



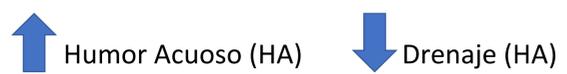
CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA. DISEÑO Y RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD

María Fernández-Billón Castrillo y Gonzalo García Robles

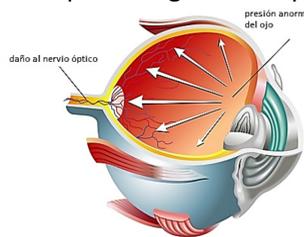
EL GLAUCOMA

Es una neuropatía óptica progresiva, que induce pérdida de visión irreversible por daño del nervio óptico y sus estructuras asociadas. Es la segunda causa de ceguera a nivel mundial.

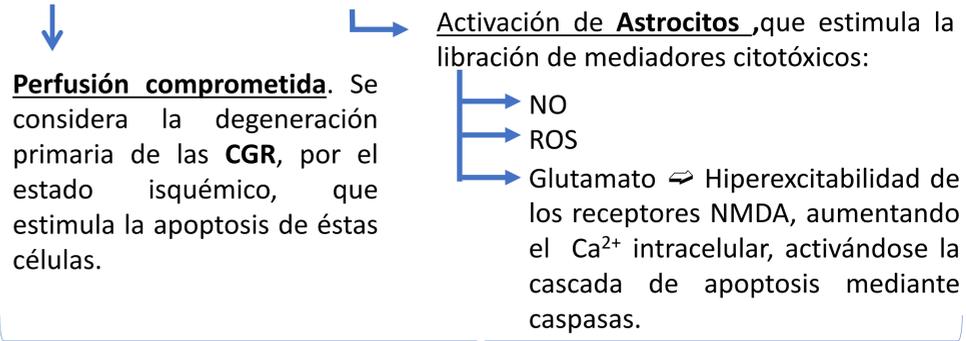
El principal factor de riesgo es la **presión intraocular (PIO) elevada** debida a:



El adecuado equilibrio entre la producción del HA por el cuerpo ciliar y la reabsorción por las vías trabecular o uveoescleral es el principal objetivo para asegurar una presión estable.



La PIO provoca una **disminución del flujo sanguíneo ocular** estimulando una cadena de eventos que alteran el correcto trofismo del nervio óptico y las células ganglionares de la retina (CGR):

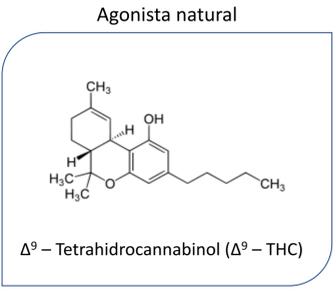


DEGENERACIÓN AXONAL

Disminución del tejido neural, de forma irreversible, de ahí la importancia de un tratamiento precoz.

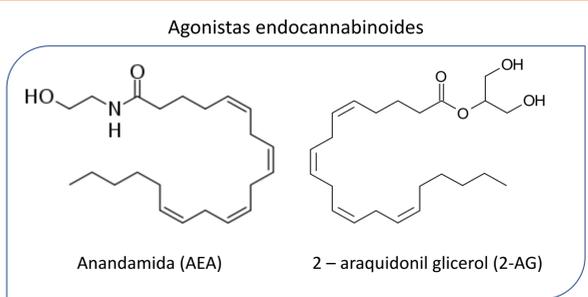
SISTEMA CANNABINOIDE

Observado el efecto a nivel ocular del Δ^9 - THC por Hepler y Frank en 1970, los cannabinoides poseen un gran potencial farmacológico para el tratamiento de esta patología. Este descubrimiento, además del hallazgo de **ligandos endógenos**, promovió diversos estudios con el objetivo de elucidar el comportamiento químico y farmacológico de los receptores CB₁ y CB₂ y de los ligandos cannabinomiméticos



INCONVENIENTES

- AEA y 2-AG \xrightarrow{FAAH} Ácido Araquidónico
 - Son rápidamente degradados por la FAAH
 - Los metabolitos son mediadores de inflamación
 - No poseen selectividad CB₁ frente a CB₂
- Δ^9 - THC Y OTROS AGONISTAS NATURALES
- Efectos secundarios no deseados
 - No poseen selectividad CB₁ frente a CB₂



¿POR QUÉ BUSCAMOS AGONISTAS CB₁?

