya síntesis podra suponer una nueva línea terapéutica de alta selectividad y eficacia. No obstante, son necesarios más estudios para esclarecer el papel que podran jugar estos compuestos en el arsenal terapéutico del glaucoma.

## OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en este trabajo son los siguientes:

- Conocer las principales causas, tipos y tratamientos actuales en relación con la neuropatía glaucomatosa ptica.
- Conocer los compuestos cannabinoides y su clasificación, así como estudiar sus acciones en el organismo, derivadas de la acción de los distintos receptores cannabinoides.
- Revisar el mayor número posible de estudios realizados hasta la fecha en relación con la aplicación de los cannabinoides en el glaucoma.
- Comprender las diferentes técnicas de análisis molecular que permitan establecer conclusiones sobre la relación estructura-actividad de estos compuestos, como los análisis comparativos de campo molecular (CoMSIA) y de índices de similitud molecular (CoMFA).
- Establecer estructuras específicas de ligandos con actividad agonista cannabinoide, que sirvan como modelo para el posterior diseño de nuevos compuestos cannabinoides con elevada afinidad de unión y selectividad.

## METODOLOGÍA

Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una extensa revisión bibliográfica a través de bases de datos como PubMed, SciELO o Google Académico, para la obtención de documentos válidos y relevantes, en la que se han utilizado los siguientes decriptores en la literatura científica: *open-angle glaucoma*, *closed-angle glaucoma*, *cannabinoids*, *cannabinoid receptors CB1 and CB2*, *structure-activity relationship*, *3D-QSAR*, *cannabinoid ligands* y *aminoalkylindoles* entre otros.

Los documentos utilizados para la redacción del trabajo se han seleccionado en función a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión.
  1. Artículos con al menos resumen del texto completo.
  2. Artículos publicados en los últimos 25 años.
- Exclusión.
  1. Artículos sin resumen disponible.
  2. Artículos con fecha de publicación anterior a los últimos 25 años.

Además, se ha hecho uso de manuales físicos para la búsqueda de datos e información más específica.

## INTRODUCCIÓN

### 1. Glaucoma. Abordaje fisiopatológico y terapéutico

El glaucoma es un conjunto de neuropatías ópticas que cursan con la alteración progresiva del nervio óptico a causa de la muerte de las células ganglionares de la retina (RGC). Actualmente constituye la segunda causa principal de ceguera irreversible a nivel mundial, afectando a más de 70 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por un aumento de la presión intraocular (PIO) generalmente superior a 21 mmHg, aunque este hecho puede no darse en todos los casos e incluso es posible, que los niveles de presión intraocular no se eleven hasta que haya una pérdida muy elevada de células ganglionares de la retina. Aunque los mecanismos celulares del glaucoma no se conocen todavía completamente, se sabe que el principal factor de riesgo modificable es la PIO [1, 2, 3].

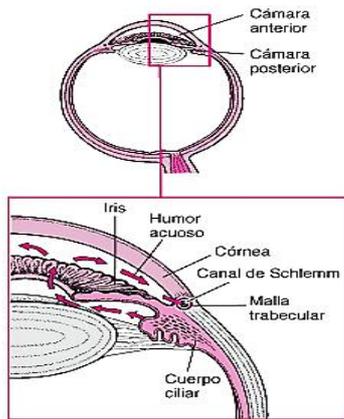


Figura 1: Producción y flujo del humor acuoso en el ojo [1]

El glaucoma se puede clasificar de diversas maneras. La mayor parte de la población que sufre esta enfermedad padece glaucoma de ángulo abierto, lo que suma casi un 75% de los casos prevalentes. El segundo cuadro clínico más frecuente es el glaucoma de ángulo cerrado, que representa aproximadamente un 10 % de los casos prevalentes. En los pacientes con glaucoma existen normalmente alteraciones en los procesos de producción y eliminación del humor acuoso en la cavidad ocular, lo que da lugar a que se manifieste la sintomatología. A su vez, etiológicamente podemos dividir a los diferentes tipos de glaucoma en primario; si la causa de resistencia al flujo de salida o el cierre del ángulo es desconocida, o secundario; si la resistencia al flujo se da a consecuencia de un trastorno ya existente en el paciente.

En el glaucoma de ángulo abierto existe una resistencia a la salida del humor acuoso, en contraposición a la inalteración de la producción del mismo por parte del cuerpo ciliar. Por lo tanto, existe un bloqueo del flujo que produce su acumulación en la cámara anterior que causa a su vez estrés mecánico y una deformación en la parte posterior del ojo, concretamente en la lámina cribosa, donde se encuentran los axones de las células ganglionares de la retina. Se produce así un daño continuo en estas células por medio de una remodelación de su estructura, que interrumpe el transporte retrógrado de factores tróficos esenciales para el buen funcionamiento de estas células (figura 1).

En el glaucoma de ángulo estrecho se produce una obstrucción física del ángulo de drenaje en la cámara anterior del ojo. Existen factores de alteración ocular, entre los que el bloqueo pupilar es el más común, que provocan la tracción del iris hacia el espacio de unión del iris, la córnea y la periferia de la cámara anterior, por lo que se bloquea el drenaje del humor acuoso [2, 3].

Esto provoca un incremento repentino y elevado de la PIO, que puede ser superior incluso a los 40 mm Hg, cuyo cuadro clínico se caracteriza por un fuerte dolor ocular,

náuseas, vómitos, visión borrosa con halos coloreados alrededor de las luces, y a veces cefalea. En un tercio de los pacientes se produce hiperemia conjuntival, edema corneal y alteraciones en el tamaño de la pupila. Se trata por tanto de una situación de urgencia clínica que debe ser tratada lo más rápidamente posible [4].

Se ha comprobado que en esta enfermedad se dan los siguientes cuatro procesos patológicos: pérdida de tejido neuronal, activación de las células gliales (astrocitos), remodelación del tejido ocular y cambios en el flujo sanguíneo.

Se produce progresivamente una pérdida tanto de los axones de las neuronas de la retina como de las propias células, así como una reducción del número de neuronas en ciertas áreas funcionales del sistema nervioso central. La activación de los astrocitos en la retina está condicionada por situaciones de estrés isquémico, derivadas por ejemplo de episodios vasoespásticos o de estrés mecánico, como el que producen niveles elevados de la PIO. La activación constante de estas células propicia que se cree un microambiente alterado por la acción dañina permanente de especies altamente oxidantes que son liberadas al medio por los astrocitos. Este daño puede visualizarse a nivel clínico gracias a técnicas histoquímicas (figura 2).

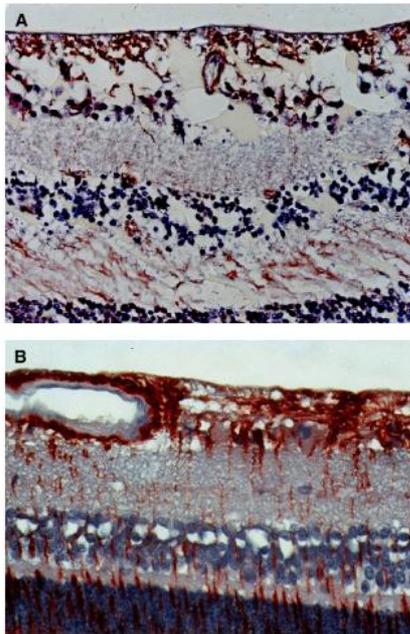


Figura 2. Corte histológico de la retina de un paciente sano (B) y de un paciente con glaucoma, donde se advierte la presencia de astrocitos (A) [4]

La remodelación del tejido se caracteriza por la excavación de la púpila ocular, el deterioro más característico del glaucoma. Esto lleva a la deformación y compresión de la lámina cribosa y contribuye por lo tanto al empeoramiento de la pérdida de capacidad visual. Se sabe que existen enzimas que regulan estos procesos de remodelación, como las metaloproteasas (MMPs), al estar sobreexpresadas en la región de la púpila óptica. Por último, los cambios en el flujo sanguíneo a nivel ocular juegan también un papel muy importante en la patogénesis del glaucoma. Existe controversia sobre si realmente es la reducción del flujo sanguíneo en esta zona la que contribuye a la patogénesis glaucomatosa o si es más importante una alteración en la regulación del riego sanguíneo ocular que la reducción del flujo en sí. Aunque trataremos este aspecto más adelante, es de vital importancia comprender estos cambios, ya que sirven muchas veces como predictores de la progresión de la enfermedad.

A la hora de establecer los factores de riesgo de la neuropatía óptica glaucomatosa es importante diferenciar aquellos que afectan en mayor medida al aumento de la PIO de los que inciden directamente sobre el cuadro glaucomatoso, ya que son muchas veces independientes.

