CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.

DISEÑO Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Manuel Delgado-Iribarren Robles

Facultad de Farmacia. Trabajo de fin de grado

INTRODUCCIÓN

GLAUCOMA

CONCEPTO PATOGÉNICO DEL GLAUCOMA

*PIO: Presión Intraocular

PIO no alterada

Desregulación vascular

Alteración de la autorregulación

Presión arterial ↓

PIO alterada

PIO ↑

Flujo ocular inestable

Activación de los astrocitos

Reperfusión de la zona afectada

NO- ↑

O_2 - ↑

$ONOO^-$ ↑

APOPTOSIS, REMODELACIÓN TISULAR

DAÑO OCULAR

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

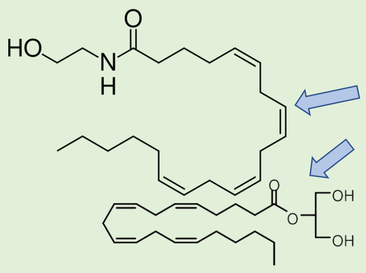
PIO ↓

TRATAMIENTO ACTUAL

NEUROPROTECCIÓN

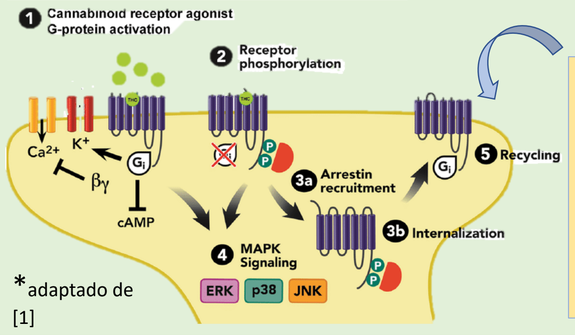
?

CANNABINOIDES



Endocannabinoides principales: Anandamida (**AEA**) y 2-araquinodilglicerol (**2- AG**)

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CB1



*adaptado de [1]

El CB1 actúa como un receptor acoplado a proteínas G, cuya activación provoca la inhibición de la liberación de algunos neurotransmisores, como el glutamato

El receptor **CB1** se expresa densamente en numerosas estructuras del tejido ocular

LOCALIZACIÓN DEL CB1 EN EL OJO

Estructura	Marcaje
Segmento anterior	
Epitelio corneal	+++++
Estroma corneal	–
Endotelio corneal	+++++
Malla trabecular	+++++
Epitelio trabecular	+++++
Canal de Schlemm	+++
Tracto uveal	
Borde anterior del iris	–
Estroma	–
Epitelio pigmentario	–
Base del iris	–
Músculo ciliar	+++++
Epitelio ciliar no pigmentado	+++++
Epitelio ciliar pigmentado	–
Vasos sanguíneos en cuerpo ciliar	+++
Retina	
Corioides	–
Epitelio pimentado de la retina	–
Segmentos externos de fotorreceptores	+++++
Segmentos internos de los fotorreceptores	++++
Capa plexiforme externa	+++
Capa nuclear externa	++
Capa plexiforme interna	+++
Capa nuclear interna	+++
Capa de las células ganglionares de la retina	+++
Capa de fibras nerviosas	+++

Marcaje con inmunohistoquímica de receptores CB1 a nivel ocular. –: ausencia de marcaje; +: marcaje leve; ++: leve-moderado; +++: moderado; ++++: moderado-intenso; +++++: intenso. Tabla basada en los datos del artículo de Straiker et al, 1999.

*tabla adaptada de [15]

OBJETIVOS

- Conocer las principales **causas**, tipos y **tratamientos** actuales en relación a la neuropatía glaucomatosa óptica.
- Conocer los **compuestos cannabinoides** y su clasificación, así como estudiar sus **acciones** en el organismo, derivadas de la acción de los distintos **receptores cannabinoides**.
- 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

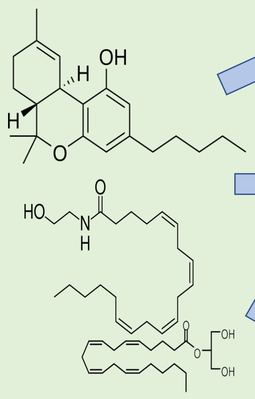
Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una extensa revisión bibliográfica mediante bases de datos como PubMed, Scielo o Google Académico.

Se ha hecho uso de las siguientes palabras clave durante la búsqueda de información: *open-angle glaucoma, closed-angle glaucoma, cannabinoids, cannabinoid receptors CB1 and CB2, structure-activity relationship, 3D-QSAR, cannabinoid ligands* y *aminoalkylindoles*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ACCIONES EN EL TEJIDO OCULAR

REDUCCIÓN DE LA PIO



ACTIVACIÓN SIMPÁTICA

ACTIVACIÓN CB1

ACTIVACIÓN PROSTAGLANDINAS

Inhibición de la **secreción** de **Ca^{2+}** intracelular y reducción de la secreción de noradrenalina en el cuerpo ciliar del ojo

Reducción en el cuerpo ciliar de la **producción** del **humor acuoso**

Aumento de la **filtración** del **humor acuoso** a través de la vía uveoescleral (apertura del canal de Schlemm)

NEUROPROTECCIÓN

AGONISTAS CANNABINOIDES

INHIBICIÓN DE NEURONAS GLUTAMATÉRGICAS

Control de la **excitabilidad neuronal**

Mantenimiento de la **plasticidad** neuronal

INDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DEL CEREBRO (BDNF)

