

Nuevas estrategias de la Química Farmacéutica para el desarrollo de compuestos antidepresivos

Dra. Evelina G. Ferrer

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud la depresión es un trastorno mental común y a nivel mundial más de 300 millones de personas sufren de depresión. Se estima además como una de las principales causas de discapacidad que afecta mayoritariamente a las mujeres que a los hombres (1). Asimismo, el estado depresivo abarca varios trastornos relacionados con el estado de ánimo, y según la Asociación Americana de Psiquiatría (2) se clasifica en los siguientes desórdenes: depresión mayor, bipolar, distímico, ciclotímico y del estado de ánimo debido a condiciones médicas y/o abuso de sustancias. La depresión se asume como un resultado de interacciones entre diferentes factores sociales, psicológicos y biológicos. En términos generales existe un desencadenante que se relaciona a una circunstancia adversa de la vida. Existe una correlación directa con la salud que puede ser de ida y vuelta. Es decir, la depresión generada por la situación adversa induce por ejemplo estrés u otro tipo de disfunciones o la alternativa inversa mediante la cual el padecimiento de una enfermedad (cáncer, hipertiroidismo, enfermedades cardíacas, etc.) trae como consecuencia el estado depresivo. Esa correlación es tan importante que de hecho la bibliografía muestra estudios relacionados a la utilización de drogas antidepresivas que poseen actividad antitiroidea (3), anticancerígena (4), así como la potenciación de la actividad cancerígena de fármacos de platino cuando son co-administrados con sustancias antidepresivas, debido justamente al estado depresivo que genera esta enfermedad. Los tratamientos antidepresivos incluyen en algunos casos la utilización de medicamentos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos. La acción común de los fármacos antidepresivos es favorecer la neurotransmisión monoaminérgica, sin embargo sus mecanismos de acción varían de unas moléculas a otras. Desde el punto de vista funcional (5) pueden clasificarse como se muestra en la siguiente Tabla A.

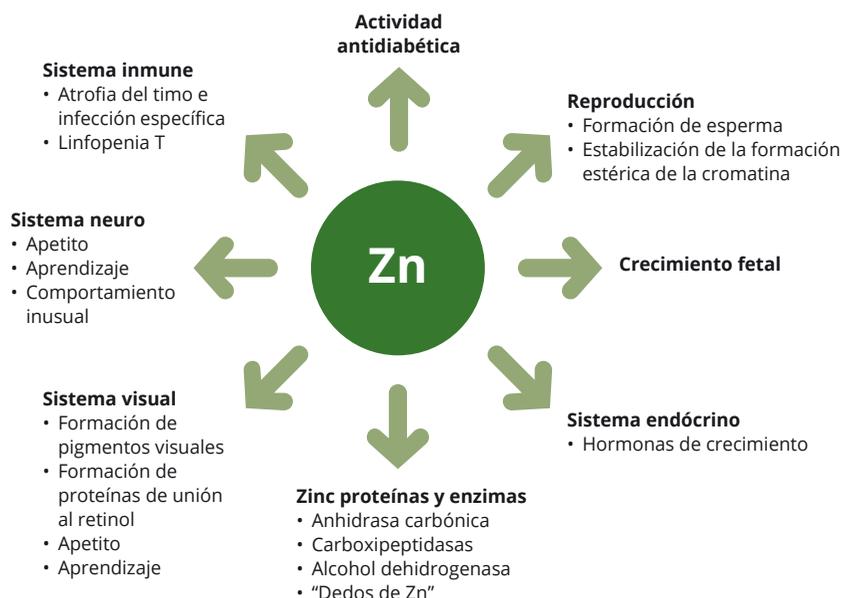
Aunque las fármaco-terapias para la depresión puede incluir alguna de este conjunto de drogas, su eficacia ha demostrado no ser tan satisfactoria ya que muchas ejercen múltiples efectos secundarios no deseados. Una rápida enumeración de los efectos adversos incluyen, siempre dependiendo del tipo de agente antidepresivo que se administre: (i) temblores, (ii) taquicardia, (ii) bloqueo de efectos antihipertensivos, (iii) alteraciones gastrointestinales (pérdida de peso), (iv) aumento o disminución de la ansiedad (dosis dependiente), (v) disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido), (vi) interacciones con triptófano, monoamina, (vii) activación psicomotora, (viii) visión borrosa,

Tabla A: Clasificación funcional de sustancias antidepresivas (Adaptado según (5))

