

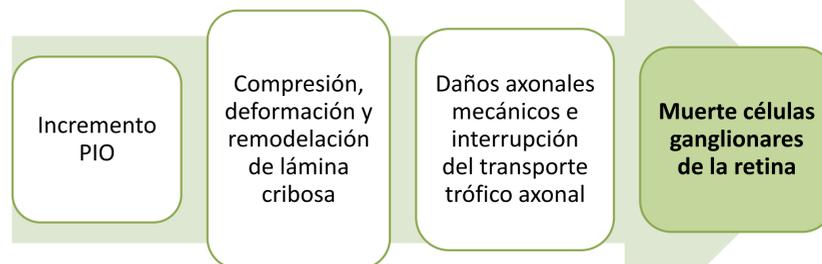
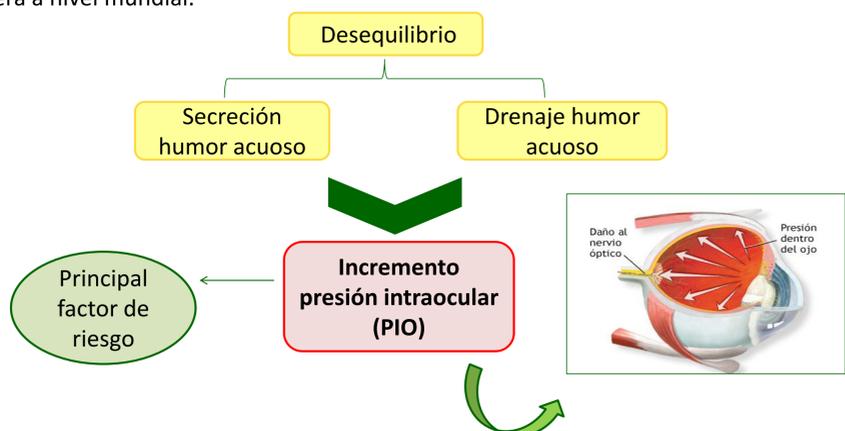


# CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA. DISEÑO Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Celia Magdaleno García  
Facultad de Farmacia. Trabajo de Fin de Grado

## Introducción

El **glaucoma** es una neuropatía óptica compuesta por una serie de factores que provocan un daño progresivo del nervio óptico produciéndose una disminución del campo visual. Es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial.



Importancia del diagnóstico precoz

- Desaceleración de la progresión de la enfermedad.
- Preservación de la calidad de vida.

Principales objetivos del tratamiento

## Objetivos

- Búsqueda de nuevos agonistas de receptores CB1 para el tratamiento contra el glaucoma.
- Mejora de la biodisponibilidad, afinidad y selectividad de fármacos frente a CB1.
- Diseño y síntesis de derivados agonistas CB1.

## Material y métodos

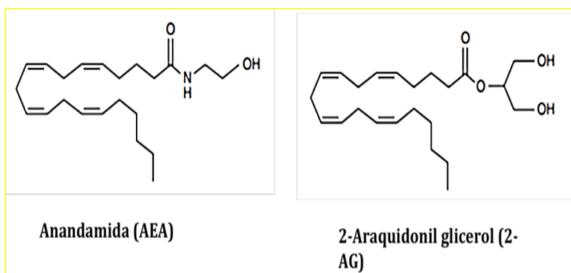
Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la utilización de diferentes bases de datos: Pubmed o ScienceDirect. Palabras clave: glaucoma, sistema endocannabinoide.

## Resultados y discusión

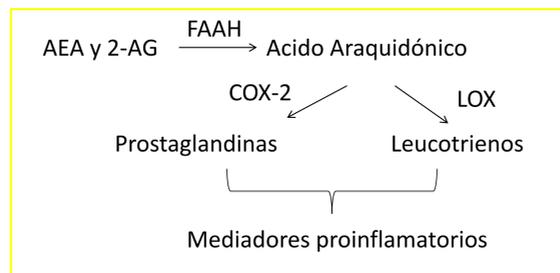
### EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (ECS)

Los estudios relacionados con el uso de cannabinoides para el tratamiento del glaucoma comenzaron en 1971 cuando Hepler y Frank observaron una disminución de la PIO en personas fumadoras de Marihuana (*Cannabis sativa* L.). Desde entonces, se han investigado un elevado número de posibles compuestos relacionados con el sistema cannabinoide para el tratamiento de glaucoma.

