

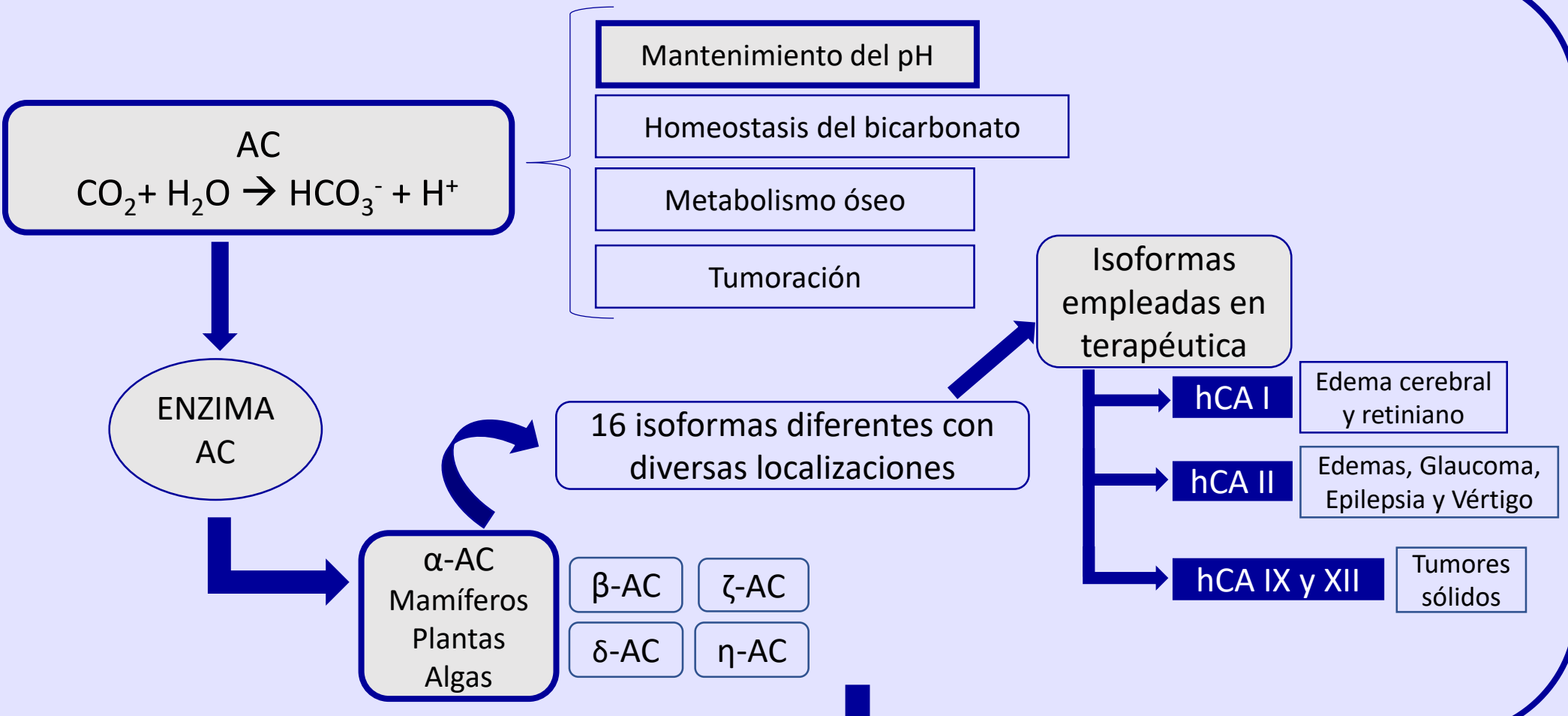


ESTUDIO DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA EN LA ENFERMEDAD DEL GLAUCOMA. RELACIÓN ESTRUCTURA- ACTIVIDAD DE POTENCIALES FÁRMACOS.

Autora: Sonia Cabornero Huecas
Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

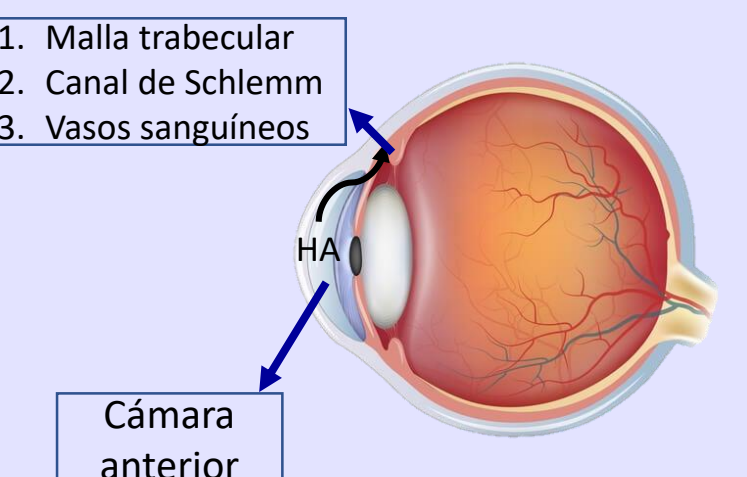
INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES ANHIDRASA CARBÓNICA

