

Fármacos neuroprotectores en el tratamiento del glaucoma. Melatonina y análogos.



Julia Martínez Núñez. Trabajo de Fin de Grado, curso 2015-2016.
Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense Madrid.
Introducción y antecedentes

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva. Es la segunda causa de ceguera a nivel mundial, afectando a 60,5 millones de persona, y es la causa más frecuente de ceguera irreversible. Está caracterizado por la muerte de las células ganglionares de la retina (CGR), así como por el daño estructural del nervio óptico, defecto del campo visual y aumento de la presión intraocular (PIO) [1].

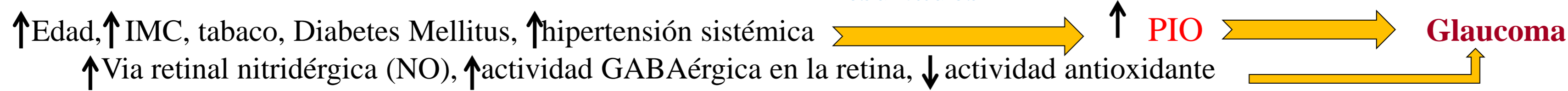
Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados recientemente en las bases de datos pubmed y medline, relacionados con los nuevos enfoques terapéuticos en el tratamiento del glaucoma y con los ensayos realizados para demostrar la posible utilización terapéutica de la melatonina.

Objetivos

Aunar la información respecto a los futuros tratamientos para el glaucoma y conocer más acerca de la neuroprotección y de la melatonina.

Resultados



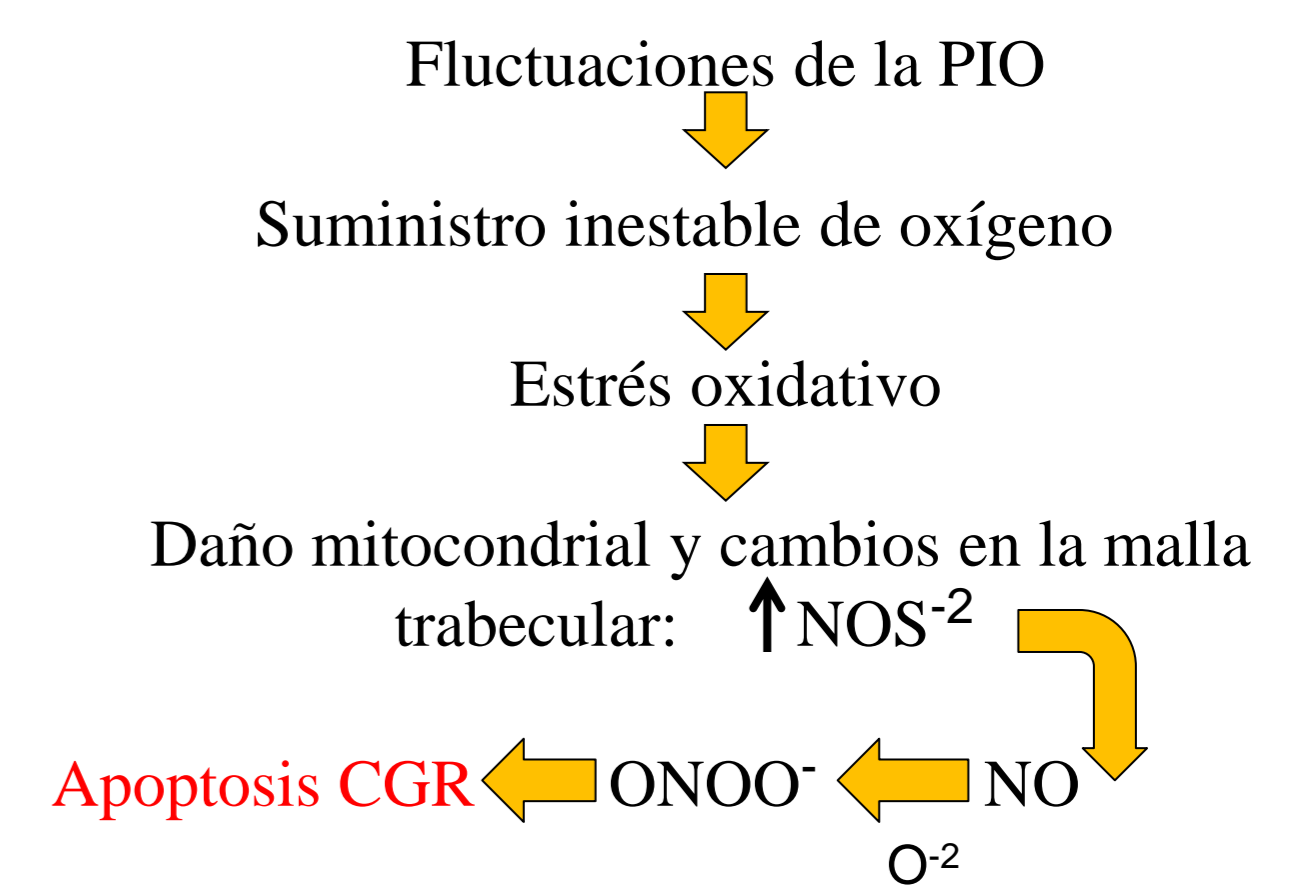
El glaucoma es una enfermedad multifactorial que implica daños celulares, como resultado de la combinación de una elevada PIO y otros factores de riesgo independientes de la PIO [1]. No obstante, el principal propósito de las terapias antiglaucomatosas en la actualidad es la disminución de la PIO, ya sea vía tópica o quirúrgica [2]. De todas maneras, debido a las escasas opciones terapéuticas, actualmente se están desarrollando terapias alternativas con resultados prometedores, como es el caso de la neuroprotección. Estos avances son necesarios porque las terapias quirúrgicas y su capacidad para frenar el glaucoma son limitadas. Por esto, se promueve una terapia combinada de neuroprotección junto con una convencional, para aumentar las probabilidades de evitar el daño estructural y funcional del nervio óptico [3].

