

Inhibidores de la vía del complemento: una opción innovadora para el tratamiento del síndrome Guillain-Barré

José Ángel Briseño Bautista¹, Ana Lorena San Martín Costes¹, Renata Moreno Zamudio¹, María Fernanda Arce Guízar¹, Marco Antonio Loza Mejía¹

¹Universidad La Salle, Facultad de Ciencias Químicas. CDMX, México.

josebrisenob@lasallistas.org.mx, renata.moreno@lasallistas.org.mx,
ana.san@lasallistas.org.mx, maria.arce@lasallistas.org.mx,
marcoantonio.loza@lasalle.mx

Resumen. En el marco del Objetivo de Desarrollo Sostenible 3, particularmente la meta 3.4 orientada a reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante prevención y tratamiento, se aborda el síndrome de Guillain-Barré (SGB), una enfermedad neurológica autoinmune poco frecuente, pero de alto impacto clínico. Ante la ausencia de una cura definitiva y el riesgo de secuelas permanentes, resulta fundamental explorar terapias innovadoras que prevengan el daño neurológico sin comprometer la función inmunitaria. En este trabajo se diseñaron inhibidores de la proteína C5, componente clave de la vía del complemento, empleando herramientas computacionales. A partir de una molécula base se generaron diversos derivados, que fueron evaluados mediante molecular docking y predicción de parámetros ADMET. El compuesto TUAC-06 mostró la mayor afinidad hacia C5, con interacciones moleculares favorables y un perfil farmacocinético-toxicológico prometedor, además de una ruta de síntesis viable. Estos hallazgos posicionan a TUAC-06 como un candidato potencial para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas al SGB, con la perspectiva de mejorar el pronóstico clínico y reducir el impacto de esta enfermedad si se confirma su eficacia y seguridad en estudios posteriores.

Palabras Clave: Síndrome de Guillain-Barré, complemento C5, diseño molecular

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El acceso a servicios de salud de calidad, la prevención de enfermedades y el tratamiento oportuno son pilares del Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades (Naciones Unidas, 2025). En este marco, el Programa Nacional Estratégico en Salud (Pronace Salud) ha identificado como problemática prioritaria el tratamiento de enfermedades neurológicas poco frecuentes, pero de alto impacto, entre ellas el síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación, 2025).

El SGB es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso periférico y se ha consolidado como la principal causa de parálisis flácida aguda a nivel mundial tras la virtual erradicación de la poliomielitis (Yuki & Hartung, 2012). Clínicamente, se manifiesta con debilidad muscular ascendente, parestias, alteraciones autonómicas y, en los casos graves, parálisis respiratoria. Desde el punto de vista fisiopatológico, corresponde a una polineuropatía inflamatoria aguda que suele desencadenarse después de infecciones virales o bacterianas, entre ellas las ocasionadas por *Campylobacter jejuni* o citomegalovirus (Solano, 2021). Este proceso se explica por el mimetismo molecular: el sistema inmunológico, al atacar al patógeno, reacciona de forma cruzada contra componentes del sistema nervioso periférico (Ortega-Martínez et al., 2005).

La respuesta autoinmune involucra la activación de la vía del complemento, una cascada inmunológica esencial en los procesos inflamatorios. En este contexto, la proteína C5 desempeña un papel central: su escisión produce C5a, un potente quimioatrayente, y C5b, que inicia la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC), responsable de la lisis celular (Giorgio et al., 2021). En el SGB, esta lisis contribuye al daño axonal y desmielinización de los nervios periféricos, lo que convierte a C5 en una diana terapéutica de gran relevancia (Figura 1).

Aunque la incidencia del SGB es baja —entre 0.38 y 2.53 casos por 100,000 personas-año, con valores promedio entre 1.1 y 1.8—, su impacto clínico y económico es considerable y se ha propuesto que podría resultar como un evento adverso muy raro asociado a la vacunación. La enfermedad es más frecuente en hombres y aumenta con la edad (Rueda-Nieto et al., 2025). A pesar de su rareza, implica costos elevados: se estima que la atención médica por paciente puede alcanzar los \$318,966, con un gasto global anual en torno a 1.7 mil millones de dólares (Morochu Anchatuña, Niola Toasa & Robles U., 2023).

