



# CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.

## DISEÑO Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Laura Risueño Ayerbe.

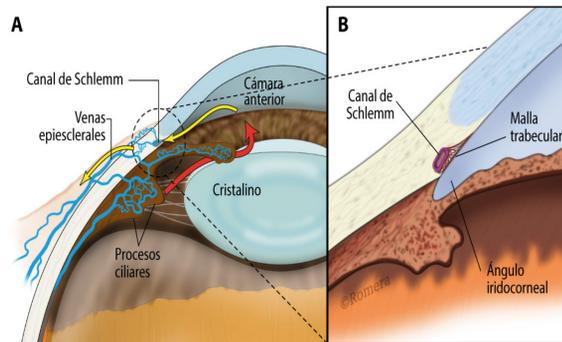
Facultad de Farmacia (UCM). Trabajo Fin de Grado

### GLAUCOMA

Enfermedad que engloba un grupo de neuropatías ópticas, que tienen en común una lenta y progresiva degeneración de las células ganglionares de la retina y sus axones, dañando irreversiblemente el nervio óptico y reduciendo el campo visual. Actualmente es la primera causa de ceguera a nivel mundial.

### ETIOLOGÍA

Desequilibrio entre la producción y drenaje del humor acuoso ocular; proveedor de nutrientes en el iris, cornea y cristalino.



**PIO**  
Presión intraocular  
(principal factor de riesgo)

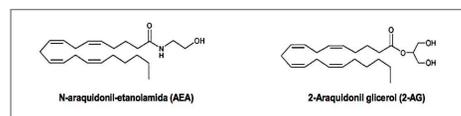
Perfusión ocular inestable  
CGRs, isquemia y apoptosis

Activación de astrocitos, y liberación de agentes cito tóxicos: NO, glutamato..

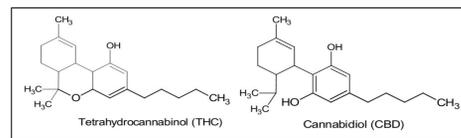


Muerte de células ganglionares de la retina

### ENDOCANNABINOIDES



### AGONISTAS NATURALES



Numerables efectos adversos

Rápida metabolización endógena

### SISTEMA ENDOCANNABINOIDE-RECEPTORES CB:

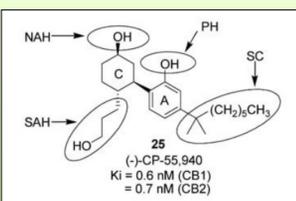
Los cannabinoides presentan un significativo efecto farmacológico a nivel ocular, circunstancia ya observada en 1970 por Frank y Hepler. Actúan como hipotensores. Estos compuestos pueden ser naturales, obtenidos de *Cannabis sativa*, o endógenos producidos por nuestro organismo. Su estudio ha promovido la síntesis y desarrollo en el laboratorio de cannabinoides sintéticos que se unan a los receptores CB.

Búsqueda de LIGANDOS SINTÉTICOS del receptor CB1, mayoritario a nivel ocular- Estos producen:

- Reducción de la presión intraocular(PIO)
- Neuroprotección, reducen liberación de glutamato citotóxico
- Vasorrelajantes por el óxido nítrico (NO)

### ESTUDIOS RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD 3D (QSAR-3D):

Los primeros estudios manifestaron la existencia de cuatro grupos farmacóforos.



- hidroxilo fenólico
- cadena lipofílica
- alcohol alifático norte
- alcohol alifático sur

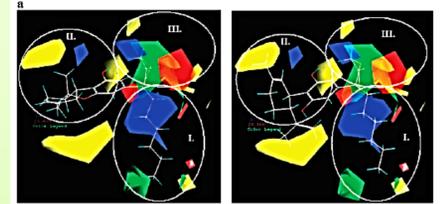
Imprescindible en la potencia y selectividad por el receptor CB.

La investigación se centró en tres regiones de los ligandos CB:

- I (cadena lateral alquílica): sustituyentes de gran volumen en C'1 aumentan la afinidad por el receptor CB.
- II (sistema anillo ABC): la orientación estructural de los anillos en ambos compuestos es importante en la unión al receptor.
- III (cara alfa en c'1): posibles interacciones de los sustituyentes cargados con el receptor CB1.

Los modelos usados sirven como base para el diseño de análogos sintéticos que cumplan los requerimientos para unirse eficazmente al receptor CB1.

Un conjunto de 30 análogos del  $\Delta^8$ -THC, con variaciones en C'3, fueron sometidos a estudios de relación estructura – actividad tridimensional cuantitativa (3D-QSAR). Para ello, se usaron técnicas de análisis molecular (CoMFA, CoMSIA) junto con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR).



Mapa CoMFA con el compuesto modelo 12) derivado de  $\Delta^8$ -THC y su respectivo análogo CBD(derecha) en receptor CB1.

Las áreas estéricas y electroestáticamente favorables se muestran en verde y las estéricamente desfavorables en azul y las áreas potencialmente positivas se muestran en rojo.

### CONCLUSIONES

El sistema endocannabinoide juega un papel imprescindible en la fisiología ocular, en el control de la presión intraocular y el correcto trofismo de las células ganglionares de la retina(CGRs), ya que agonistas cannabinoides han demostrado actuar de forma efectiva como hipotensores oculares y promotores de la neuroprotección de éstas. Para evitar sus efectos adversos, la forma ideal de aplicación sería la tópica, viéndose limitada por tratarse de compuestos altamente lipofílicos y de baja solubilidad acuosa. Entre las estrategias para hacer frente a este problema se ha tratado de aumentar su solubilidad mediante el uso de microemulsiones o ciclodextrinas. Algunos de estas formulaciones han sido ya usadas eficientemente, como para la administración del cannabinoide sintético WIN-55,212-2 en pacientes con glaucoma. Otra alternativa para mejorar la administración tópica consistiría en el desarrollo de cannabinoides sintéticos conjugados con polietilenglicol(PEG), que actúa como estabilizador y aumenta la solubilidad y tiempo de permanencia del CB en el organismo. Esta técnica se ha llevado a cabo eficazmente con Rimonabant(molécula sintética antagonista CB), dando compuestos hidrosolubles. Aunque los resultados que se han obtenido hasta ahora parecen esperanzadores, todavía queda un largo recorrido para poder conseguir una fórmula de administración tópica que sea segura, efectiva, y con ello, autorizada para poder ser comercializada.

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] 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
- [2] 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.
- [3] 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.