Los factores que harán subir los valores de la PIO son aquellos implicados también en la arterioesclerosis. Por ejemplo, los episodios isquémicos pueden dañar los mecanismos de drenaje del humor acuoso y contribuir así a la subida de la PIO. Sabemos que, generalmente, el cuadro patológico viene acompañado de un ascenso de la presión intraocular, pero existe un número significativo de pacientes en los que el daño ocular precede a una PIO elevada, y en algunos casos incluso, el daño se da sin alterar sus valores. Es por ello, que deben existir otras alteraciones en la retina que estén relacionadas con la progresión de la enfermedad en este tipo de pacientes. Se ha visto una mayor prevalencia de estos cuadros clínicos en

mujeres, personas de raza asiática y personas con desregulación vascular primaria (DVP) o con baja presión arterial.

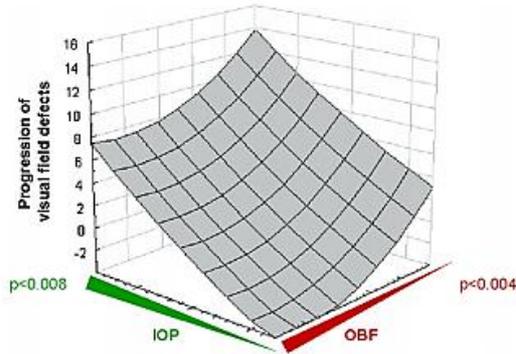


Figura 3. Gráfica sobre cómo aumenta la probabilidad de progresión de la enfermedad en función de las variaciones de la PIO y el flujo sanguíneo ocular, que afectan de manera directa e inversamente proporcional al daño ocular [4]

Por tanto, parece importante definir qué relación guarda la alteración del flujo sanguíneo ocular con la progresión de la enfermedad. Comentábamos anteriormente la repercusión negativa de la reducción del flujo sanguíneo ocular y su posible condición de factor de riesgo. Sin embargo, ciertos estudios indican que esta reducción no es por sí misma la causa del avance del daño ocular, sino más bien el producto de una situación de desregulación vascular que provoque un flujo sanguíneo ocular inestable. Esto puede ocurrir si los niveles de la PIO fluctúan hacia valores altos o valores bajos que escapan de los mecanismos de autorregulación. Se cree que uno de los principales factores de riesgo que provocan estas alteraciones de la autorregulación vascular es el síndrome DVP, ya que las fluctuaciones de los valores de presión de perfusión tienen una consecuencia directa en los vasos que riegan el tejido ocular. Durante los episodios de reducción del aporte sanguíneo a los vasos oculares se produce una situación de estrés isquémico local que deriva en la inflamación de estos vasos y que, tras la reperfusión sanguínea en esta área, se da lo que se conoce como lesión de isquemia, donde el aporte de oxígeno junto con la llegada de células inmunitarias proinflamatorias tras el período isquémico, no hace otra cosa que empeorar la inflamación y el estrés oxidativo de las células de la retina. Es muy probable que la repetición permanente de este tipo de situaciones en la púpila ocular contribuya en la progresión de la excavación y el daño ocular.

En resumen, podemos considerar dos componentes principales en la patogenia del glaucoma; el daño axonal y la activación de los astrocitos. Los astrocitos se activan tanto por situaciones de estrés mecánico (aumento de la PIO) como por la presencia de factores estimuladores, como la endotelina 1, liberados en situaciones de estrés oxidativo celular, como la lesión de isquemia que se da tras la reperfusión de un tejido infartado. A su vez, esto contribuye a la creación de un microambiente alterado de la púpila ocular, propiciado en algunos casos por situaciones de desregulación vascular y cuya causa principal reside en muchos casos en el síndrome DVP, donde el daño de especies altamente oxidantes, como los radicales  $\text{ONOO}^\cdot$  y  $\text{O}_2^\cdot$  a las células ganglionares de la retina se hace cada vez mayor hasta que se produce una remodelación del tejido papilar y una excavación del mismo, que supone muchas veces un daño ocular irreversible caracterizado por la pérdida de las capacidades visuales del paciente [4]. Esta serie de acontecimientos se resume en el siguiente esquema (figura 4).

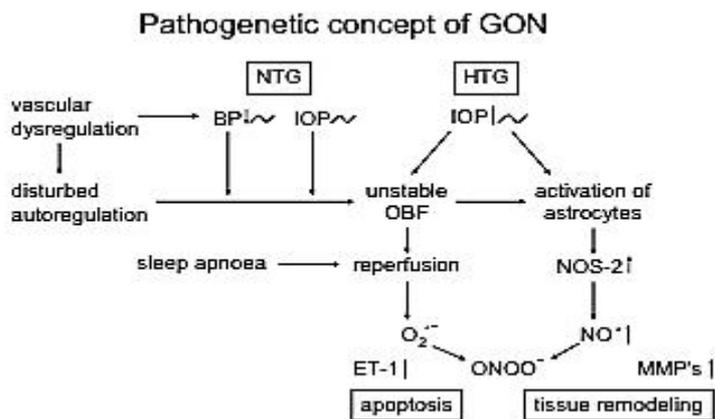


Figura 4. Concepto patogénico del glaucoma. Tanto en pacientes con los valores de la PIO elevada como en los que poseen esta inalterada, se propicia la creación de un ambiente altamente lesivo para las células ganglionares de la retina que desemboca en la neuropatía óptica glaucomatosa [4]

El tratamiento actualmente para controlar la enfermedad se basa casi en su totalidad en medicamentos cuya acción se enfoca en la reducción de la PIO. El objetivo principal de la terapia farmacológica es evitar, o en su defecto reducir, la pérdida de visión y el deterioro de la calidad de vida del paciente. Como hemos comentado, todos los fármacos actúan reduciendo los niveles de presión intraocular, aunque por medio de mecanismos distintos [3, 5]. Podemos agruparlos en 5 clases según su familia terapéutica:

- Agonistas de receptores alfa-adrenérgicos
- Bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos
- Análogos de las prostaglandinas
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Mióticos, parasimpaticomiméticos o agonistas colinérgicos.

El tratamiento se realiza principalmente por vía tópica, aunque los inhibidores de la anhidrasa carbónica están disponibles por vía oral. Se debe intentar reducir los niveles de presión intraocular en un rango del 20% al 50% al comienzo del tratamiento, aunque estos valores han de ser reevaluados constantemente en función de la eficacia del tratamiento y la aparición de efectos adversos. Asimismo, se ha de intentar disminuir la PIO utilizando siempre la menor cantidad de fármacos posible y evitando la aparición de efectos adversos, que se han de recudir en la medida de lo posible [3, 5, 6, 7].

Se ha de evaluar cada caso individualmente para adecuar el tratamiento farmacológico lo mejor posible. Además del comienzo de la terapia con análogos de prostaglandinas, se podrá añadir un  $\beta$ - bloqueante, o contemplar el uso de este último en monoterapia en caso de la imposibilidad de utilización de los análogos. En función de la evolución del paciente, se ha de tener en cuenta la introducción de los demás grupos farmacológicos para mantener siempre unos niveles de la PIO adecuados (tabla 1). En caso de que el tratamiento farmacológico no consiga reducir los valores de la PIO a los niveles deseados, se podrían plantear recursos como la cirugía láser o de incisión. La trabeculotomía es actualmente la intervención quirúrgica más utilizada para el drenaje del humor acuoso [3].

**Recomendaciones**

Fuerte	En personas con GAA se recomienda el tratamiento inicial con un análogo de las prostaglandinas.
Fuerte	En personas con GAA se recomienda el tratamiento inicial con betabloqueantes en el supuesto de que no se puedan usar análogos de la prostaglandinas.
Débil	Se sugiere el uso del resto de las opciones (parasimpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonista alfa2 selectivos) como las siguientes opciones terapéuticas, dependiendo de las características individuales de cada paciente.
Débil	En pacientes con GAA que no presenten tolerancia al tratamiento, se sugiere cambiar de grupo farmacológico.
Débil	En los pacientes que no consiguen las PIO objetivo se sugiere añadir fármacos de otro grupo terapéutico al que ya tienen.

