

Diseño basado en quimioinformática y estudios de acoplamiento molecular de análogos de Clorpromazina para disminuir los efectos secundarios en el tratamiento de la esquizofrenia

ITZEL ADRIANA CABILDO DELGADO, MELISSA GONZÁLEZ MONTIEL, MAYTE ALEJANDRA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, VALERIA QUINTANAR DAMIÁN, ANDREA GEORGINA SAYAGO FUENTES

Resumen— En este trabajo se reportan los resultados de las moléculas diseñadas a partir de la modificación estructural de un fármaco antipsicótico, la Clorpromazina, para disminuir los efectos secundarios en el tratamiento de la esquizofrenia. Se utilizaron filtros quimioinformáticos y un programa de acoplamiento molecular para identificar moléculas que posiblemente tuvieran actividad farmacológica en los receptores involucrados en esta enfermedad. Los receptores en los que se enfocó el diseño fueron los dopaminérgicos (D3) y serotoninérgicos (5HT1B) en los cuales se buscó que la molécula mostrara una mayor afinidad, mientras que, en los receptores muscarínicos (M1) se buscó una menor afinidad debido a que estos se relacionan con un gran número de efectos secundarios. Se diseñaron 25 moléculas a partir del farmacóforo del antipsicótico con las que posteriormente se realizó el análisis quimioinformático, seleccionando así dos moléculas conjuntivas con un ansiolítico, las cuales presentaron propiedades farmacológicas más prometedoras que la Clorpromazina. Estos resultados nos permiten proponer el uso de estas moléculas como potenciales de fármacos para que los pacientes no abandonen el tratamiento. Por lo que finalmente se propone llevar a cabo la síntesis y pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Palabras clave: Esquizofrenia, Clorpromazina, Receptores, Antipsicótico, Filtros quimioinformáticos.

I. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental severo que afecta al pensamiento, las emociones y el comportamiento. Es la forma más frecuente de trastorno mental severo y afecta a una persona de cada 100. Es poco frecuente antes de la pubertad y más probable que comience entre los 15 y los 35 años. Esta enfermedad con frecuencia dura toda la vida. [1]

ITZEL ADRIANA CABILDO DELGADO, MELISSA GONZÁLEZ MONTIEL, MAYTE ALEJANDRA, HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, VALERIA QUINTANAR DAMIÁN, ANDREA GEORGINA SAYAGO FUENTES, pertenecen a la carrera de QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO de la Facultad de Ciencias Químicas y realizaron el proyecto dentro del curso de FARMACOLOGÍA MOLECULAR (andrea.sayago@lasallistas.org.mx).

El proyecto fue asesorado por el Dr. MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA.

Los autores agradecen a su asesor que estuvo apoyándolos en los avances de su proyecto.

Síntomas

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican de tres maneras: los positivos, los negativos y los cognitivos.

Las personas con síntomas positivos frecuentemente “pierden contacto” con la realidad en los cuales destacan: alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y trastornos del movimiento. En el caso de los síntomas negativos, estos se asocian con la interrupción de las emociones y los comportamientos normales. Mientras que los síntomas cognitivos se consideran los más sutiles debido a que se caracterizan por problemas con la memoria y sólo se detectan cuando se realizan pruebas por otras razones. [2]

Fisiopatología

La hipótesis mejor fundamentada que explica la fisiopatología de la esquizofrenia es la dopaminérgica, la cual postula el incremento de la actividad dopaminérgica cerebral de la vía mesolímbica. Posteriormente con base en esta hipótesis se sugirió la existencia de una regulación diferencial en las proyecciones dopaminérgicas cerebrales, en donde se presentaba una disminución del tono cortical de la función dopaminérgica, especialmente en la corteza prefrontal, lo cual puede estar relacionado con una relativa hiperactividad en las estructuras subcorticales. En el campo clínico, dicha actividad hiperdopaminérgica se ha asociado con la presencia de síntomas positivos, y la actividad hipodopaminérgica con la presencia de síntomas negativos.

Otra teoría en la que se ha implicado a la corteza prefrontal y algunas estructuras límbicas como la corteza del cíngulo en la fisiopatología de la esquizofrenia, ya que se piensa que estas estructuras contribuyen particularmente con el empeoramiento de los síntomas negativos y cognoscitivos y en menor medida, con la presencia de los síntomas positivos.