Los tratamientos actuales, como la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa, aceleran la recuperación, pero no constituyen una cura definitiva, ya que la producción de autoanticuerpos persiste. El impacto en la calidad de vida y el riesgo de secuelas permanentes subrayan la necesidad de terapias más efectivas, capaces de intervenir en mecanismos inmunopatológicos clave. De este modo, la búsqueda de inhibidores específicos de la vía del complemento contribuye directamente a la meta 3.4 del ODS, que plantea reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante prevención y tratamiento oportuno.

2 Objetivo

Diseñar inhibidores dirigidos a la proteína C5 de la vía del complemento mediante estudios *in silico*, con el fin de proponer una estrategia terapéutica innovadora que prevenga el daño neurológico asociado al síndrome de Guillain-Barré sin comprometer la función inmunitaria.

3 Propuesta teórico-metodológica

Para alcanzar el objetivo planteado, se realizó una revisión bibliográfica sobre el síndrome de Guillain-Barré, sus tratamientos actuales y terapias en desarrollo. A partir de este análisis, se seleccionó como diana terapéutica la proteína C5 de la vía del complemento, debido a su papel central en la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC).

Como estructura base se eligió la molécula 1-(3-metoxi-5-(pentiloxi)fenil)-3-(1-feniletil)urea, cuya estructura se puede apreciar en la Tabla 1, previamente reportada por su afinidad hacia C5 y sus propiedades prometedoras (Zhang et al., 2012). Sobre esta se efectuaron 25 modificaciones estructurales, generando un training set de 26 compuestos.

Los derivados diseñados fueron evaluados mediante acoplamiento molecular (molecular docking) en Molegro Virtual Docker v. 6.0.1. (CLC Bio, Aarhus, Dinamarca), analizando la interacción ligando-receptor y la energía de unión, expresada como *Rerank score*, donde valores más negativos indican mayor afinidad.

Posteriormente, las moléculas se analizaron en la plataforma ADMETlab (<https://admetmesh.scbdd.com/>), considerando parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Entre los criterios de evaluación se incluyeron:

- Absorción y distribución: biodisponibilidad oral estimada, unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.
- Eliminación: depuración teórica (*clearance*, Cl).
- Seguridad y toxicidad: inhibición del canal hERG (cardiotoxicidad), hepatotoxicidad, mutagenicidad (prueba de Ames), carcinogenicidad y riesgo de daño hepático inducido por fármacos (DILI).

La comparación de los resultados permitió identificar a TUAC-06 como el derivado más prometedor, al combinar una alta afinidad molecular con un perfil farmacodinámico y farmacocinético favorable.

4 Discusión de resultados

Las moléculas pequeñas de origen sintético, como las diseñadas en este estudio, presentan ventajas sobre alternativas biotecnológicas como los anticuerpos monoclonales, ya que suelen ser más accesibles en su producción, caracterización y escalamiento. Por ello, es importante continuar estudiando moléculas de este tipo, a pesar de que haya ventajas también en el uso de fármacos biotecnológicos.

Entre los compuestos generados, TUAC-06 mostró los resultados más prometedores como inhibidor de la proteína C5. Los datos de perfil farmacológico predichos por métodos computacionales se muestran en la Tabla 1. TUAC-06 fue el único derivado con una afinidad teórica superior a la molécula de referencia (TUAC-01), con un *Rerank score* de -98 frente a -89, lo que sugiere una mayor capacidad de unión al blanco terapéutico. Además, mantuvo un perfil farmacodinámico, farmacocinético y de seguridad equivalente o superior al del compuesto original, mientras que el resto de los derivados presentó mayor riesgo de toxicidad o menor afinidad.

Las características ADMET predichas para TUAC-06 fueron favorables, incluyendo parámetros adecuados de absorción, distribución y eliminación, así como baja toxicidad relativa. Estos hallazgos respaldan su potencial como candidato para el desarrollo de nuevas terapias contra el síndrome de Guillain-Barré. Adicionalmente, se propuso una ruta de síntesis viable para TUAC-06 (Figura 2), la cual utiliza materias primas sean comercialmente accesibles, por lo que podría iniciarse en el corto plazo con una campaña de compuestos diseñados como inhibidores de C5.