Tabla 1.  
*Recomendaciones en las pautas de tratamiento en el glaucoma de ángulo abierto* [5]  
 GAA: Glaucoma de ángulo abierto

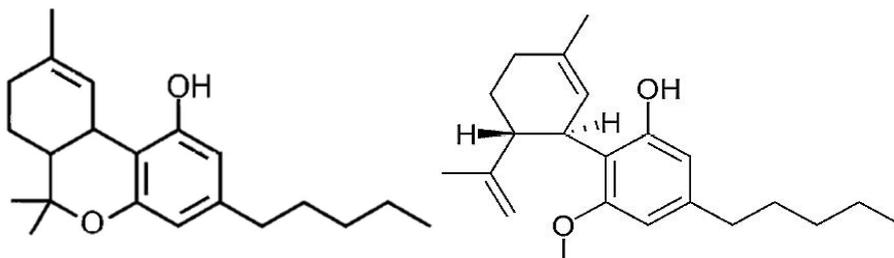
Como se puede deducir, el arsenal terapéutico se centra únicamente en reducir la presión intraocular sin tener en cuenta otros aspectos presentes en la neuropatía óptica glaucomatosa, como la pérdida de células ganglionares de la retina, lo que se mejoraría a través de fármacos con carácter neuroprotector. El desarrollo de fármacos que presenten estas cualidades supondría la apertura de un nuevo horizonte terapéutico para frenar el deterioro celular y aumentar la eficacia del tratamiento y la calidad de vida del paciente.

Los fármacos basados en los cannabinoides (CB) podrían ser adecuados como parte de un tratamiento alternativo al tradicional, dada la alta presencia de receptores cannabinoides en la retina y su alto potencial para ejercer acciones a este nivel.

**2. Cannabinoides.**

La planta *Cannabis Sativa*, conocida también como *cañamo indiano*, ha sido utilizada por el hombre desde hace siglos. Su interés farmacológico se basa en los componentes que podemos encontrar en su resina, los cannabinoides. Estos compuestos forman parte de un grupo de hasta 480 componentes presentes en la planta. Los cannabinoides son compuestos terpénicos cíclicos de 21 átomos de carbono, generalmente, que presentan estructuras de tipo ciclohexano, tetrahidropirano y benceno [8, 9].

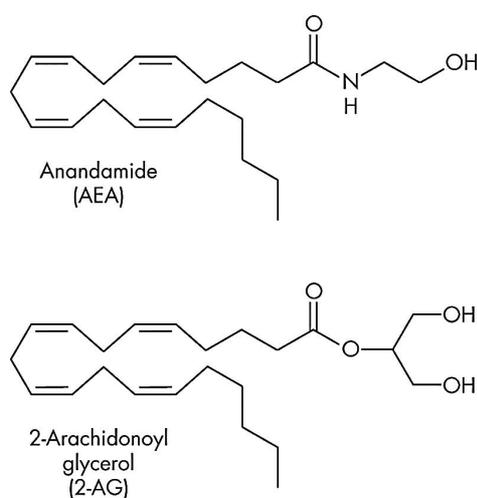
Los compuestos cannabinoides más importantes que podemos encontrar en la planta son los siguientes: el cannabinal (CBN), el cannabidiol (CBD) y el  $\Delta^9$ - tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (figuras 5 y 6). Este último, cuya estructura fue determinada por Gaoni y Mechoulam en la década de los 60, constituye el mayor compuesto psicoactivo de la planta y también el que posee mayor actividad terapéutica [8, 9, 12].



Figuras 5 y 6. (de izquierda a derecha) Estructuras químicas del  $\Delta^9$ -THC y CBD. Adaptado de [8]

Podemos clasificar los cannabinoides en 3 grupos, en función de su origen: los fitocannabinoides o cannabinoides naturales, los cannabinoides endógenos o endocannabinoides y los cannabinoides sintéticos. No todos tienen la misma estructura, pero sí tienen afinidad por el mismo tipo de receptores, los receptores cannabinoides.

Los endocannabinoides forman parte de una familia de moléculas muy extensa y con estructuras distintas a las de los cannabinoides clásicos. Los primeros compuestos que se identificaron fueron la etanolamida N-araquidonoil, o anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (figura 7). Poseen estructuras similares y son compuestos sintetizados a demanda a partir de precursores de fosfolípidos de membrana, por neuronas específicas del sistema nervioso, por lo que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores [8, 9, 10].



Conocemos la amplia distribución en el organismo de estas sustancias gracias a estudios que muestran su presencia y su intensidad en una zona específica (tabla 2). Así, sabemos que estos compuestos están presentes en el ojo de los mamíferos, ya que además gracias a técnicas de inmunohistoquímica se ha identificado la presencia de sus enzimas metabolizadoras, que mantienen sus niveles en función del balance demanda de síntesis-degradación. Estas enzimas son, entre otras, el diacilglicerol lipasa  $\alpha/\beta$  (DGL $\alpha/\beta$ ) o la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (tabla 3) [10, 11].

Figura 7. Estructura química de los endocannabinoides AEA y 2-AG [10]

	Retina	Iris	TM	SC	CB	Choroid	Species	References
AEA	+	+	+	+	+		Cow, human, pig, rat	Matsuda et al. [7]; Bisogno et al. [9]; Stamer et al. [15]; Chen et al. [17], but see Straliker et al. [10]
2-AG	+	+		+	+		Cow, human, rat	Bisogno et al. [9]; Straliker et al. [10]; Chen et al. [17]
PEA	+	+		+	+		Cow, human, rat	Bisogno et al. [9]; Straliker et al. [10]; Chen et al. [17]

+, Endocannabinoid is present in tissue; TM, trabecular meshwork; SC, Schlemm's canal; CB, ciliary body.

Tabla 2. Presencia de endocannabinoides: AEA, 2-AG y PEA en el ojo de los mamíferos [11]

	Retina	Iris	TM	SC	CB	Choroid	Species	References
DGL $\alpha/\beta$	+ <sup>a</sup>						Mouse, rat	Hu et al. [24]; Zabouri et al. [26]
NAPE-PLD	+						Mouse, rat	Zabouri et al. [26]; Cécyre et al. [33]
FAAH	+		+				Cow, monkey, mouse, rat	<sup>b</sup> Bisogno et al. [9]; Yazulla [3]; Yazulla et al. [12]; Njie et al. [22]; Hu et al. [24]; Bouskilla et al. [27]
MGL	+		+				Mouse, rat	Njie et al. [21]; Yazulla [3]; Hu et al. [24]
ABHD6	+						Rat	Hu et al. [24]

+, Protein expression (Immunohistochemistry, Western blotting); TM, trabecular meshwork; SC, Schlemm's canal; CB, ciliary body. <sup>a</sup>DGL $\beta$  was associated only with blood vessels in the retina [24]. <sup>b</sup>Pharmacological evidence only.

Tabla 3. Presencia de enzimas metabolizadoras de endocannabinoides en el ojo de los mamíferos [11]

Los cannabinoides ejercen su acción a través de los receptores cannabinoides. Los principales receptores son el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) y el tipo 2 (CB2). Ambos tipos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, cuya transducción

de señal es posible gracias a tres componentes: el receptor de la membrana celular con 7 segmentos transmembrana, una proteína G que alterna entre su forma activa e inactiva y un enzima efector, el que está regulado por la proteína G activada [8, 12].

El receptor CB1 se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y también a nivel periférico, así como en la mayoría de las células somáticas del organismo. En el ojo se expresa densamente a nivel de la retina, el iris, el músculo ciliar y la red trabecular. El receptor CB2 se expresa sobre todo en células inmunes y hematopoyéticas. En el ojo se ha confirmado su presencia gracias a técnicas de inmunoreacción, sobre todo en la red trabecular y la retina, por lo que sería de esperar que participara en la dinámica del humor acuoso. Sin embargo, en comparación con el CB1, su presencia es escasa y son necesarios más estudios para elucidar su presencia tanto en situaciones patológicas como en no patológicas. Aunque la función del sistema ocular de endocannabinoides (ECS) no se ha comprendido todavía en su totalidad, la extensa presencia de sus receptores implicados, sobre todo del CB1, parece indicar que juega un papel importante en funciones como el procesamiento visual y el control de la presión intraocular, así como en el control de la inflamación local [8, 9, 10, 11].

Se piensa que los cannabinoides inhiben la liberación de ciertos neurotransmisores, como el glutamato, a través de varios mecanismos de transducción celular. La activación de las proteínas Gi/o produce a través de la de la subunidad  $\alpha$  la inhibición de la adenilato ciclasa, junto con un consiguiente descenso en las concentraciones de AMPc, que lleva consigo una reducción de la fosforilación de las proteínas quinasas dependientes. Además, la activación del dímero  $\beta\gamma$  provoca cambios en la conductancia de la célula, con lo que se inhiben los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N- y P/Q- y aumenta la conductancia del  $\text{K}^+$ . La entrada de calcio en la célula da lugar a muchas acciones a nivel intracelular, como la expulsión de neurotransmisores almacenados por mecanismos de exocitosis, por lo que la inhibición de estos canales dificulta la transmisión nerviosa en la que existen los receptores cannabinoides. Además, al inhibir los canales de potasio dependientes de voltaje se favorece la salida masiva de iones  $\text{K}^+$  de la célula, lo que lleva una vez más a una situación de dificultad de restauración basal en la neurona presináptica y se inhiba la liberación del neurotransmisor (figura 8). Por último, se ha observado una cierta implicación en la vía de las MAP quinasas, la que está implicada en procesos de proliferación celular [8, 9].