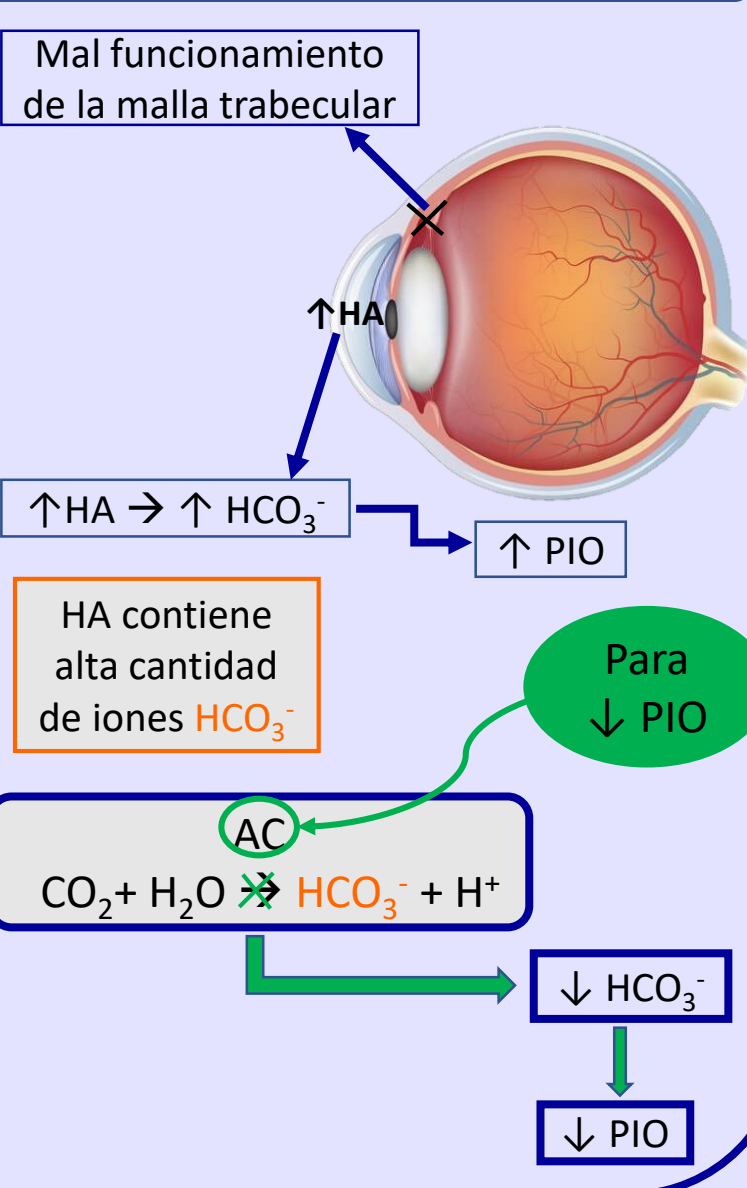


RELACIÓN ANHIDRASA CARBÓNICA-GLAUCOMA

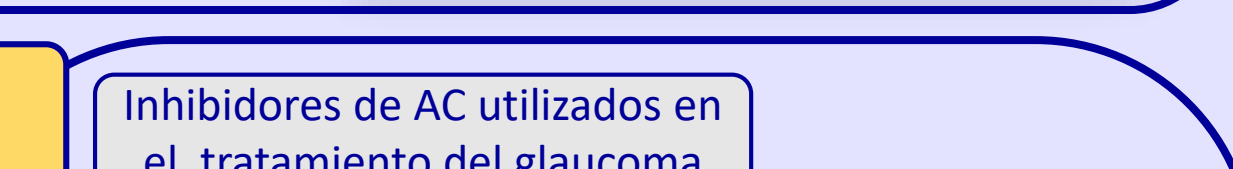
OJO GLAUCOMATOSO