Los receptores D1, que normalmente se expresan en la corteza prefrontal, se han implicado en el control de la memoria de trabajo, y la disfunción de la misma constituye uno de los rasgos característicos de la esquizofrenia. Actualmente se piensa que el receptor 5HT2 tiene implicación en su etiopatogenia. [3]

Principales receptores involucrados en el tratamiento de la esquizofrenia.

Se han encontrado que los receptores dopaminérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del SNC donde son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la dopamina. El estudio de los sistemas y receptores dopaminérgicos del SNC han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos como la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia, así como con la adicción a drogas. [4]

Los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ están acoplados a proteínas G y son receptores con múltiples vías de señalización celular y están implicadas en la regulación de una variedad de funciones cerebrales fisiológicas constituyendo de este modo objetivos terapéuticos para la obesidad, el sueño, la memoria, la adicción o trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central regulan el sueño, vigilia y memoria. [5]

Los receptores M₁ están implicados en respuestas complejas tales como la memoria, atención, analgesia, visión borrosa, sudoración, náuseas y vómitos. [6]

Tratamiento

El tratamiento se basa fundamentalmente en la utilización de fármacos antipsicóticos (AP). La selección del antipsicótico debe basarse en los antecedentes de respuesta a tratamientos previos, el perfil de efectos adversos del fármaco y el coste.

Antipsicóticos clásicos: Son medicamentos utilizados para el tratamiento de las diversas formas de esquizofrenia. Se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos, aunque también actúan sobre receptores de otros neurotransmisores como los adrenérgicos, los muscarínicos y los serotoninérgicos, etc. Producen muchos efectos indeseables y, en general, no son muy bien aceptados por los pacientes. Son poco eficaces sobre la sintomatología negativa.

Antipsicóticos atípicos: Buscan el aumento de la selectividad antidopaminérgica o que sean antiserotoninérgicos y antidopaminérgicos. Tienen baja incidencia de efectos secundarios, incremento de la eficacia y útiles en síntomas negativos. Se caracterizan por tener poca capacidad de producir catalepsia, pero bloquean potentemente la hiperlocomoción inducida, mientras que los antipsicóticos clásicos son equipotentes en ambos modelos. [7]

Clorpromazina

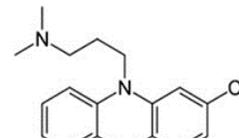
La clorpromazina, fue el primer antipsicótico fenotiazínico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia que marcó el inicio del tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, se ha interrumpido su uso debido a que durante su empleo se tienen muchos problemas en relación a la gran cantidad de efectos

secundarios producidos al paciente, empeorando la calidad de vida y los pacientes continuamente prefieren dejar el tratamiento.

Aunque aún se utiliza en casos donde el paciente comienza con el tratamiento por su baja potencia, pero se prefiere interrumpir al poco tiempo por la degeneración anémica que se produce. La Clorpromazina es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂ y similares (D₃ y D₅). El bloqueo de estos receptores induce una reducción de la transmisión neuroléptica en el cerebro anterior. Lo que se traduce en un aumento de la actividad dopaminérgica neural en el momento en el que se administra la Clorpromazina.

Bloquea los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ y 5-HT₂ lo que induce efectos ansiolíticos y antiagresivos y una atenuación de los efectos extrapiramidales. Sin embargo, al mismo tiempo, se produce hipotensión, sedación, ganancia de peso y dificultad en la eyaculación, los receptores muscarínicos M₁ Y M₂ también se ven afectados por el bloqueo, lo que causa efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, constipación, visión borrosa y taquicardia sinusal).