Antidepresivo	Función
Isocarboxazida Fenelzina Tranilcipromina	Inhibidores de la Monoamino Oxidasa
Amoxapina Desipramina Doxepin Maprotilina Nortriptilina Protriptilina Reboxetina	Bloqueadores del transporte de norepinefrina
Amitriptilina Citalopram Clomipramina Fluoxetina Fluvoxamina Imipramina Paroxetina Sertralina Trimipramina Venlafaxina	Bloqueadores del transporte de serotonina
Bupropion	Bloqueador de transporte de dopamina
Mirtazapina Nefazodona Trazodona	Bloqueadores de receptores de serotonina 5-HT _{2A} (5-hidroxitriptamina)

(ix) boca seca, (x) estreñimiento, (xi) retención urinaria, (xii) disfunción de la memoria, entre otros. Esas son las razones por las cuales la búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos con una disminución de los efectos secundarios continúa siendo un desafío para la Química Medicinal y la Farmacología. En ese contexto, y en el análisis de observaciones clínicas surgió como objetivo el estudio, implicancia y relevancia del papel que cumplen muchos de los elementos químicos esenciales para los sistemas biológicos y en particular en la depresión. Se sabe que la esencialidad tiene la base de la función bioquímica específica y que éstos elementos están involucrados en una variedad de mecanismos tales como (i) regulación de la función celular, (ii) crecimiento y mantenimiento, (iii) neuromodulación. A su vez son sintetizados u obtenidos a través de la dieta y su deficiencia incluye alteraciones en la función inmunológica, cognitiva, crecimiento y desarrollo. En ese sentido, estudios preclínicos y clínicos han mostrado la importancia de muchos elementos en la depresión y ansiedad, específica-

Esquema A: Funciones biológicas del Zn.



mente en las alteraciones de la homeostasis del elemento metálico. Muchos elementos influyen en la transmisión neuronal involucrada en los procesos emocionales, tales como el serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, glutamatérgico y sistemas GABAérgicos (6). **En relación a esta temática la ciencia ha proporcionado información valiosa sobre la implicancia del Zn en los trastornos psiquiátricos, en particular, la depresión y la ansiedad.** Como se sabe, el zinc, en su forma de catión divalente es uno de los elementos traza esenciales más abundante en el cuerpo humano, con múltiples funciones (catalítica, estructural y de regulación). Actualmente se conoce que más de 100 enzimas necesitan Zn(II) para su función catalítica. A diferencia de otros elementos traza, se pueden encontrar ejemplos de enzimas que requieren Zn(II) en las seis clases (oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, lisasas, isomerasas y ligasas)(7) (Esquema A(8)).

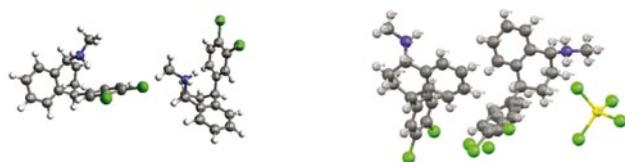
Por ende, participa en una gama de procesos bioquímicos relacionados con el metabolismo humano y no es extraño que múltiples funciones fisiológicas y metabólicas se vean alteradas cuando ocurre su deficiencia. En particular, este bioelemento se encuentra presente en el sistema nervioso central, en la corteza cerebral, glándula pineal y en el hipocampo. Recientemente una recopilación de datos clínicos ha revelado menor concentración de cinc de suero en pacientes que sufren de depresión, la que puede normalizarse después de una terapia eficaz antidepresiva, por tanto se encuentra en estudio la capacidad del cinc como un modulador endógeno de la actividad neuronal que puede desempeñar un papel importante en la depresión. De hecho, actualmente existen una serie de estudios que demuestran su capacidad antidepresiva tanto en su forma de sales simples como en combinación con fármacos antidepresivos (6). Otro de los bioelementos que atrae la atención desde el punto de vista de su participación en este tipo de procesos antidepresivos es el cobre. Respecto al cobre la bibliografía es extensa. Se pueden también enumerar ampliamente su

participación en los sistemas biológicos: (i) forma parte del sitio activo en diversas enzimas, (ii) participa en todos los aspectos del metabolismo, incluyendo la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, la desintoxicación de radicales libres, formación de pigmento, el tejido conjuntivo y síntesis y metabolismo del hierro, entre otras. Desempeña un papel clave en muchas enfermedades, incluyendo trastornos del metabolismo, es decir, enfermedad de Menkes y Wilson y enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica familiar, el Alzheimer o las enfermedades priónicas (9). Especialmente para el estado depresivo se pueden mencionar algunas evidencias que lo relacionan con el cobre. Este bioelemento, como componente de enzimas como la Monoamino Oxidasa (MAO), la Dopamina β Hidrolasa (DBH) y la Tirosina Hidrolasa presenta influencia sobre la vía catecolaminérgica implicadas en la fisiopatología de la depresión. Se ha comprobado que su deficiencia reduce los niveles de DBH disminuyendo la concentración de noradrenalina así como en el estado de depresión post parto los niveles de cobre se encuentran elevados.