OJO GLAUCOMATOSO



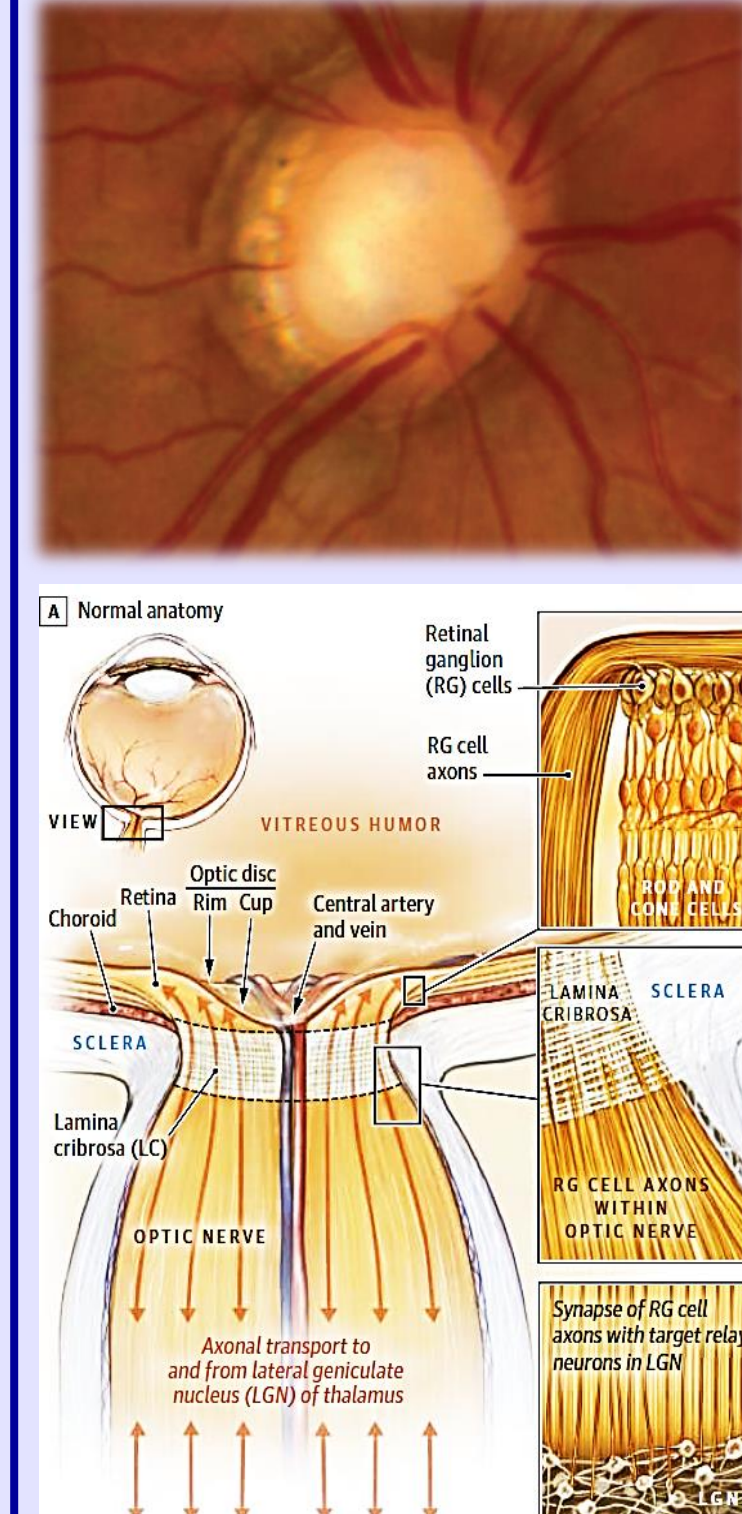
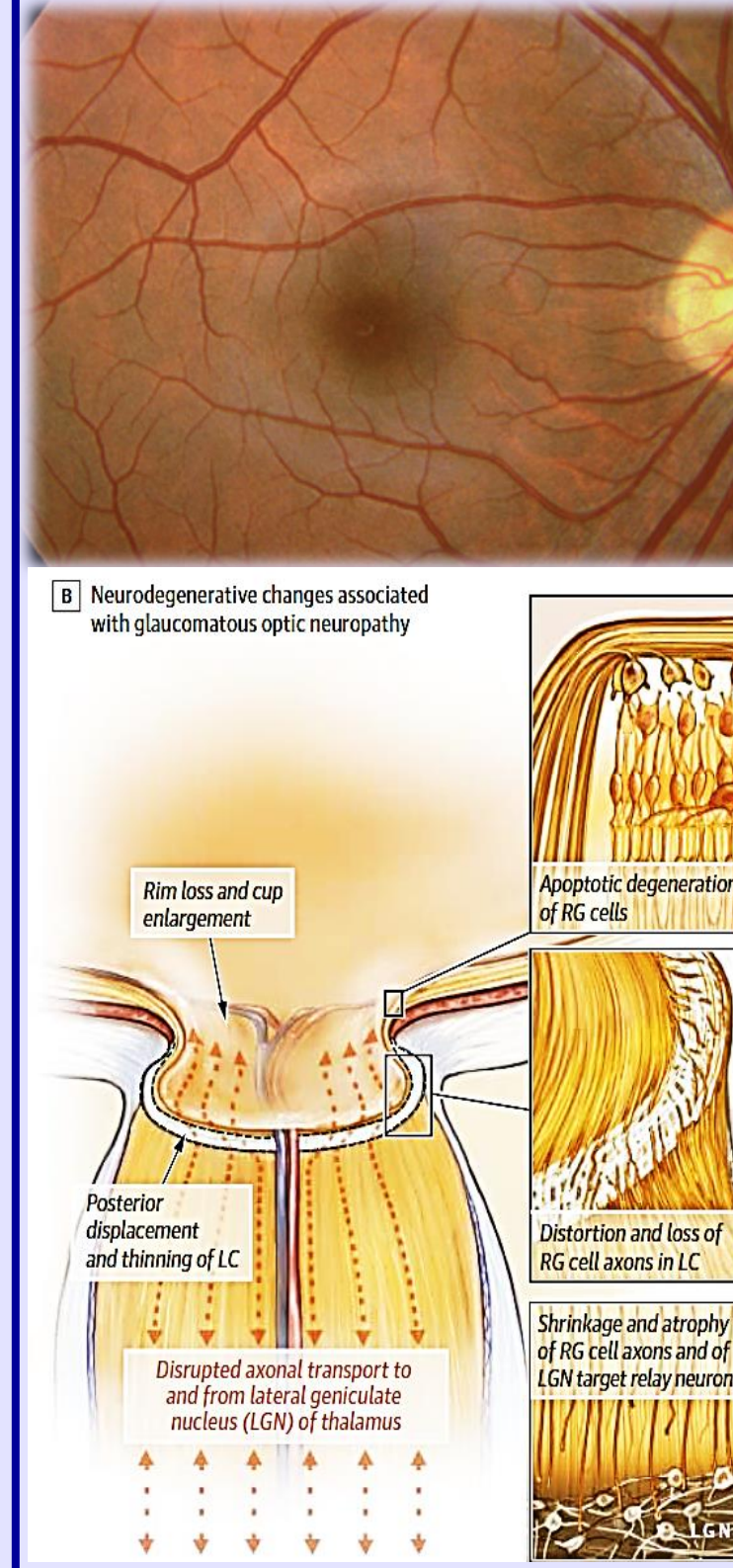
MECANISMO DE UNIÓN DE LA ENZIMA AC AL SITIO ACTIVO