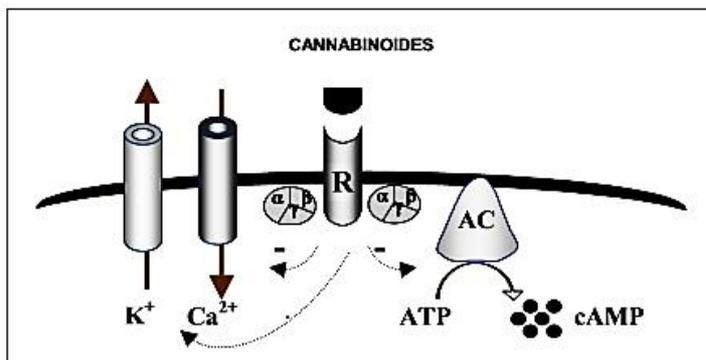


Figura 8. Transducción de señales dentro de la célula por la activación del receptor cannabinoide. Se produce un cambio en la conductancia y en las concentraciones de AMPc intracelular [9]

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

## 1. Efectos de los cannabinoides en el tejido ocular.

### 1. 1. Disminución de la presión intraocular.

Como se ha comentado, la elevada densidad de receptores CB1 en el tejido ocular encargado de la regulación de la presión intraocular, indica que estos receptores tendrán una cierta implicación en estos procesos. Pate *et al.*, entre otros, pudo demostrar la implicación del receptor CB1 en la dinámica del humor acuoso al observar cómo se reducían los efectos de CP-55, 940 (agonista CB1) en la reducción de la PIO, tras la aplicación de SR141716A, un antagonista del receptor CB1. Los mecanismos precisos por los cuales los ligandos que se unen al CB1 disminuyen la PIO no han sido totalmente esclarecidos, aunque ciertos estudios en este campo parecen arrojar algo de luz sobre cómo podrían producirse estos mecanismos [10, 13].

Se han realizado estudios con el fitocannabinoide  $\Delta^9$ -THC y un agonista sintético de los receptores cannabinoides y se ha visto que los mecanismos de reducción de la PIO pueden estar mediados no solo por el CB1, sino también conjuntamente por los receptores  $\beta$ -adrenérgicos locales. Se observaron estos efectos cuando se administraban agonistas cannabinoides a ratones a los que se les había desensibilizado los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o con depleción de catecolaminas y no se producía un descenso en la PIO. Esto demuestra la posible implicación simpática en las propiedades hipotensoras de los cannabinoides [14].

Se piensa que el principal mecanismo de reducción de la PIO a través de los receptores CB1 tiene relación con la reducción de la producción del humor acuoso en estructuras como el cuerpo ciliar y también con la filtración del humor acuoso a través de la vía uveoescleral. Los agonistas de estos receptores a nivel del epitelio no pigmentado y en los vasos coroideos podrían reducir los procesos ciliares implicados en los procesos de formación del humor acuoso mediante la inhibición de neurotransmisores en estas células. Tal y como se ha mencionado, la activación del receptor CB1 produce una inhibición de la secreción del calcio intracelular, necesario para la liberación de neurotransmisores al espacio sináptico, por lo que una reducción de la secreción de noradrenalina en el cuerpo ciliar podría conllevar a su vez una reducción en la producción del humor acuoso. Por otro lado, numerosos estudios sostienen que el efecto hipotensor que se produce tras la aplicación tópica de agonistas cannabinoides se produce principalmente por un aumento en la excreción del flujo. Así lo confirma un estudio en el que se observó una reducción de la PIO tras la aplicación de los agentes  $\Delta^9$ -THC y cannabigerol, sin observar ningún descenso en la producción de humor acuoso, pero sí un aumento en las dimensiones del canal de Schlemm [11, 13]. Esto parece indicar que se requieren nuevos estudios para poder describir con más precisión los mecanismos implicados en la reducción de la PIO.

Por último, existen estudios que indican que los cannabinoides no solo actúan a través de los receptores cannabinoides, sino que también existen otras vías implicadas en estos procesos, como la vía de las prostaglandinas. Estos efectos se observaron también tras la administración por vía intravenosa de dosis repetidas de dexabinol, el enantiómero de HU-211 (potente agonista de los receptores CB1 y CB2) y que carece de afinidad por estos receptores, cuyos efectos hipotensores de la PIO eran inhibidos por antagonistas  $\alpha$ -2 y  $\beta$ - adrenérgicos [10].

La siguiente tabla resume los principales estudios realizados con cannabinoides en relación con el efecto reductor de la PIO.

Autor	n	Molécula	v.a	[ ]	Efecto	Ef. Adv
Oltmanns et al, 2008	Ratas Sprague-Drawley HTO x CVE	WIN 55212-2	Tópica (Tocrisolve™)	1 %, 0,25 %, 0,06 %, 0,0015 %	↓ PIO >120 al 1 %; ↓ 32 % y ↓ 52 %.	No
Tomida et al, 2006	6 humanos GCAA/HTO	Δ <sup>9</sup> -THC/CBD	Sublingual.	Δ <sup>9</sup> -THC (5 mg) CB	Δ <sup>9</sup> -THC: Descenso de PIO transitorio CBD: No efectos en la reducción de la PIO.	Crisis de ansiedad moderada (transitoria, n=1)
Hosseini et al, 2006	Ratas Sprague-Drawley normotensas (14,1 +/- 0,7)	WIN 55212-2	Tópica (Tocrisolve™)	20 ul 0,5 %	↓ 47 % PIO basal (6,6 +/- 0,2 mm Hg)	No
Porcella et al, 2001	Humanos GCAA (PIO > 22 mm Hg)	WIN 55212-2	Tópica (45 % 2-h-β-CDO)	25-50 ul	25 ul: ↓ PIO 20 +/- 0,7 % 50 ul: ↓ PIO 31 +/- 0,6 %	No
Pate et al, 1998	Conejos pigmentados NZW y Dutch Belted	CP-55,0940 (1 mg/ml) AEA (2,5 mg/ml)	Tópica (20 % 2-h-β-CDO + 3% alcohol polivinílico)	25 ul AEA: 62,5 ug CP-55940: 25 ug	↓ PIO	No
Pate et al, 1996	Conejos pigmentados NZW y Dutch Belted	AEA	Tópica (5-30 % 2-h-β-CDO)	25 ul a: 1,25 y 2,5 mg/ml	↑ inicial PIO y posterior ↓	No
Green et al, 1982	Humanos V.S.	Δ <sup>9</sup> -THC	Tópico	1 gota	No efecto	Midriasis, prurito, lagrimeo

Tabla 4. Principales estudios con cannabinoides con relación a la reducción de la PIO. n: tipo y número de sujetos; v. a: vía de administración; [ ]: concentración; Ef. Adv: Efectos adversos [13].

GCAA: Glaucoma crónico de ángulo abierto [11]

## 1. 2. Neuroprotección.

Como hemos visto, en el glaucoma la causa determinante de la pérdida de visión es la muerte selectiva de las células ganglionares de la retina, a través de mecanismos apoptóticos. Estos mecanismos se inician en el disco óptico a causa de un daño continuo en los axones neuronales. Debido a la isquemia producida en la neuropatía glaucomatosa, se activan masivamente los receptores NMDA a través de una liberación excesiva de glutamato, lo que comienza una cascada de señalización que activa la vía de la apoptosis dependiente de las caspasas. Se produce así un daño irreversible en la retina, causado por mecanismos de excitotoxicidad, pérdida de factores tróficos en el nervio óptico y una situación continua de estrés oxidativo [10, 11].

Dadas las circunstancias comentadas, parecería conveniente que los posibles fármacos con acción neuroprotectora actuasen sobre dianas terapéuticas con implicación en los mecanismos proapoptóticos. Los efectos neuroprotectores de los cannabinoides se producen a través de varios mecanismos. Como ya se ha mencionado, la activación presináptica del CB1 conlleva la inhibición de la liberación de neurotransmisores en las neuronas glutamatérgicas y por tanto el control de la excitabilidad neuronal y el mantenimiento de la plasticidad sináptica. Además, se ha comprobado que la activación del CB1 induce la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), incrementando la supervivencia neuronal, a través de mecanismos neuromoduladores en los oligodendrocitos. A su vez, la acción neuroprotectora del CB2 deriva de sus efectos moduladores de la inflamación neuronal en la microglía y también por medio del aumento en la producción autocrina de los endocannabinoides AEA y 2-AG. Se piensa que también están implicados otros mecanismos como la activación de la vía de supervivencia de la proteína quinasa B (Akt) y de quinasas de regulación extracelular (ERK). Se ha visto también el papel protector de algunos cannabinoides en la inhibición de la formación de óxido nítrico (NO) por medio de la enzima inducible iNOS, en situaciones de estrés oxidativo [9, 10, 11, 13, 15].