En conjunto, los resultados sugieren que TUAC-06 posee ventajas tanto desde la perspectiva farmacológica como desde la de producción, lo que lo posiciona como el candidato con mayor potencial de desarrollo.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Entre los compuestos evaluados, TUAC-06 destacó como la mejor candidata, al mostrar una afinidad superior hacia C5 respecto a la molécula original y un perfil farmacodinámico y farmacocinético favorable. La estrategia de optimización estructural —particularmente el cierre de anillos para conferir rigidez y selectividad— resultó efectiva para mejorar sus propiedades de unión. No obstante, algunos parámetros relacionados con la seguridad, como la inhibición del canal hERG y ciertos indicadores de hepatotoxicidad, requieren atención en estudios posteriores. Por ello, se recomienda avanzar hacia validación preclínica experimental, acompañada de ajustes estructurales que optimicen su perfil toxicológico.

A futuro, sería valioso ampliar la quimioteca virtual de compuestos diseñados para explorar nuevas variantes con mayor afinidad teórica y propiedades farmacológicas más robustas. Asimismo, la evaluación del potencial de este tipo de fármacos en otras enfermedades neuroinmunes podría abrir nuevas líneas de investigación.

En conclusión, TUAC-06 se posiciona como un candidato innovador y prometedor para el desarrollo de terapias dirigidas al síndrome de Guillain-Barré, contribuyendo a los esfuerzos globales por mejorar el pronóstico de los pacientes y reducir el impacto de esta enfermedad neurológica.

6 Referencias

1. Giorgio, C., Zippoli, M., Cocchiato, P., Castelli, V., Varrassi, G., Aramini, A., Allegretti, M., Brandolini, L., & Cesta, M. C. (2021). Emerging role of C5 complement pathway in peripheral neuropathies: Current treatments and future perspectives. *Biomedicines*, 9(4), 399. DOI: 10.3390/biomedicines9040399
2. Morocho Anchatuña, J. R., Niola Toasa, A. G., & Robles U, M. (2023). Síndrome de Guillain-Barré: diagnóstico y tratamiento de una neuropatía inmunomediada. *Journal of American Health*, 6(1). Recuperado a partir de <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/168>
3. Naciones Unidas. (2025). *Salud y bienestar: Objetivo 3*. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
4. Ortega-Martínez, M. G., Jaramillo-Rangel, G., Ancer-Rodríguez, J., & Trujillo, J. R. (2005). *Mimetismo molecular en la neuropatogénesis del síndrome de Guillain-Barré*. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 6(5), 440-447. <https://previous.revmexneurociencia.com/articulo/mimetismo-molecular-en-la-neuropatogenez-del-sindrome-de-guillain-barre/>
5. Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación. (2025). *Pronaces Salud*. <https://secihti.mx/pronaces/pronaces-salud/>
6. Solano, F. (2021). *Características clínico-epidemiológicas del Síndrome de Guillain Barré en tres hospitales de Piura, 2018-2019*. Revista de Neuro-Psiquiatría. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972021000300165

7. Yuki, N., & Hartung, H. P. (2012). *Guillain–barré syndrome*. New England Journal of Medicine, 366(24), 2294–2304.

8. Zhang, M., Yang, X.-Y., Tang, W., Groeneveld, T. W. L., He, P.-L., Zhu, F.-H., ... Nan, F.-J. (2012). *Discovery and Structural Modification of 1-Phenyl-3-(1-phenylethyl)urea Derivatives as Inhibitors of Complement*. ACS Medicinal Chemistry Letters, 3(4), 317–321. doi:10.1021/ml300005w