Inhibidores de AC utilizados en el tratamiento del glaucoma

- Primera generación** - Inhibidores AC sistémicos: Diclorfenamida, Acetazolamida, Metazolamida, Ethoxzolamida.
- Segunda generación** - Inhibidores AC tópicos: Dorzolamida, Brinzolamida.
- Tercera generación** - "Enfoque de cola": Trusopt (Dorzolamida), Diamox (Acetazolamida), Azopt (Brinzolamida), Neptazane (Metazolamida).

Actúan sobre diferentes isoformas localizadas en otros tejidos (no selectivos del ojo) -> Numerosos efectos secundarios. Buenas propiedades y menor número de efectos secundarios. Disminuye el HA y mejora el flujo hacia el exterior.

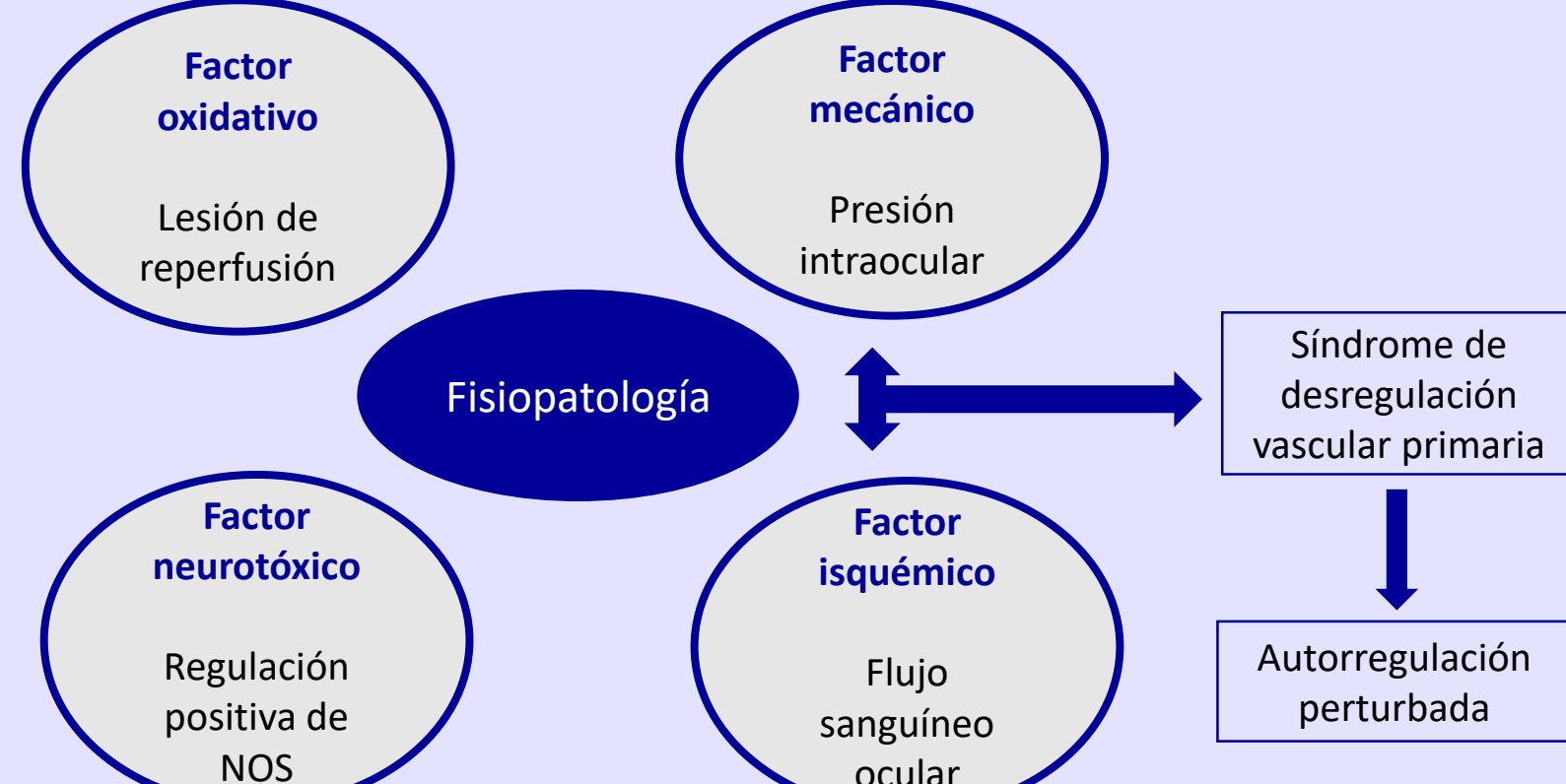


GENERALIDADES GLAUCOMA

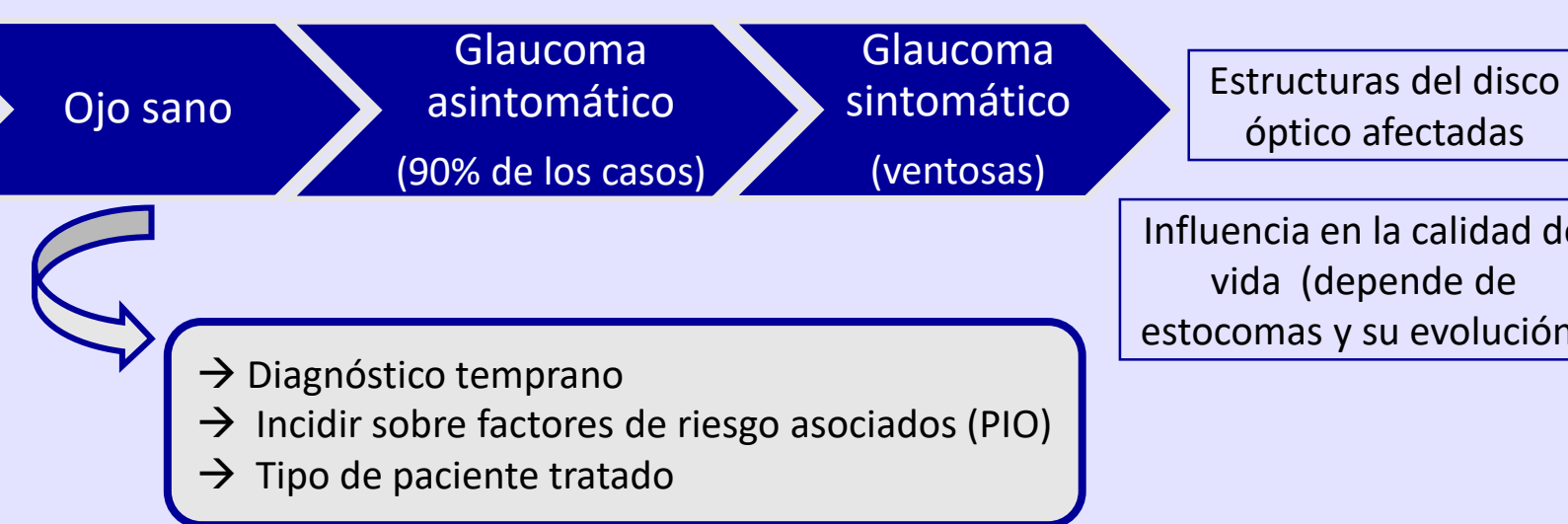
Prevalencia a nivel mundial
60 millones de afectados, en 2020 se alcanzará la cifra de 80 millones
Constituye la principal causa de ceguera irreversible

Clasificación
-> Glaucoma de ángulo abierto
-> Glaucoma de ángulo cerrado
-> Glaucoma de tensión normal
-> Glaucoma congénito