- Son los más expresados a nivel ocular
- Disminuyen la liberación de glutamato y estimulan la producción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) \Leftrightarrow **Neuroprotección**
- Bloquean canales de Ca²⁺
- Provocan vasodilatación por medio de GMPc, NO y canales de K⁺

RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD

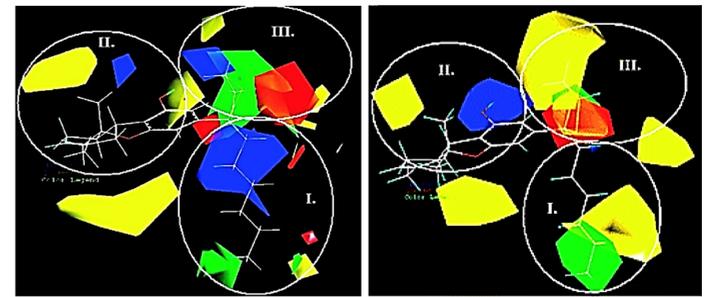
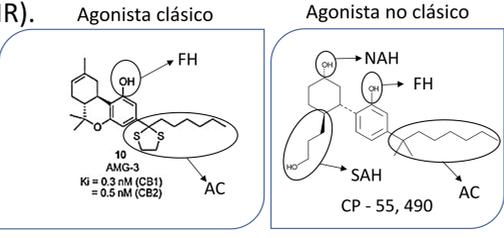
Concluimos que habría que obtener moléculas sintéticas estructuralmente diferentes que puedan interactuar con la misma diana (CB₁) induciendo respuestas análogas y minimizando los inconvenientes descritos anteriormente.

Tras observar la presencia de **dos grupos farmacóforos**: un hidroxilo fenólico (FH) y una cadena alquílica (AC); un conjunto de 30 análogos del Δ^8 - THC, con variaciones en C'3 (AC), fueron sometidos a estudios de relación estructura - actividad tridimensional cuantitativa (Q - SAR). Para esto, se realizó un CoMFA y un CoMSIA junto con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR).

RESULTADOS

Se determinó la conformación bioactiva putativa del ligando cannabinoide más potente en el conjunto de análogos estudiados, el compuesto 10.

Posteriormente, se simplificó la estructura activa, aumentando la selectividad. Se descubrió que el **anillo benzopirano** era innecesario para la actividad y que había **dos grupos farmacóforos** más: un hidroxilo alifático del norte (NAH) y un hidroxilo alifático del sur (SAH), no encontrados en ninguna estructura natural.



A la izquierda CoMFA y a la derecha CoMSIA mapa de contorno del compuesto 10 para el modelo de CB₁. Las áreas estéricas y electrostáticamente favorables se muestran en verde y las estéricamente desfavorables en amarillo. Las áreas potencialmente positivas se muestran en azul y las áreas potencialmente desfavorables se muestran en rojo. Región I muestra el mapa de contorno sobre la cadena alquílica. **Mayor actividad biológica, con grupos voluminosos en el lado izquierdo de la cadena alquílica.**

CONCLUSIONES

Estos descubrimientos son vitales para lograr el diseño racional de análogos sintéticos cannabinoides, a la vez que han permitido conocer la actividad de los CB con respecto a sus receptores, posibilitando la obtención de aquellos más selectivos a CB₁. Las nuevas estructuras obtenidas, como por ejemplo el compuesto 10 y CP-55,490, servirán como base para el diseño/síntesis de nuevos prototipos de CANNABINOIDES SINTÉTICOS, eficaces en el tratamiento del glaucoma.

En la actualidad no existe ningún fármaco de esta familia comercializado con esta indicación terapéutica, ya que quedan muchos retos por superar, incluyendo los problemas asociados a los **efectos adversos** indeseados. Además, cabe mejorar aún la **selectividad** y la **biodisponibilidad**, por la dificultad de obtener una formulación tópica estable y efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