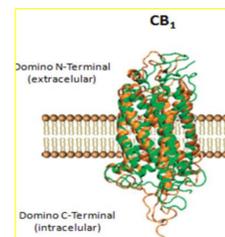
#### ENDOCANNABINOIDES



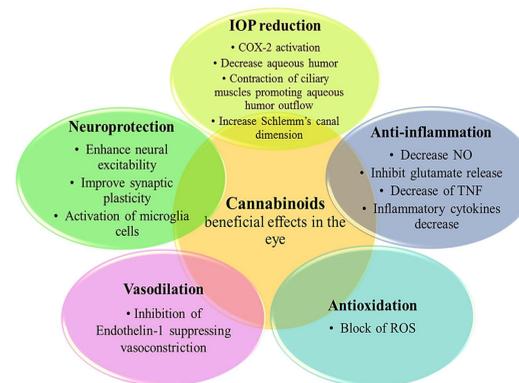
#### ENZIMAS RESPONSABLES DE SU FORMACIÓN Y DEGRADACIÓN



#### RECEPTORES CB1 Y CB2



#### Activación del receptor mediante agonistas CB1

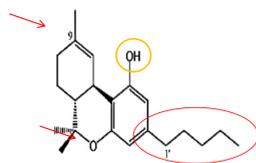


### RELACIÓN ESTRUCTURA – ACTIVIDAD (SAR)

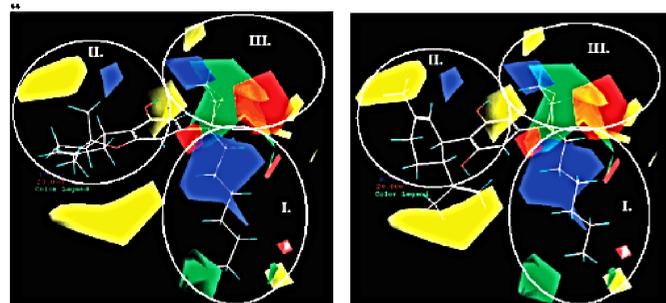
Los cannabinoides sintéticos surgen a partir del descubrimiento de los receptores CB y sus ligandos, con el fin de encontrar nueva terapias frente al glaucoma.

ESTUDIOS SAR

4 GRUPOS FARMACÓFOROS



Se ha realizado un estudio en 3D-QSAR utilizando mapas en CoMFA y CoMSIA enfrentando diferentes estructuras derivadas de  $\Delta^8$ -THC (más estable) y CBD a el receptor CB1.



Mapa CoMFA con el compuesto modelo 12 (izquierda) derivado de  $\Delta^8$ -THC y su respectivo análogo CBD.

Resultados obtenidos CoMFA y CoMSIA: 3 regiones diferentes de los ligandos cannabinoides derivados de  $\Delta^8$ -THC y CBD.

Cadena alquílica

- Sustituyentes voluminosos en C1' aumentan afinidad por CB1.

Anillos ABC

- Es importante la orientación de los anillos de  $\Delta^8$ -THC y CBD en su unión a CB1.

Cara  $\alpha$  en C1'

- Puede interaccionar con los receptores por presentar grupos cargados electropositivamente y electronegativamente.

SAR en compuestos análogos a indol-3-carboxamida.

CB1 agonist activities for conformationally constrained compounds 1-4 and non-constrained compound 5

Compound	X	Absolute configuration	pEC <sub>50</sub> <sup>a</sup>
1	O	Racemic mixture	7.5
2	CH <sub>2</sub>	Racemic mixture	7.6
3	O	R	7.5
4	O	S	<5
5	-	-	6.8

<sup>a</sup> Values are means of three experiments.

COMPUESTOS RESTRINGIDOS

↑ AFINIDAD

SUSTITUYENTES HIDROFÍLICOS

MEJORA DE LA SOLUBILIDAD

## Conclusiones

- Los cannabinoides son un potencial tratamiento alternativo en la enfermedad del glaucoma al disminuir la presión intraocular y generar efectos beneficiosos para el ojo.
- El estudio SAR de los cannabinoides ha permitido conocer en mayor profundidad sus receptores además de proporcionar un diseño racional para la síntesis de nuevos fármacos.
- Los modelos 3D-QSAR estudiados nos han permitido conocer nuevas estructuras de los receptores CB1.
- El diseño de análogos a indol-3 carboxamida permite mejorar la afinidad por CB1 limitando la libertad conformacional, así como mejorar la liposolubilidad que los cannabinoides presentan en sí mismos.

## Bibliografía \* Más en el proyecto fin de grado.

- Weinreb, R. N., T. Aung y a. F. A. Medeiros, «The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review.», *JAMA May*, 311.18, pp. 1901-1911, 2014.
- P. Y. M. A., N. M y V. M., «The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy.», *Biomed Pharmacother.*, pp. 620-627, 2017.
- D. S., K. A., K. T., A. T., N. SP, N. VR y Papahatjis, «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.*, pp. 50, 2875-2885, 2007.
- K. T., Y. M., F. S., E. D., W. G., H. AK y C. JE, «Design, synthesis, and structure-activity relationship study of conformationally constrained analogs of indole-3-carboxamides as novel CB1cannabinoid receptor agonists.», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20., pp. 4918-4921, 2010.