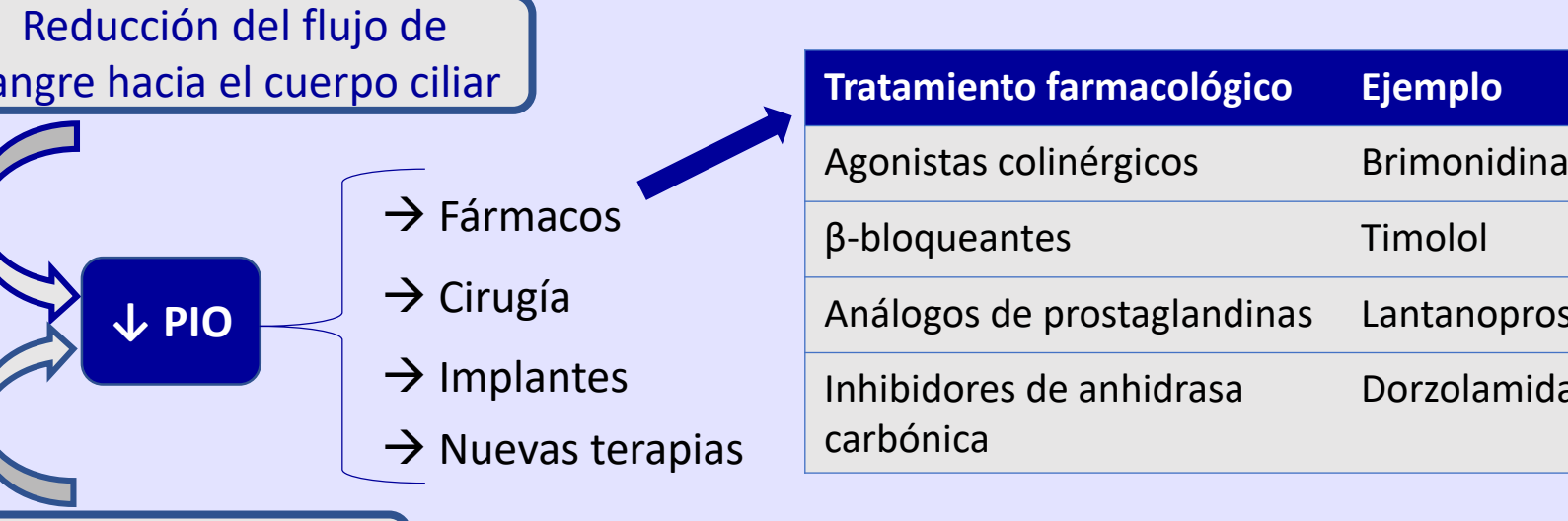
FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA



DAÑO Y EVOLUCIÓN



TRATAMIENTO



OBJETIVOS

- Estudio de la enfermedad del glaucoma, contemplando la relación que mantiene con la enzima anhidrasa carbónica.
- Búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que sustituyan a la terapia utilizada actualmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