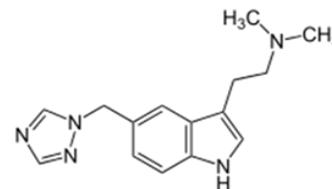
Es un fármaco altamente lipófilo que se une en una elevada proporción a las proteínas del plasma (95-98%). Solo el 32% de la dosis aparece en su forma activa en la circulación sistémica, debido a un metabolismo hepático de primer paso. Después de administraciones repetidas, la biodisponibilidad se reduce hasta el 20%. [8]



Ansiolíticos agregados

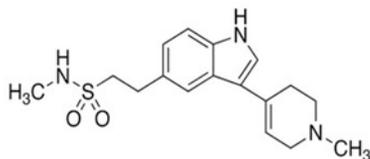
Rizatriptán

El Rizatriptán es un agonista selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina tipo 5HT_{1B} y 1D, con una débil actividad sobre otros receptores 5-HT, pero sin actividad sobre los receptores alfa, beta, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos o benzodiazepínicos. Los efectos terapéuticos del rizatriptán se deben a su acción sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}. [9]



Naratriptán

El Naratriptán es un potente agonista de los receptores de serotonina 5-HT₁ tipos B y D. El Naratriptán actúa sobre los receptores 5-HT₁ provocando una vasoconstricción del lecho carotídeo y bloqueando la liberación de los neuropéptidos pro-inflamatorios. [10]



II. OBJETIVOS

1. Modificar estructuralmente la molécula de la clorpromazina mediante filtros quimioinformáticos y docking con la finalidad de diseñar una molécula que pueda disminuir los efectos secundarios que se presentan en la esquizofrenia.
2. Seleccionar las moléculas que tengan un mejor potencial de actividad biológica en comparación con la clorpromazina.

III. METODOLOGIA

A partir de la búsqueda de los receptores neuronales afectados en la Esquizofrenia y de los tratamientos existentes, se seleccionó un antipsicótico, la Clorpromazina; de la cual se estudió su mecanismo de acción y se identificó su farmacóforo para proponer estrategias de modificación estructural y generar nuevas moléculas que fueran capaces de tener el mismo efecto antipsicótico y disminuir algunos de los efectos secundarios que provoca dicho medicamento. Estas moléculas fueron diseñadas con el programa ACD/ChemSketch y su geometría se optimizó con este mismo programa.

Para el diseño de fármacos asistido por computadora, se utilizaron programas de química computacional generando así una base de datos con la información proporcionada. Los programas utilizados fueron los siguientes:

Molinspiration. Realiza la predicción de la actividad biológica y verificación del cumplimiento de la regla de Lipinski (relacionado con la biodisponibilidad oral). [11]

Pass Online Versión 2.0. Realiza la predicción de la potencial actividad biológica que tiene la molécula. [12]

Osiris. Realiza la predicción toxicológica de la molécula, comparándola con compuestos similares de otras bases de datos. [13]

Molegro Versión 6.0. En este programa se diseña un el reacomodo de la molécula de tal manera que sea más favorable para la interacción con su receptor (Docking).

En cuanto a este estudio, fue realizado tomando como base la estructura cristalina de un receptor seleccionado de la PROTEIN DATA BANK eligiendo así el que tuviera alta resolución y un ligando unido al sitio de interés para realizar Docking local.

Para la preparación del receptor, se utilizó el programa Molegro Version 6.0 removiendo las moléculas del disolvente (agua), así como los cofactores que tuviera. Después de esto se detectaron sus cavidades y se seleccionó un sitio de unión apropiado para la molécula propuesta.

En el estudio del dockeo se estableció un algoritmo de acoplamiento con 1500 interacciones máximas con un tamaño de población de 50 y en un mínimo de 25 corridas para cada molécula propuesta con el consiguiente retorno de una pose por corrida.

Finalmente se seleccionaron las moléculas cuyos resultados cumplen con nuestros requerimientos.

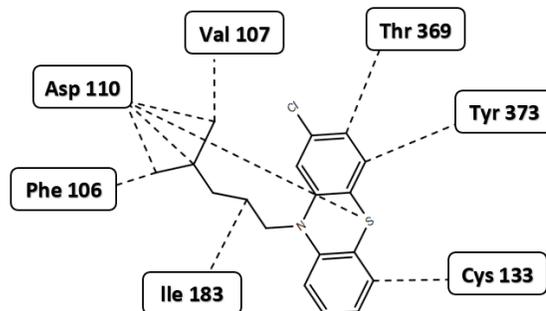
Criterio de selección: Molécula que tenga un valor más positivo (menor puntaje = score) en el Docking del receptor M1, mientras que en los receptores 5HT y D tengan un valor más negativo (mayor puntaje = score) en comparación a la Clorpromazina.

IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

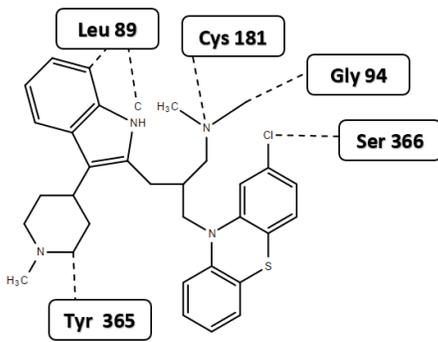
A continuación se muestran las estructuras de las moléculas seleccionadas y la molécula de referencia con las distintas interacciones que tienen con los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y muscarínicos que se obtuvieron a partir del programa *Molegro Versión 6.0*.

Interacciones con los receptores dopaminérgicos

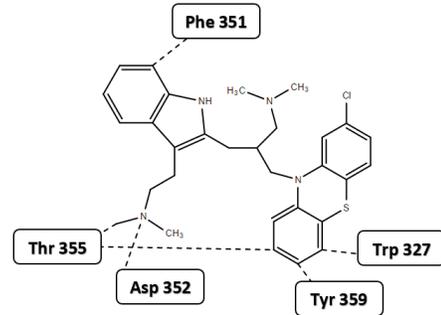
Clorpromazina con receptor Dopaminérgico D3 (3PBL)



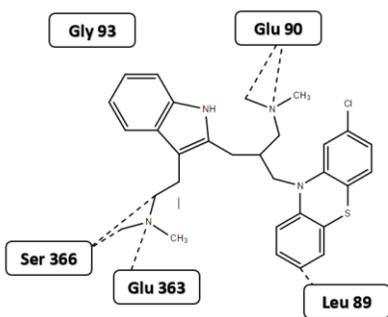
Conjuntiva- Naratriptan con receptor Dopaminérgico D3 (3PBL)



Conjuntiva- Rizatriptan con receptor Serotoninérgico 5HT1B (A1AQ)

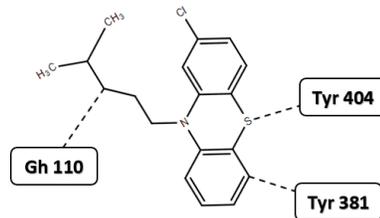


Conjuntiva- Rizatriptan con receptor Dopaminérgico D3 (3PBL)



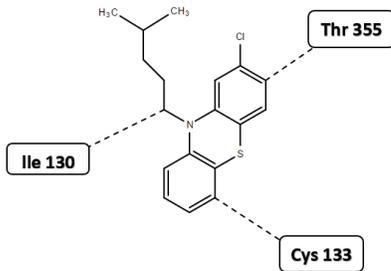
Interacciones con los receptores muscarínicos:

Clorpromazina con receptor Muscarínico M1 (5 CVX)

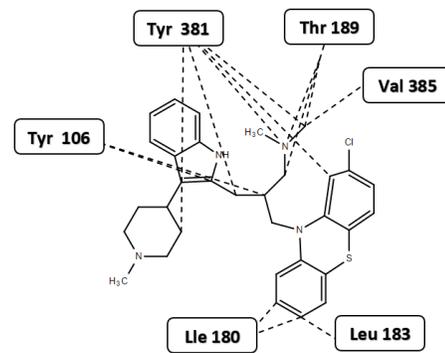


Interacciones con los receptores serotoninérgicos:

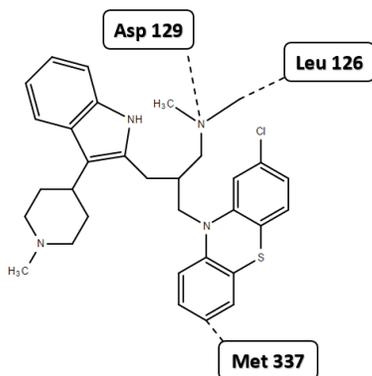
Clorpromazina con receptor Serotoninérgico 5HT1B (A1AQ)