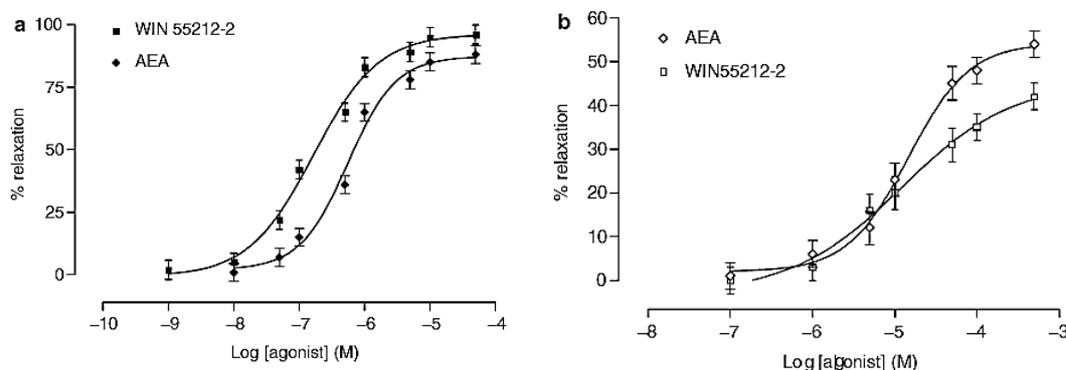
La implicación del CB1 en estos procesos se ha confirmado en varios estudios. Slusar *et al* observó que los efectos neuroprotectores de AEA en combinación con un inhibidor de FAAH, eran inhibidos al administrar antagonistas del CB1 (AM-251), aunque esto no ocurría si se administraba un antagonista del CB2 (AM-360). También existen evidencias de estos efectos protectores en estudios realizados con los cannabinoides sintéticos WIN-552122 y HU-211 [11].

Por último, hay que señalar que muchos cannabinoides clásicos, como el CBD, ejercen sus efectos neuroprotectores a través de mecanismos independientes de los receptores cannabinoides, evitando la muerte de las neuronas en la retina. Gracias a sus propiedades antioxidantes *per se* son capaces de captar las especies reactivas del oxígeno (ROS) que se liberan en respuesta al estrés oxidativo [10, 15].

## 1. 3. Efectos vasculares en el nervio óptico.

La desregulación vascular es uno de los mayores factores de riesgo en la aparición del glaucoma. Se ha visto, que en algunos pacientes, sobre todo en aquellos con glaucoma crónico de ángulo abierto, los niveles plasmáticos de endotelina-1 (EN-1) son anormalmente superiores a los niveles fisiológicos. Es por ello por lo que se ha sugerido su posible participación en la patogénesis del glaucoma. Mechoulam *et al*, observó la inhibición del efecto de constricción en las arterias en respuesta a la liberación de EN-1, tras administrar 2-AG. Esto podría sugerir la implicación del sistema endocannabinoide en la regulación vascular [10, 13].

Como se ha comentado, la presencia del receptor CB1 en los vasos sanguíneos a nivel ocular está documentada, sobre todo en los vasos del cuerpo ciliar. También se han hecho numerosos estudios con relación al flujo vascular de la papila óptica [13]. Existen distintos mecanismos por los que los cannabinoides median sus efectos vasodilatadores. Estudios realizados con los agonistas del CB1, anandamida y WIN 55212-2 han arrojado algo de luz sobre el tema, al observarse un efecto vasodilatador de estos compuestos tras aplicar un estímulo vasoconstrictor (figuras 9 a y b). Se vio que la vasodilatación mediada por estos compuestos en arterias bovinas oftálmicas se saba a través de mecanismos dependientes e independientes del endotelio. Los mecanismos endotelio-dependientes mostraban una participación del óxido nítrico, el que se libera en el endotelio a través de la óxido nítrico sintasa tras la activación del receptor CB1 y del GMP cíclico, en los procesos de acoplamiento del receptor CB1 a las proteínas Gi/o, siendo este un proceso clave para el inicio de la vasodilatación. También se vio la implicación conjunta de los canales de calcio activados por potasio (KCa) en el mecanismo endotelio-dependiente. La ausencia de respuesta vasodilatadora parece indicar la nula participación de este receptor en los procesos de regulación vascular [16].



Figuras 9 a y 9b. Efecto vasodilatador de los agonistas cannabinoides AEA y WIN55212-2 en la arteria bovina oftálmica, en el endotelio intacto (a) y en ausencia del endotelio (b) [16]

## 2. Relación estructura-actividad de cannabinoides derivados de los cannabinoides clásicos.

Como hemos visto anteriormente, la afinidad de los compuestos cannabinoides por los receptores CB1 y CB2 varía en función de diferentes características estructurales. Los ligandos sintéticos como la nabilona, HU-210 y CP55, 940 poseen una afinidad mucho mayor por el CB1 o CB2 que sus análogos naturales anandamida o 2-AG ( $K_i$  HU-210 = 0,06 nM,  $K_i$  AEA = 61 nM). Para poder entender mejor el funcionamiento de los receptores CB1 y 2, se empezaron a desarrollar diferentes análogos que permitieran elucidar los grupos farmacóforos entre las diversas estructuras de los ligandos cannabinoides. Se llegó a la conclusión de que, tanto en los ligandos con estructura clásica como en los no clásicos, existían los siguientes 4

grupos clave para la interacción con el receptor: un grupo hidroxilo de carácter fenólico, una cadena lateral lipofílica, un grupo hidroxilo alifático orientado hacia el norte y otro hacia el sur.

Para poder esclarecer qué tipo de sustituyentes en los ligandos son más favorables para la afinidad por el receptor, se ha hecho uso de técnicas de modelado molecular junto con aproximaciones de espectroscopía NMR, para posteriormente poder hacer un análisis QSAR en 3D que proporcione, gracias a técnicas estadísticas de correlación de métodos, modelos virtuales de los receptores y cuantifique la relación entre la actividad biológica de los compuestos en estudio y sus propiedades tridimensionales. Los resultados se plasman en un mapa de contorno 3D en los que se ven las regiones consideradas como clave para la actividad biológica.

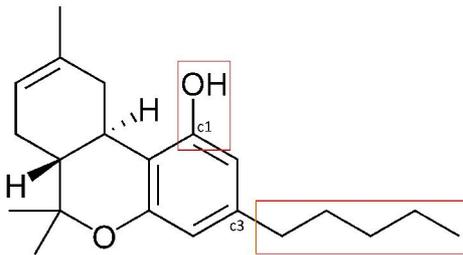
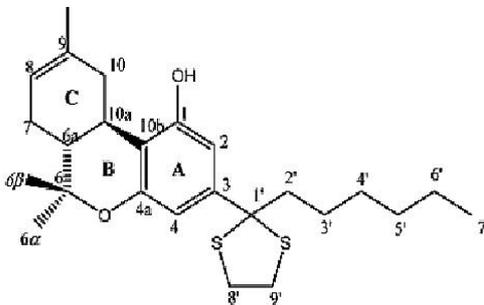


Figura 10. Estructura del  $\Delta^8$ -THC con los grupos farmacóforos recuadrados en rojo, como ejemplo de prototipo de ligando del receptor CB1/2 [17]

En el estudio en cuestión, llevado a cabo por Mavromoustakos *et al.*, se sometieron 30 ligandos distintos a los análisis de alineamiento estructural y se obtuvieron los datos de afinidad de unión expresados en unidades de  $K_i$  para cada compuesto (tabla 5). De entre ellos se seleccionó el compuesto 12 como modelo para realizar el estudio de relación estructura-actividad, al conseguir unos valores de  $K_i$  de 0,32 nM y 0,52 nM para los receptores CB1 y CB2 respectivamente. Además, se obtuvo información respecto a la estereoisomería de este, mostrando que en el conformero de menor energía la cadena alquílica en C3 se coloca de manera casi perpendicular al plano del anillo fenólico A ( figuras 11 (izquierda) y 12), de manera que la orientación de la molécula en la membrana celular juega un papel crucial en la unión al receptor [17].



En el conformero de menor energía la cadena alquílica en C3 se coloca de manera casi perpendicular al plano del anillo fenólico A ( figuras 11 (izquierda) y 12), de manera que la orientación de la molécula en la membrana celular juega un papel crucial en la unión al receptor [17].