La producción de metalodrogas, es decir la combinación de elementos metálicos con ligandos orgánicos y/o de interés biológico y/o farmacológico (por ejemplo los complejos de coordinación, como el ampliamente reconocido compuesto anticancerígeno *cis*-platino) resulta ser una estrategia química combinatoria como por ejemplo lo es la preparación de co-cristales. **Éstas se convirtieron en los años recientes en una alternativa válida para la producción de nuevos fármacos donde ya sea el efecto sinérgico o la coadministración de sustancias farmacológicas presentan resultados de actividades potenciadas que pueden ser utilizados en el campo de la industria farmacéutica.** Desde un punto de vista de la Farmacoquímica inorgánica resultó interesante encarar una serie de nuevos compuestos transformando químicamente a la reconocida sertralina (SerH), formando un complejo de coordinación. El fármaco antidepresivo sertralina es un potente y selectivo inhibidor

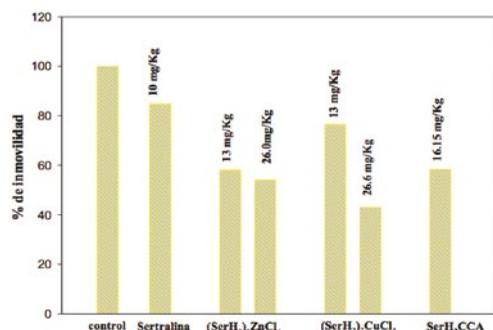
del mecanismo de recaptación de serotonina. La idea base fue combinar el Zn, para el cual como mencionamos se le reconocen capacidades antidepresivas con el medicamento mencionado. La preparación resultó en el compuesto de la Figura 1 (derecha)(10).

Figura 1: Izquierda: Sertralina (C₁₇H₁₇NCl₂). Derecha: Representación de la estructura cristalina del compuesto (SerH₂)₂ZnCl₄ (C₃₄H₃₅Cl₈N₂Zn, Patente: N° 20150103320, Argentina).



Para determinar la actividad antidepresiva del mismo se utilizó el Test de Natación Forzada (Tratamiento crónico), que es un conocido test conductual para la evaluación de drogas antidepresivas y se complementó con la Prueba de Campo Abierto para la determinación de la actividad locomotora. En todos los casos se utilizaron ratas Wistars (11). Para los ensayos, se utilizó de forma comparativa una dosis activa de sertralina (10 mg/Kg), una dosis proporcional del nuevo compuesto que contuviera esa cantidad de sertralina de 13,0 mg/Kg y una dosis mayor (26,0 mg/kg) a fin de evaluar comparativamente (dosis-respuesta).

Figura B: % de inmovilidad obtenidos en el test de natación forzada para los compuestos: sertralina (10mg/Kg), (SerH₂)₂ZnCl₄ (13.0 mg/Kg y 26.0 mg/Kg), (SerH₂)₂CuCl₄ (13.0 mg/Kg y 26.6 mg/Kg) y SerH₂CCA (16.15 mg/Kg)



Los resultados obtenidos demostraron la capacidad del mismo de la reducción del tiempo de inmovilidad en

un 46% a la dosis mayor (10) (Figura B), así como también produjo un aumento significativo en la natación. En ambos casos produjo efectos mayores que sertralina.

De manera similar se preparó el complejo con cobre ((SerH₂)₂CuCl₄, C₃₄H₃₆Cl₈CuN₂)(12) y el co-cristal formado entre sertralina y ácido cumarín carboxílico (SerH₂CCA, C₂₇H₂₂Cl₂NO₄) (13). Todos los nuevos compuestos preparados modificando la estructura de sertralina y combinando con los elementos esenciales por formación de compuestos de coordinación y, en el último caso, el co-cristal conteniendo un co-ligando con capacidad antioxidante produjeron mejores resultados que sertralina *per se*. En todos los casos hubo aumento de capacidad de nado y no se observaron modificaciones de la actividad locomotora por ninguno de los distintos tratamientos, por lo cual los efectos antidepresivos observados en la Test de Natación Forzada se consideran específicos.