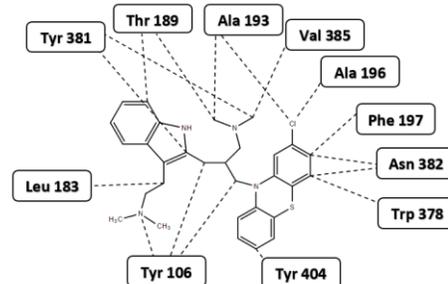
Conjuntiva- Naratriptan con receptor Muscarínico M1 (5 CVX)



Conjuntiva- Naratriptan con receptor Serotoninérgico 5HT1B (A1AQ)



Conjuntiva- Rizatriptan con receptor Muscarínico M1 (5 CVX)



En los siguientes cuadros se muestran los resultados que se obtuvieron de los distintos programas de química

computacional de las moléculas seleccionadas así como la del antipsicótico de referencia:

Las moléculas diseñadas presentaron resultados con posible actividad biológica de acuerdo a los resultados obtenidos de los filtros quimioinformáticos utilizados. Algunas de las actividades biológicas pueden ser: antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivos, etc.

Las moléculas conjuntivas del farmacóforo de Clorpromazina con Naratriptan y con Rizatran diseñadas por docking tuvieron el puntaje negativo mayor en comparación con la Clorpromazina (fármaco de referencia), siendo éstos los más selectivos en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, mientras que en los receptores muscarínicos se obtuvieron los puntajes más positivos siendo menos afines que el de la Clorpromazina.

CUADRO I
RESULTADOS OBTENIDOS UTILIZANDO DIFERENTES FILTROS
QUIMIOINFORMÁTICOS

Molécula	Mol inspiration	Passonline	Osiris			
			Toxicidad			
	log P	Actividad	M	T	I	ER
<i>Clorpromazina</i>	2.03	Inhibidor de la recaptación de Neurotransmisores Inhibidor de la recaptación de 5Hidroxitriptamina	NR	NR	NR	R
<i>Conjuntiva con Naratriptan</i>	7.73	Anticonvulsivo Inhibidor de la recaptación de Neurotransmisores Antidepressivo, parecido a Imipramina Antipsicótico	NR	NR	NR	R
<i>Conjuntiva con Rizatriptan</i>	7.54	Inhibidor de la recaptación de 5Hidroxitriptamina Antagonista de 5Hidroxitriptamina 7S Antagonista de 5Hidroxitriptamina 7L Agonista de la prostaglandina D2	NR	NR	NR	R

M=Mutagénico, T=Tumorigénico, I=Irritante, ER=Efecto reproductivo, NR=No hay riesgo, R=Riesgo.

Por otro lado, con el índice de selectividad, se puede también observar que las moléculas diseñadas tienen mayor selectividad que la Clorpromazina respecto a los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, en donde se muestra un incremento considerable en el índice de selectividad de las moléculas de interés. Por lo tanto, se supone que éstas podrían desarrollar menos efectos secundarios.

Para determinar qué molécula es más selectiva hacia los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos se consideró el porcentaje de selectividad para cada receptor, el cual se obtuvo a partir de los dos primeros decimales de los valores de índice de selectividad que se muestran en el cuadro II.

Los valores que se muestran en el cuadro III se observó que la molécula que presenta un mayor porcentaje de selectividad en ambos receptores fue la molécula conjuntiva con Rizatriptan. Sin embargo, cabe mencionar que la molécula conjuntiva con Naratriptan no es descartable ya que también cumple con nuestros objetivos.

CUADRO II
RESULTADOS OBTENIDOS UTILIZANDO EL PROGRAMA
MOLEGRO

Moléculas	Receptor	Rerank	Índice de
		Score	selectividad
<i>Clorpromazina</i>	Serotoninérgicos	-84.3961	0.9220
	Dopaminérgicos	-74.9632	0.8189
	Muscarínicos	-91.5316	-
<i>Conjuntiva con Naratriptan</i>	Serotoninérgicos	-131.748	1.8292
	Dopaminérgicos	-110.771	1.5379
	Muscarínicos	-72.0243	-
<i>Conjuntiva con Rizatriptan</i>	Serotoninérgicos	-126.155	1.8908
	Dopaminérgicos	-108.05	1.6195
	Muscarínicos	-66.7176	-

A partir de estos resultados se puede deducir que en los estudios *in silico* las moléculas diseñadas presentan menores efectos secundarios y además siguen conservando sus propiedades farmacológicas en el tratamiento de la esquizofrenia, permitiendo que se consideren como alternativas para aumentar la expectativa de vida y mejorar la calidad de ésta para los pacientes que sufren dicha enfermedad.