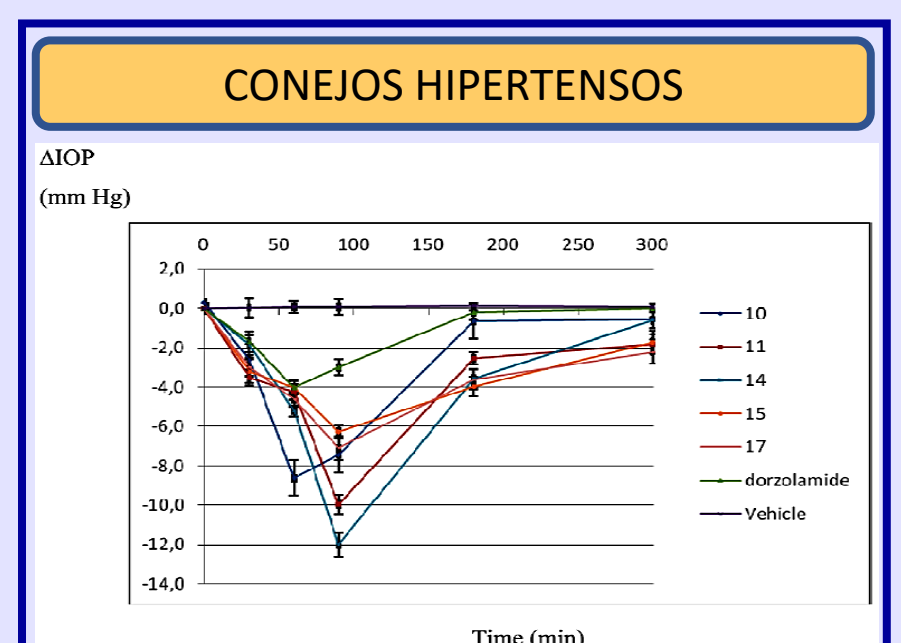
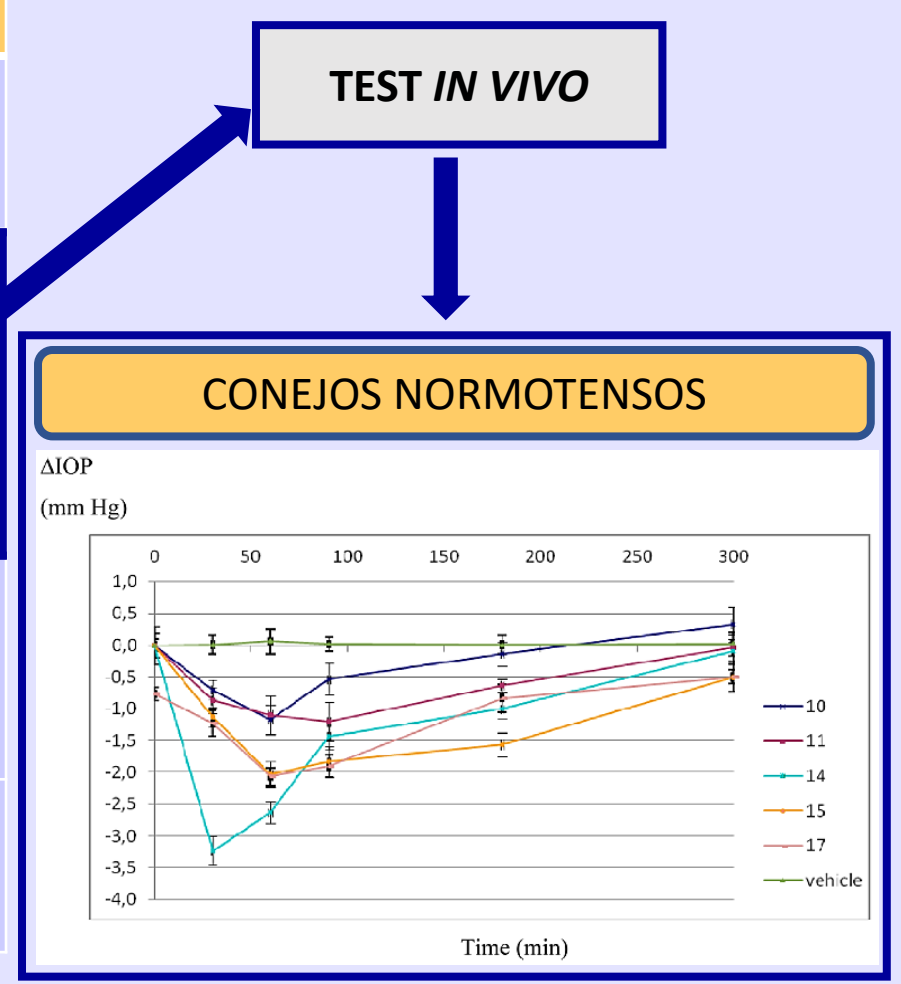