En términos generales, en el camino de la búsqueda de nuevos compuestos farmacológicos, todos los preparados hasta el momento en nuestros trabajos de investigación, han sido sujeto a los ensayos *in vivo* considerándose hasta el momento como prototipos funcionales de fármaco antidepresivo de mayor efectividad que el fármaco habitual sertralina. En el caso particular del compuesto conteniendo Zn se ha podido plasmar todo el trabajo mediante la adquisición de la patente del mismo.

Los resultados obtenidos son altamente prometedores y el trabajo futuro nos encontrará en el camino de la búsqueda. ■

Agradecimientos

Al grupo de trabajo que hace posible estos resultados, especialmente la Biotec. Nancy Martini, Dr. Graciela Escudero, Dr. Carlos Laino y Dra. Patricia A.M. Williams.

Al apoyo económico de la UNLP, CICPBA, CONICET y ANPCyT.



Dra. Evelina G. Ferrer, Dr. en Ciencia Químicas. Investigador Principal del CONICET - CEQUINOR-CONICET-CICPBA-UNLP. Profesor Adjunto, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Profesor Invitado del Programa de Perfeccionamiento y Movilidad para Investigadores Extranjeros del Gobierno Vasco, Derío, España. Directora de Proyectos de Investigación relacionados a la Elaboración de nuevos compuestos con actividades antidepresivas y anti-tiroideas. Director de convenios de cooperación entre universidades nacionales (UNLP-UNLaR-UNT) y extranjeras (UPV). Directora de Tesis Doctorales, tesinas, becas CONICET y UNLP. Inventor (Patente INPI N020150103320: Complejos de coordinación de sertralina, método para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y usos. Autor de publicaciones científicas (98) y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales (117). evelina@quimica.unlp.edu.ar

Bibliografía

- http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV TR, 4° edición, 2000.
- Rousseau, A., Comby, F., Buxeraud, J., Raby, C., Biol. Spectroscopic Analysis of Charge Transfer Complex Formation and Peroxidase Inhibition with Tricyclic Antidepressant Drugs : Potential Anti-thyroid Action, Pharm. Bull. 19(5): 726-728, Enero 1996.
- Gil-Ad, I., Zolokov, A., Lomnitski, L., Taler, M., Bar, M, Luria, D., Ram, E., Weizman, A., Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice, Inter. J. Oncol. 33:277-286, Marzo 2008.
- Richelson, E., Pharmacology of Antidepressants, Mayo Clin. Proc.76(5):511-527, Mayo 2001.
- Mlyniec, K., Davies, C.L., Gómez de Agüero Sánchez, I., Pytka, K., Budziszewska, B., Nowak, G., Essential elements in depression and anxiety. Part I. Pharmacol Reports 66(4):534-544. Abril 2014.
- Vallee, B.L., Falchuk, K.H. The biochemical basis of zinc physiology. Physiol. Rev. 73(1): 79-118, Enero 1993.
- Sakurai, H., Overview and Frontiers of the Development of Metallopharmaceutics. J. Health Sci. 56(2):129-143, Abril 2010.
- Mlyniec, K., Gawel, M., Doboszewska, U., Starowicz, G., Pytka, K., Davies, C.L., Budziszewska, B., Essential elements in depression and anxiety. Part II Pharmacol. Reports 67(2):187-194, Abril, 2015.
- Escudero, G.E., Laino, C.H., Martini, N., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Williams, P.A.M., Ferrer, E.G., Zn(II) based potential drug containing sertraline as a strong antidepressant agent, Ann. Med. Chem. Res 3(1): 1017, Mayo 2017.
- Pruebas realizadas por los Dres Graciela Escudero y Carlos Laino del CENIT-UNLaR bajo las normas internacionales para la utilización de los mismos. Adheridos al Sistema Nacional de Bioteros (SNB Resolución N° 072/15.
- Martini, N., Parente, J.E., Toledo, M.E., Escudero, G.E., Laino, C.H., Martínez Medina, J.J., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Lezama, L., Williams, P.A.M., Ferrer, E.G., Evidence of promising biological-pharmacological activities of the sertraline-based copper complex: (SerH₂)₂[CuCl₄], J. Inorg. Biochem. 174:76-89, Junio 2017.
- Escudero, G.E., Laino, C.H., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Martini, N., Rodríguez, A.N., Martínez Medina J.J., López Tévez, L.L., Ferrer, E.G., Williams, P.A.M., Improving the antidepressant action of sertraline by co-crystallization with the antioxidant agent coumarin 3-carboxylic acid. Structural determinations. Chem. Biol. Interact. 249:46-55, Abril 2016.