Models<sup>34,56-59</sup>

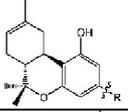
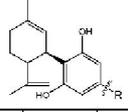
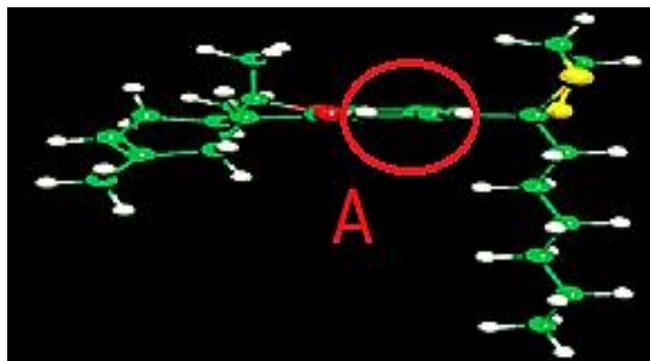
						
Compound No.	R	K <sub>i</sub> for CB1 (nM)	K <sub>i</sub> for CB2 (nM)	Compound No.	K <sub>i</sub> for CB1 (nM)	K <sub>i</sub> for CB2 (nM)
1		95.49	71.81	2	638.1	374.4
3		119.0	51.70			
4		57.77	107.80			
5		11.73	9.39	6	753.5	221.6
7		27.90	25.30	8	255.0	105.0
9		8.26	3.86	10	319.0	110.7
11		168.0	103.0			
12		0.32	0.52	13	136.0	50.40
14		0.52	0.22			
15		56.90	257.0			
16		1.80	3.60			
17		32.30	19.70			
18		0.45	1.92			
19		47.60	39.30	20	1265.0	230.0
21		22.00	-			
22		0.83	0.49			
23		0.44	0.86	24	58.68	99.23
25		1.27	0.29	26	666.4	32.87
27		0.71	1.03	28	189.0	63.30
29		21.70	83.70			
30		2.17	3.30			

Tabla 5. Estructuras moleculares y valores de afinidad de unión ( $K_i$ ) para CB1 y CB2 de los ligandos análogos de  $\Delta^8$ -THC (izda.) y  $\Delta^9$ -CBD (dcha.), usados para construir los modelos QSAR en 3D [17]



Mediante el alineamiento de estos análogos estructuralmente similares podemos realizar análisis comparativos de campo molecular (CoMFA) y de índices de similitud molecular (CoMSIA), en función de sus características estéricas y electrostáticas de sus grupos farmacóforos. El CoMFA utiliza las propiedades estéricas y electrostáticas en el campo rodeando a las moléculas alineadas, mientras que el CoMSIA usa las distintas propiedades fisicoquímicas de estas moléculas para obtener los índices de similitud.

Ambos modelos mostraron resultados de correlación bastante elevados entre los valores de  $pK_i$  predictivos y experimentales. Una vez obtenidos estos modelos para cada subtipo de receptor se crean los mapas de contorno para analizar las variaciones que producirían los ligandos en el sitio activo de los receptores y cómo se favorecería la interacción con el receptor en estos espacios. En estos mapas se muestran poliedros alrededor del sitio activo, los que indican cómo favorece o desfavorece la presencia de grupos voluminosos y con carga positiva o negativa a la actividad biológica. Grupos más voluminosos cerca de los poliedros de color verde indican mayor actividad biológica, así como también lo hacen los grupos menos voluminosos cerca de los poliedros amarillos. Respecto a la contribución electrostática, grupos cargados positivamente cerca de los poliedros de color azul contribuyen al aumento de la afinidad y grupos cargados negativamente próximos a los poliedros rojos, también.

Las interacciones hidrofóbicas con el receptor por parte de la cadena lateral alquílica en C3 son de vital importancia en la interacción del ligando

con el receptor, por lo que variaciones en esta supondrán cambios en la afinidad de unión. Por ejemplo, se ha visto que el aumento en la longitud de la cadena lateral del  $\Delta^9$ -THC en 2 carbonos favorece la afinidad de unión y que restricciones en la cadena para fijar la orientación de esta, así como variaciones en la disposición de los sustituyentes en el anillo fenólico del ligando, producen cambios también en la afinidad. Esto parece indicar que la proximidad entre el anillo fenólico y la cadena lateral en C3, es importante para una interacción adecuada en el sitio activo. Se han hecho estudios también de cómo afecta la variación de los sustituyentes cíclicos en C1' de la cadena lateral en C3, ya que existen dominios en esta región del sitio activo que aumentan la afinidad por el receptor. Se vio que los radicales ciclopentilo y ciclohexilo favorecían la afinidad, mientras que el radical ciclohexilo reducía la afinidad de los análogos por ambos subtipos de receptores. También se observó, que al retener la orientación de la cadena lateral mediante un doble enlace *cis* entre C2' y C3' los análogos con el radical ciclohexilo aumentaban su afinidad por el receptor, ya que la modificación del espacio conformacional de la cadena lateral permite una mejor acomodación del anillo de 6 carbonos [17, 18].

De los mapas de contorno en los análisis CoMFA/CoMSIA, se han sacado ciertas conclusiones respecto a las tres siguientes regiones:

- I. **Cadena lateral alquílica.** Para ambos receptores se puede apreciar un área de color verde al final de la cadena y en el lado izquierdo, lo que se traduce en un aumento en la afinidad de unión causado por la presencia en esa región de grupos voluminosos. Por tanto, es de esperar que grupos fenilos, terc-butilos, isopropilos o ciclopentilos aumenten la afinidad de unión de los ligandos por ambos receptores. En la misma región, pero en la cara derecha, podemos ver una sección de color amarillo, que nos indica que en ese sitio de unión la presencia de grupos voluminosos será algo desfavorable. Esta área explica la importancia de la orientación de la cadena lateral alquílica y por qué ciertos ligandos, que poseen una retención en la orientación de su cadena lateral, tienen mejores valores de afinidad de unión. Los valores de  $K_i$  de ciertos ligandos son similares para ambos tipos de receptores, por lo que su selectividad no es muy alta.

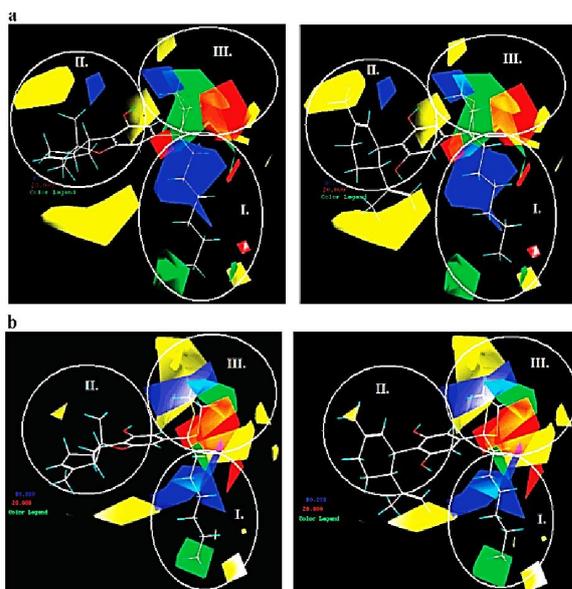


Figura 13. Mapas de contorno CoMFA para los receptores CB1 (a) y CB2 (b). Vemos las tres regiones destacadas de aportaciones estéricas y electrostáticas, para los compuestos 12 (izda.) y 13 (dcha.). Zonas amarillas: áreas estéricamente desfavorables, verdes: áreas estéricamente favorables, rojas: áreas cargadas negativamente favorables, azules: áreas cargadas positivamente favorables [17]

Esto encaja con lo que nos muestran los mapas de contorno, al ser las regiones estéricas similares tanto en disposición como tamaño en el CB1 y el CB2. Por último, respecto a las contribuciones electrostáticas en esta región, cabe decir simplemente que la presencia de grupos cargados positivamente

favorecerá la afinidad de unión como se demuestra, especialmente en el modelo CoMFA, mediante la presencia de poliedros azules situados a lo largo de la cadena lateral y donde se sitúan los carbonos que forman la cadena alifática en C3.

**II. Sistema anular ABC.** Ambos modelos CoMFA y CoMSIA muestran dos áreas desfavorecidas estéricamente por la presencia de grupos voluminosos para ambos subtipos de receptores, aunque estas parecen ser más sensibles en el receptor CB1 que en el CB2. Una se sitúa entre las regiones I y II de los modelos y la otra justo encima del grupo metilo del carbono 9 del sistema anular. En los ligandos derivados del  $\Delta^8$ -THC ningún átomo de la molécula encaja en ninguna de las áreas en cuestión, por lo que su afinidad de unión no se ve afectada. Sin embargo, en los análogos derivados del CBD (lado derecho de la tabla 5) la orientación del segmento bicíclico hace que, tanto el metilo del carbono 9 como el grupo propenilo queden dispuestos en estas áreas y, por consiguiente, sus afinidades de unión disminuyan. Esta es la razón de la diferencia de la actividad biológica entre los ligandos cannabinoides tricíclicos y los de estructura bicíclica, como el CBD.