Existen dos tipos de estrategias iniciales, las cuales se administran vía tópica, para bajar la PIO según el mecanismo que empleen: [4]

1- Disminuyen la PIO porque reducen la producción del humor acuoso: -β-bloqueantes. -Inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC).	2- Disminuyen la PIO por un aumento del drenaje del humor acuoso: -Análogos de prostaglandinas. -Simpatomiméticos. -Parasimpatomiméticos.
--	---

Se han sugerido varias nuevas dianas para tratar el glaucoma, pero hasta la fecha los únicos fármacos disponibles son compuestos para la reducción de la PIO, que sólo disminuyen la tasa de progresión. Por lo tanto, no existe cura para el glaucoma. La identificación de nuevas dianas terapéuticas se ha visto obstaculizada por la falta de comprensión de la etiología del glaucoma y el número limitado de modelos animales disponibles, que probablemente representan sólo un pequeño subconjunto de casos de glaucoma humanos [2]. Las dianas de las nuevas estrategias de tratamiento pueden agruparse en: [5]

Estrategias para ↓ PIO	Estrategias no dependientes de la PIO:	
➤ ↑ Flujo de la malla trabecular: •Rho quinasa asociada. •Endotelina (ET-1). •Óxido nítrico (NO). •Factor de crecimiento transformante β (TGF-β). •Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). •Adenosina.	Neuroprotección	Estrategias neuroregenerativas
	•Estrés oxidativo. •Disfunción mitocondrial. •Excitotoxicidad. •Respuesta inmune.	•Reparación celular. •Terapias con células madre.
➤ ↑ Salida uveoscleral: •Angiotensina.		
➤ ↓ Humor acuoso: •Forskolina.		



El tratamiento neuroprotector se enfoca a prevenir el daño estructural y funcional de las células ganglionares de la retina, prevenir el daño oxidativo, la excitotoxicidad o la apoptosis, que es la mayor causa de muerte celular en glaucoma [5][6].

Importancia de la melatonina en la patología glaucomatosa:

Glaucoma: ↑ glutamato, ↑ NO, ↓ GABA, ↑ daño oxidativo.

Melatonina: ↑ glutatión (GSH), ↑ glutamina sintetasa (GS), ↓ glutaminasa, ↓ NOS, ↓ NO, ↑ GABA, ↓ peroxidación lipídica en la retina, ↓ estrés oxidativo, ↑ captación de glutamato, ↓ concentraciones sinápticas de glutamato → neuroprotección contra la lesión excitotóxica → efecto preventivo [7].

Como se muestra en la figura 1, a través del metabolismo de la melatonina se lleva a cabo la neutralización de los radicales libres. Los metabolitos generados cuando la melatonina inactiva los tóxicos son limpiadores de radicales libres: detoxifican el daño del radical hidroxilo y el anión peroxinitrito, como se observa en las etapas finales en las que se obtiene 3-acetamidometil-6-metoxi-cinolinona (AMMC) y N-1-acetil-5-metoxi-3-nitroquinuramina (AMNK). Además, en la etapa metabólica de melatonina a N-1-acetil-N-2-formil-5-metoxikinuramina (AFMK), pueden consumirse hasta cuatro radicales libres. Gracias a esta vía, la eficacia de la melatonina como antioxidante es mucho mayor [8].