CUADRO III
PORCENTAJES DEL ÍNDICE DE SELECTIVIDAD DE LOS
RECEPTORES INVOLUCRADOS.

PORCENTAJE DE ÍNDICE DE SELECTIVIDAD		
Moléculas	Receptor	%
<i>Conjuntiva con Naratriptan</i>	Serotoninérgicos	82.92
	Dopaminérgicos	53.79
<i>Conjuntiva con Rizatriptan</i>	Serotoninérgicos	89.08
	Dopaminérgicos	61.95

V. CONCLUSIONES

Se lograron diseñar *in silico* dos moléculas con menor afinidad a los receptores Muscarínicos y mayor afinidad a los receptores Serotoninérgicos y Dopaminérgicos, generando una posible y mejor alternativa al tratamiento actual con antipsicóticos, reduciendo los efectos secundarios generados por el uso de Clorpromazina siendo este el motivo principal de la interrupción del uso de dicho medicamento por lo que los pacientes no tienen una buena calidad de vida.

VI. PERSPECTIVAS

Se pretende realizar la síntesis de las dos moléculas cuyos resultados fueron significativos en comparación con la Clorpromazina, para posteriormente evaluar la interacción de estas moléculas con los receptores propuestos, en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Este trabajo permite proponer una molécula útil para el tratamiento de la esquizofrenia (con un mayor efecto) y mayor reducción de los efectos secundarios, en comparación con el fármaco de referencia.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer principalmente al Dr. Marco Antonio Loza Mejía por alentarnos a realizar un proyecto en el campo de la farmacología y brindarnos todas las herramientas necesarias para poder alcanzar el propósito de nuestra investigación.

REFERENCIAS

- [1] Psychiatrists, R. C. (s.f.). ESQUIZOFRENIA. Recuperado el 08 de Marzo de 2016, de <http://www.sepsiq.org/file/Royal/21-Esquizofrenia.pdf>
- [2] Mental, I. N. (2002). Esquizofrenia. Recuperado el Marzo de 2012, de http://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/esquizofrenia-2011/schizophrenia-spanish_142536.pdf
- [3] Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. (2014). I. Etiología y fisiopatogenia. En Guía basada en la evidencia de la APAL y de la APM para el tratamiento de la esquizofrenia (págs. S2 - S3). Ciudad de México: Revista Salud Mental (Medigraphic).
- [4] Trujillo, R. (2000). Dopamina... síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Recuperado el 5 de mayo de 2016, de <http://www.fisio.buap.mx/online/2000-4.PDF>
- [5] Quesseveur, G. (2012). 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression. Recuperado el 5 de mayo de 2016, de http://www.neuropharmacologie.upsud.fr/Gael_Quesseveur_files/22917059.pdf
- [6] Psicofarmacología, I. d. (24 de junio de 2010). Receptores de acetilcolina: muscarínicos y nicotínicos. Recuperado el 2 de abril de 2016, de <http://institutodepsicofarmacologia.com/receptoresacetilcolina-muscarinicos-nicotinicos#receptores%20muscarinicos>
- [7] Sociedad Española de Psiquiatría. (1998). Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia. Recuperado el 8 de marzo de 2016, de [http://www.fundacionsalto.org/documentos/Tratamiento%20de%20la%20esquizofrenia%20\(SEP\).pdf](http://www.fundacionsalto.org/documentos/Tratamiento%20de%20la%20esquizofrenia%20(SEP).pdf).
- [8] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y. (1 de Diciembre de 2008). VADEMECUM Obtenido de Clorpromazina:<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c137.htm>
- [9] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y. (13 de Abril de 2010). VADEMECUM. Obtenido de Rizatriptán:<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r023.htm>
- [10] Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, a. y. (14 de Octubre de 2008). VADEMECUM. Obtenido de Naratriptán:<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n008.htm>
- [11] Molinspiration: <http://www.molinspiration.com/>
- [12] Pass Online Versión 2.0:<http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
- [13] Osiris: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>