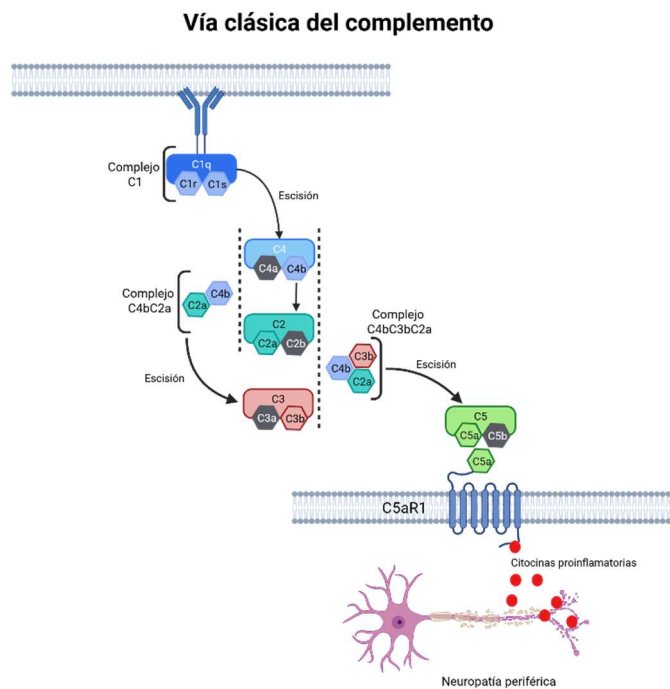


Figura 1. Activación del sistema del complemento por las vías clásica, de la lectina y alternativa, y la contribución de la proteína C5 en la inflamación y el daño en neuropatías periféricas. Elaboración propia basada en Giorgio et al. (2021).

Tabla 1. Evaluación farmacodinamia y farmacocinética

CC(C)NC(=O)Nc1ccc(OC)c(OCCCC)c1

TUAC-01

CC(C)NC(=O)Nc1ccc(OC)c(OCCCC)c1

TUAC-06

	Rerank Score	Sustrato gp-P	F30%	PPB	Vd	Cl	BBB	Inhibidor hERG	h-HT	Prueba de AMES	Carcinogenicidad	DILI
TUAC-01	-89	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>
TUAC-06	-98	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>	<div></div>

Sin riesgo

Aceptable

Riesgo

Nota: Re-rank Score: energía de unión ligando-receptor; **Sustrato P-gp:** reconocimiento y transporte por la glicoproteína P; **F30%: biodisponibilidad oral estimada al 30%;** **PPB: unión a proteínas plasmáticas;** **Vd:** volumen de distribución; **Cl:** depuración; **BBB:** capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica; **Inhibidor hERG:** riesgo de inhibición del canal iónico hERG; **h-HT:** hepatotoxicidad; **Prueba de AMES:** potencial mutagénico; **Carcinogenicidad:** potencial para inducir cáncer; **DILI:** daño hepático inducido por fármacos.

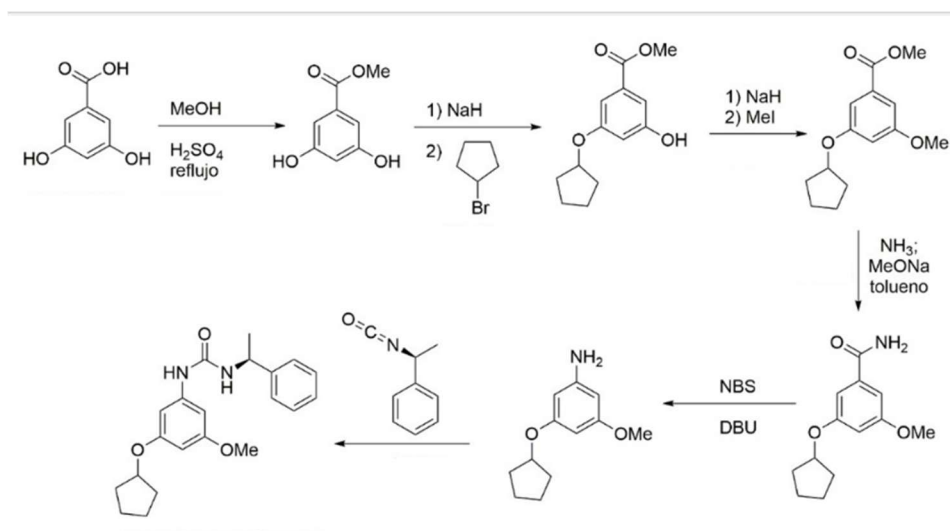


Figura 3. Ruta de síntesis de la molécula TUAC-06. Elaboración propia.