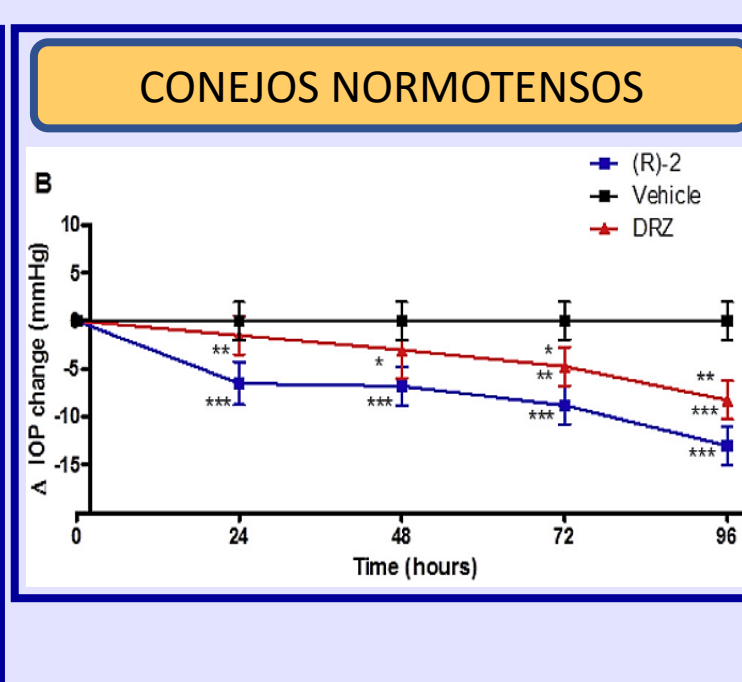
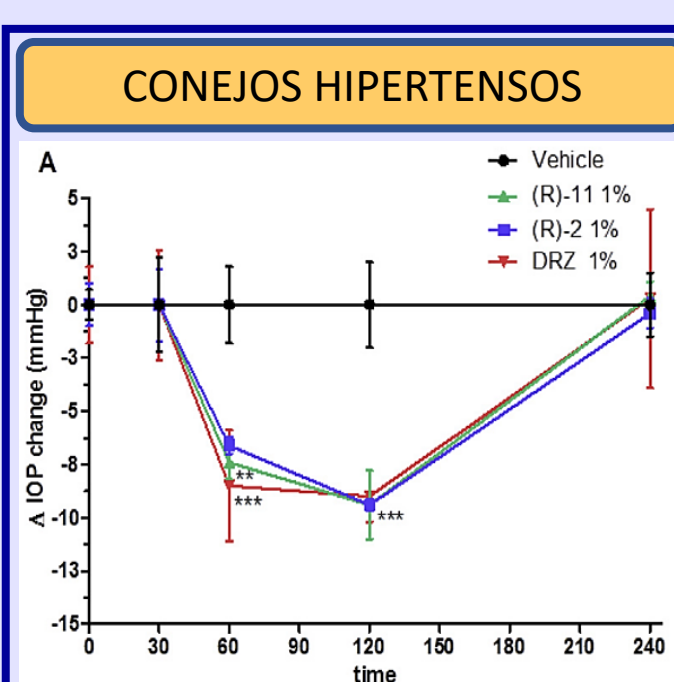