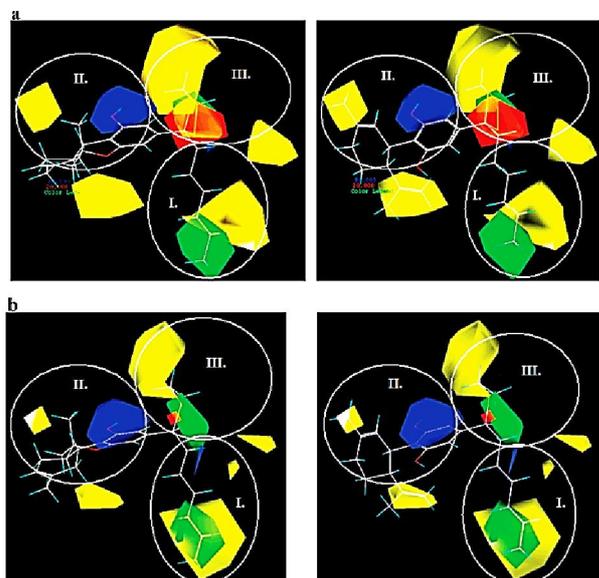


Figura 14. Mapas de contorno CoMSIA para los receptores CB1 (a) y CB2 (b). Vemos las tres regiones destacadas de aportaciones estéricas y electrostáticas, para los compuestos **12** (izda.) y **13** (dcha.). Zonas amarillas: áreas estéricamente desfavorables, verdes: áreas estéricamente favorables, rojas: áreas cargadas negativamente favorables, azules: áreas cargadas positivamente favorables [17]

ligando, lo que podría aportar información una vez más sobre los valores de  $K_i$  del compuesto modelo del estudio. Finalmente, cabe señalar la presencia de una región estéricamente desfavorable en las inmediaciones de la región II en el mapa de contorno del modelo CoMSIA y que parece explicar por qué el compuesto **15** posee menor afinidad de unión que sus análogos **12** y **14**. El compuesto **15** posee un grupo voluminoso adherido al anillo de ditiolano, que encaja perfectamente en esta área. Por lo tanto, los radicales que cuelguen del C1' no deben ser muy voluminosos para así permanecer fuera del alcance de esta región (figura 15).

**III. Cara  $\alpha$  del C1'.** Se puede ver claramente las áreas estéricamente favorables en los modelos CoMSIA para ambos subtipos de receptores, que se corresponden con los radicales que cuelgan del C1' en algunos ligandos, justificando así la contribución como grupo farmacóforo en la unión al receptor de este tipo de compuestos. Parece haber una diferencia entre los subtipos CB1 y CB2, al aumentar la afinidad de unión por el CB2 con grupos cíclicos de menor tamaño. Esto se puede ver en la variación de la afinidad de unión entre los compuestos **12** y **14**, que difieren en el tipo de radical del C1', siendo un grupo ditiolano en el primero y un grupo dioxolano en el segundo, el cual posee menor tamaño y encaja mejor en la región en cuestión del sitio de acción del CB2. A su vez, los poliedros de color rojo en esta región indican que grupos cargados negativamente contribuyen de manera positiva a la afinidad de unión del

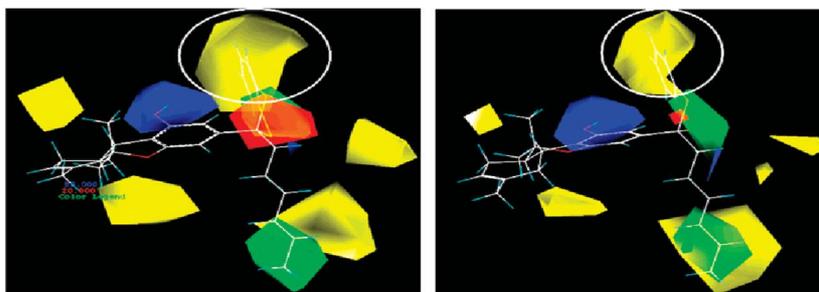


Figura 15. Mapa de contorno CoMSIA del compuesto **15** en los receptores CB1 (izda.) y CB2 (dcha.). La región señalada hace referencia al área estéricamente desfavorable ocupada por el sustituyente en C1' [17]

De este estudio basado en los modelos CoMFA/CoMSIA QSAR en 3D podemos deducir que los efectos estéricos de estos ligandos agonistas cannabinoides son determinantes para la afinidad de unión, dado que las contribuciones de estos son generalmente mayores que las de los efectos electrostáticos. A su vez, se ha esclarecido que en este tipo de ligandos cannabinoides no solo es importante la longitud de la cadena lateral en C3, sino también la orientación de esta en el sitio de acción, al ser determinante en la afinidad de unión a ambos receptores. Se espera que estos modelos obtenidos sirvan como base para el desarrollo de nuevos prototipos cannabinoides con propiedades biológicas mejoradas y una acción más dirigida [17].

### 3. Relación estructura-actividad de cannabinoides derivados de aminoalquilindoles.

Como se ha visto anteriormente, los ligandos cannabinoides que se unen al CB1 y CB2 poseen estructuras que difieren mucho entre sí. Un grupo importante dentro de los cannabinoides sintéticos son aquellos con una estructura derivada de los aminoalquilindoles, representados principalmente por el compuesto WIN 55, 212. Dada la diversidad estructural entre todos los tipos de cannabinoides parece difícil imaginar cómo pueden unirse al mismo tipo de receptor. Se ha propuesto, teniendo en cuenta los puntos de unión de los ligandos clásicos cannabinoides al receptor, los siguientes posibles grupos farmacóforos para los aminoalquilindoles:

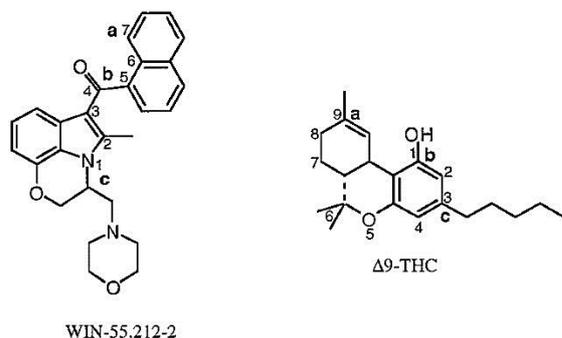


Figura 16. Comparación estructural entre el aminoalquilindol WIN 55,212 y el  $\Delta^9$ -THC [19]

- La región a del grupo naftaleno se correspondería con el anillo de ciclohexano en el  $\Delta^9$ -THC.
- La región b del grupo carbonilo se correspondería con el grupo fenólico.
- La región c del grupo morfolino se correspondería con la cadena lateral alquílica.

Se han hecho estudios para ver cómo afecta a la relación estructura-actividad la sustitución de algunos grupos del ligando. En uno llevado a cabo por Compton *et al.*, se sustituyó el grupo morfolino por cadenas alquílicas de diferente longitud y por otros grupos cíclicos, en una serie de derivados cannabinoides indólicos y pirrólicos. Se observó que, en ambos grupos de ligandos, la manipulación en la longitud de la cadena alquílica conllevaba una serie de valores distintos de afinidad de unión, los cuales aumentaban conforme crecía el número de carbonos de la cadena. Se vio un valor de afinidad máxima para el N-pentil indol metilado en la posición 2 y también para el derivado pirrólico con una extensión de 5 átomos de carbono en su cadena, aunque los valores de afinidad de unión eran significativamente superiores en el grupo de los indoles respecto al de los pirroles. Se concluyó así que para los aminoalquilindol derivados de los cannabinoides, la presencia de un grupo cíclico en el sustituyente que cuelga del nitrógeno del indol no era necesaria y que podía ser reemplazado por una cadena lateral [19].