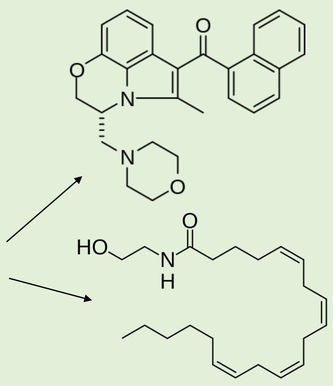
Incremento de la **supervivencia neuronal**

INHIBICIÓN DE LA FORMACIÓN DE NO POR LA ENZIMA iNOS

Reducción del **estrés oxidativo** en el microambiente

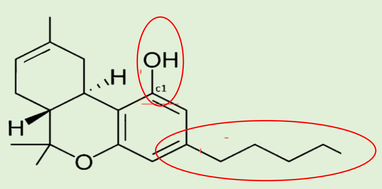
EFECTOS VASCULARES EN EL NERVIO ÓPTICO

Existen evidencias de **acciones vasodilatadoras**, mediadas por mecanismos dependientes e independientes del endotelio, tras la aplicación de algunos agonistas cannabinoides **WIN55**, **212-2** y **AEA** (arriba/abajo respectivamente)



RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (SAR)

SAR EN DERIVADOS DE CANNABINOIDES CLÁSICOS

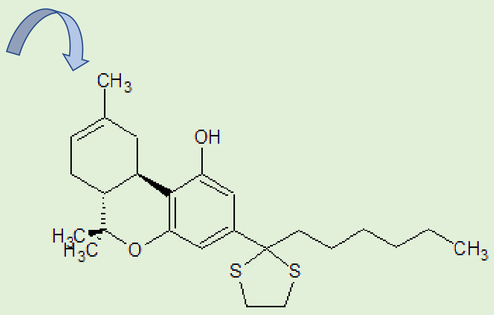


Gracias a estudios **SAR** en agonistas cannabinoides se ha podido llegar a la conclusión de que existen 4 grupos farmacóforos:

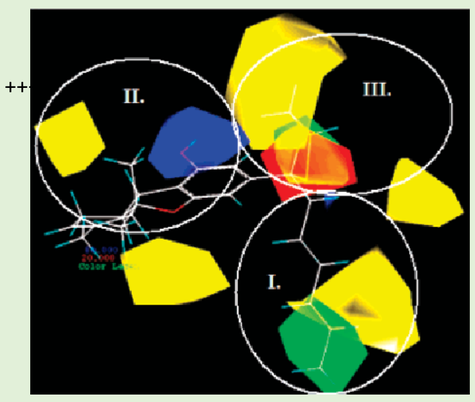
- ✓ Un grupo **hidroxilo fenólico**
- ✓ Una **cadena lateral alifática**
- ✓ Un grupo **hidroxilo** alifático **norte**
- ✓ Un grupo **hidroxilo** alifático **sur**

Estudios de modelado molecular han permitido conocer qué tipos de **ligandos** son mas favorables para la interacción con el receptor

En estos estudios se obtuvieron nuevas moléculas con valores de **afinidad de unión** al receptor muy variados. El compuesto **12** (*derecha)* se usó como modelo al presentar los mejores valores de Ki



++

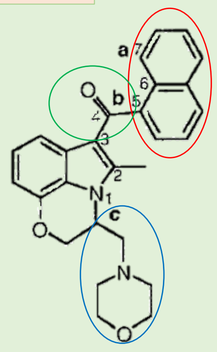


Se obtuvieron mapas de contorno **CoMFA** y **CoMSIA** (*izquierda)* para el compuesto 12, los cuales revelaron información sobre **3 regiones** de **interacción** con el receptor

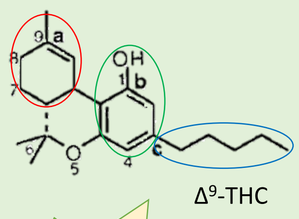
- I. Cadena alquílica: Sustituyentes **voluminosos aumentan** la afinidad de unión
- II. Sistema de anillos ABC: La **orientación** del sistema de los **anillos** juega un papel importante en la interacción con el CB1
- III: Cara α del C1´: **Interacciones electrostáticas** aumenta la afinidad entre el ligando y el receptor

SAR EN DERIVADOS DE AMINOALQUILINDOLES

REGIÓN	CB. DERIV. INDOL. (WIN55, 212-2)	CB. CLÁSICOS
A	GRUPO NAFTALENO	ANILLO CICLOHEXANO
B	GRUPO CARBONILO	GRUPO FENOL
C	GRUPO MORFOLINO	CADENA LATERAL ALQUÍLICA



WIN55, 212-2



Δ^9-THC

ANALOGÍA ESTRUCTURAL

CONCLUSIONES

- Los cannabinoides suponen una **alternativa** considerable en el **tratamiento** del **glaucoma** por sus propiedades de **reducción de la PIO, neuroprotectoras** y de **mejora del flujo ocul**ar.
- Los métodos de análisis **CoMFA/CoMSIA QSAR** en 3D nos permiten no solo diseñar **análogos** de los **agonistas cannabinoides** potencialmente **selectivos** y **eficaces**, sino también poder tener un conocimiento en mayor profundidad sobre la **estructura** y el **funcionamiento** de los **receptores cannabinoides**.
- A su vez, el descubrimiento de estructuras distintas de los cannabinoides, como los **aminoalquilindoles**, abre un nuevo horizonte de investigación en el campo de estos compuestos y por tanto son necesarios más estudios para poder esclarecer el **potencial terapéutico** de estos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas BF. Interactions of Cannabinoids With Biochemical Substrates. Subst Abus Res Treat [Internet]. 2017; 11: 1–9. http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178221817711418
2. Rhee DJ. Glaucoma primario de ángulo abierto [Internet]. Manual MSD. 2017. https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-oftálmicos/glaucoma/glaucoma-primario-de-ángulo-abierto

Acceso a bibliografía completa a través del código QR