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

	2-Bencilpiperazina	Xantatos y Tritiocarbonatos
Estructura		<ul style="list-style-type: none">Tritiocarbonatos (CS₃²⁻)Ditiocarbamatos (R¹R²N-CS₂M⁺) -> Xantatos (RO-CS₂M⁺) -> Tioxantatos (RO-CS₂M⁺)
Sitio activo e interacciones	<ul style="list-style-type: none">Área hidrofóbica (bencil)Área hidrofílica (amina cargada)Zinc (grupo sulfonamida)Piperazina (flexibilidad)No queda clara la influencia de posición de ZBG ni la influencia de N-sustituyentes	<ul style="list-style-type: none">Zinc (azufre)OH de Thr199 (azufre anterior)NH (azufre distinto)Aminoácidos del sitio activo
Actividad inhibitoria	<ul style="list-style-type: none">Centro estereogénicohCA I y hCA II -> R/ShCA IV -> RhCA IX -> SSustituyentes unidos a N de piperazina	<ul style="list-style-type: none">Restos orgánicos

Isoforma	Potencia	R ₁	R ₂
hCA I	<ul style="list-style-type: none">(R)-6(R)-8(R)-11	<ul style="list-style-type: none">ZBGZBGCH₃	<ul style="list-style-type: none">PhCH₂COPhSO₂ZBG
hCA II	<ul style="list-style-type: none">(S)-17	<ul style="list-style-type: none">ZBG	<ul style="list-style-type: none">ZBG
hCA IV	<ul style="list-style-type: none">R baja Ki, mayor potencia (R)-11	<ul style="list-style-type: none">CH₃	<ul style="list-style-type: none">ZBG
hCA IX	<ul style="list-style-type: none">(S)-1(S)-7La mayoría, potencia baja	<ul style="list-style-type: none">ZBGZBG	<ul style="list-style-type: none">CH₂PhCH₃SO₂

Isoforma	Potencia baja	Potencia media	Potencia alta
hCA I	<ul style="list-style-type: none">AlquiloCicloalquilo	<ul style="list-style-type: none">AminoalcoxiArialalquiloPolíciclico	<ul style="list-style-type: none">Boc
hCA II	<ul style="list-style-type: none">AlquiloCicloalquilo	<ul style="list-style-type: none">12 -> Boc-NH-(CH₂)₆13 -> PhCH₂16 -> 1-Adamantil-CH₂19 -> PhCH₂20 -> AAZ	<ul style="list-style-type: none">10 -> Me₂N-CH₂CH₂OCH₂CH₂11 -> Boc-NH-(CH₂)₄14 -> Ph₂CHCH₂15 -> 2-Piridil-CH₂CH₂17 -> 1-Adamantil-CH₂CH₂18 -> [Structure]
hCA IX	Inefectivos	Inefectivos, excepto: <ul style="list-style-type: none">N-alquiloCicloalquiloDifeniletíl	Inefectivos, excepto: <ul style="list-style-type: none">Bencilo2-piridiletíl
hCA XII	Inefectivos	Inefectivos	Inefectivos, excepto: <ul style="list-style-type: none">Bencilo2-piridiletíl



CONCLUSIÓN

- Lo más importante en la enfermedad del glaucoma es el diagnóstico temprano y la incidencia sobre los factores de riesgo.
- Hasta el momento, los fármacos inhibidores de AC más utilizados en terapéutica han sido las sulfonamidas tradicionales, aunque actualmente han quedado en segundo plano.
- Modificaciones en las sulfonamidas con la adición del grupo 2-bencilpiperazina y novedades en terapéutica con la introducción de xantatos y tritioarbonatos.
- La potencia de los compuestos difiere en cada isoforma. Depende del centro estereogénico/sustituyentes unidos al N de la piperazina (2-bencilpiperazina) y de restos orgánicos (xantatos y tritioarbonatos).

BIBLIOGRAFÍA

- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? Surv Ophthalmol. noviembre de 2007;52 Suppl 2:S162-173.
- Mozaffarieh M, Flammer J. Is there more to glaucoma treatment than lowering IOP? Surv Ophthalmol. noviembre de 2007;52 Suppl 2:S174-179.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 14 de mayo de 2014;311(18):1901-11.
- Xanthates and trithiocarbonates strongly inhibit carbonic anhydrases and show antiglaucoma effects in vivo. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647428