Podría cuestionarse por tanto, qué estructuras son necesarias dentro de este grupo de cannabinoides para una adecuada actividad cannabinomimética. Un estudio llevado a cabo por Mella-Raipán *et al.* en 2007, analizó ampliamente la relación estructura-actividad en una numerosa serie de distintos derivados indólicos cannabinoides, a través de mapas de contorno generados por modelos CoMFA. En el estudio se diseñaron diferentes ligandos con grupos farmacóforos muy distintos entre sí para ver cómo influían estos cambios estructurales en los valores de afinidad de unión [20]. A partir del compuesto con mayor afinidad de unión se generaron los análisis QSAR en 3D y se llegaron a las conclusiones resumidas en la siguiente figura:

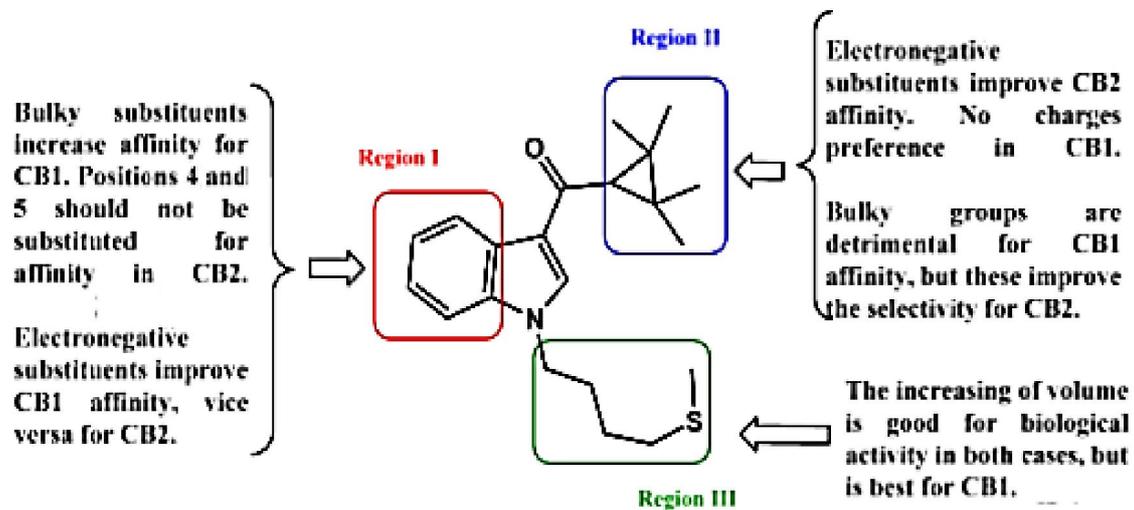


Figura 17. Conclusiones obtenidas a partir de los análisis CoMFA realizados a los distintos ligandos cannabinoides con estructura indólica, donde el compuesto de la figura fue el que presentó mayor afinidad de unión. En el estudio, los requerimientos estéricos y electrostáticos fueron diferentes para CB1 y CB2 [20].

## CONCLUSIONES.

Durante la realización de este trabajo se han llegado a las siguientes conclusiones:

- Los cannabinoides suponen una alternativa potencial para el tratamiento del glaucoma, no solo por sus propiedades reductoras de la PIO, sino también por sus propiedades adicionales beneficiosas—neuroprotectoras y de mejora del flujo sanguíneo ocular—para abordar la pérdida de neuronas en la retina, que el tratamiento actual deja fuera del alcance.
- Respecto al diseño de análogos agonistas cannabinoides, los métodos de análisis CoMFA/CoMSIA QSAR en 3D constituyen herramientas clave no solo en el diseño de nuevos prototipos de agonistas cannabinoides, sino también para tener un conocimiento en mayor profundidad sobre la estructura y el funcionamiento de los receptores cannabinoides, que permitiría diseñar moléculas con la más alta selectividad y eficacia posible. En lo referente al primer estudio de relación estructura-actividad, sabemos que las modificaciones en la cadena lateral alquímica de los compuestos son las que más hacen variar la actividad biológica de estos, por lo que se ha de hacer hincapié en este aspecto en los estudios futuros, para así arrojar más luz sobre el funcionamiento del sistema endocannabinoide.
- Por último, el descubrimiento de cannabinoides con estructuras distintas a las clásicas, como los aminoalquilindoles, abre un nuevo horizonte de exploración de posibles ligandos con actividad agonista cannabinoide, por lo que nuevos estudios con relación en este campo ayudarán a esclarecer el potencial terapéutico de estos compuestos y también a conocer cómo interaccionan con los receptores cannabinoides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rhee DJ. Glaucoma primario de ángulo abierto [Internet]. Manual MSD. 2017. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-ofáltmicos/glaucoma/glaucoma-primario-de-ángulo-abierto>.
2. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol [Internet]. 2006 ; 90 (3): 262-7. Disponible en : <https://bjo.bmj.com/content/90/3/262>.
3. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. JAMA [Internet]. 2014; 311 (18): 1901-11. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1869215>.
4. Flammer J, Mozaffarieh M. What Is the Present Pathogenetic Concept of Glaucomatous Optic Neuropathy? Surv Ophthalmol [Internet]. 2007; 52 (6): 162-73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625707001890>.
5. Albacete J., Antón A., Benatar J., Canut M. I., Castany M. et al. Guía de práctica clínica sobre el Glaucoma de Ángulo Abierto [Internet]. 2017. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_568\\_Glaucoma\\_AQUAS\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_568_Glaucoma_AQUAS_compl.pdf).
6. Castiñeira C., Costa C., Rodríguez C. RE. Glaucoma [Internet]. Fisterra. 2018 [citado 2020 Abril 29]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/>.
7. Abad-Santos F, Alés A, García AG. Sistema nervioso simpático: fármacos simpaticolíticos. En: Velazquez, Farmacología Básica y Clínica. Médica Pan. Madrid; 2004. p. 163–79.
8. Suero-García C, Martín-Banderas L, Holgado MÁ. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. Ars Pharm [Internet]. 2015;56(2):77–87. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/279459765\\_Efecto\\_neuroprotector\\_de\\_los\\_cannabinoides\\_e\\_n\\_las\\_enfermedades\\_neurodegenerativas](https://www.researchgate.net/publication/279459765_Efecto_neuroprotector_de_los_cannabinoides_e_n_las_enfermedades_neurodegenerativas).
9. Arévalo-Martín Á, Baño MD, Berrendero F, Cabrales A, Carrascosa AJ. Guía Básica sobre los Cannabinoides [Internet]. 2002. Disponible en:

- <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/cannabinoides.pdf> .
10. Tomida I. Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophthalmol [Internet]. 2004; 88 (5): 708–13. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/88/5/708>
  11. Cairns EA, Toguri JT, Porter RF, Szczesniak A-M, Kelly MEM. Seeing over the horizon – targeting the endocannabinoid system for the treatment of ocular disease. J Basic Clin Physiol Pharmacol [Internet]. 2016; 27 (3): 253–65. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/jbcpp/27/3/article-p253.xml> .
  12. Nelson D, Cox M. Lehninger Principios de Bioquímica. Omega. Domínguez L, Aranda J, editors. Barcelona; 2015. p. 437–52.
  13. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2011; 86 (1): 16–23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S036566911000290X?via%3Dihub> .
  14. Hudson BD, Beazley M, Szczesniak A-M, Straiker A, Kelly MEM. Indirect Sympatholytic Actions at  $\beta$ -Adrenoceptors Account for the Ocular Hypotensive Actions of Cannabinoid Receptor Agonists. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. 2011; 339 (3): 757–67. Disponible en: <http://jpet.aspetjournals.org/content/339/3/757> .
  15. Mozaffarieh M, Flammer J. Is There More to Glaucoma Treatment Than Lowering IOP? Surv Ophthalmol [Internet]. 2007;52 (6): 174–9. Disponible en: [https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(07\)00190-7/fulltext](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(07)00190-7/fulltext) .
  16. Romano MR, Lograno MD. Cannabinoid agonists induce relaxation in the bovine ophthalmic artery: evidences for CB 1 receptors, nitric oxide and potassium channels. Br J Pharmacol [Internet]. 2006; 147 (8): 917–25. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0706687> .
  17. Durdagi S, Kapou A, Kourouli T, Andreou T, Nikas SP, Nahmias VR, et al. The Application of 3D-QSAR Studies for Novel Cannabinoid Ligands Substituted at the C1' Position of the Alkyl Side Chain on the Structural Requirements for Binding to Cannabinoid Receptors CB1 and CB2. J Med Chem [Internet]. 2007; 50 (12): 2875–85. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm0610705> .
  18. Papahatjis DP, Nahmias VR, Nikas SP, Andreou T, Alapafuja SO, Tsotinis A, et al. C1'-Cycloalkyl Side Chain Pharmacophore in Tetrahydrocannabinols. J Med Chem [Internet]. 2007; 50 (17): 4048–60. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm070121a> .
  19. Wiley JL, Compton DR, Dai D, Martin BR. Structure-Activity Relationship of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. 285 (3): 995–1004. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/13666846\\_Structure-Activity\\_Relationships\\_of\\_Indole-and\\_Pyrrole-Derived\\_Cannabinoids](https://www.researchgate.net/publication/13666846_Structure-Activity_Relationships_of_Indole-and_Pyrrole-Derived_Cannabinoids) .
  20. Mella-Raipán J, Hernández-Pino S, Morales-Verdejo C, Pessoa-Mahana D. 3D-QSAR/CoMFA-Based Structure-Affinity/Selectivity Relationships of Aminoalkylindoles in the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. Molecules [Internet]. 2014; 19 (3): 2842–61. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/3/2842> .