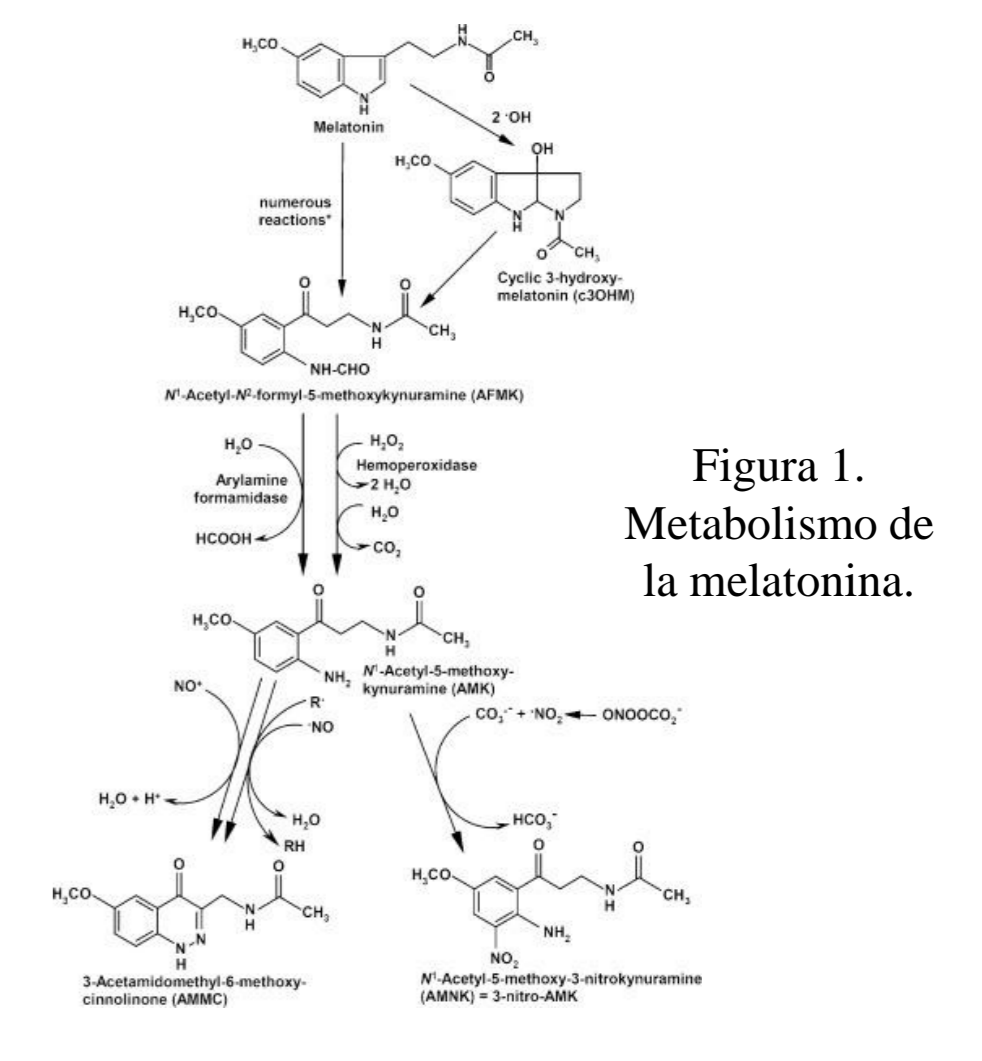


Figura 1. Metabolismo de la melatonina.

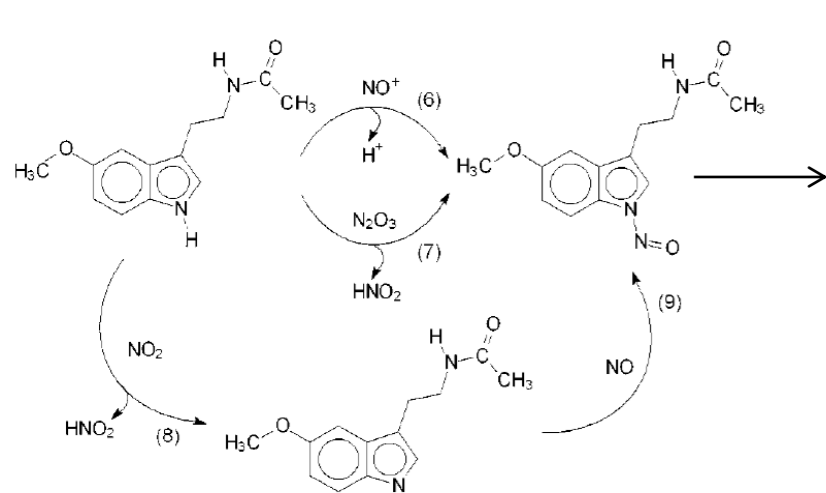


Figura 2. Nitrosación de la melatonina.

La melatonina es capaz de limpiar directamente el NO, generando al menos un producto estable: N-nitrosomelatonina (Figura 2). Gracias a la limpieza de los radicales libres aumenta de la actividad del sistema de defensa antioxidante y mejora la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial. La melatonina es capaz de proteger los tejidos oculares tanto del daño oxidativo como del nitrosativo. Así pues, el uso de melatonina podría ser una estrategia terapéutica para prevenir la muerte celular glaucomatosa [15]. La figura 2 muestra la nitrosación de la melatonina a través de tres mecanismos diferentes, obteniéndose la N-nitrosomelatonina, el principal producto de la reacción de melatonina con NO en presencia de oxígeno y en un medio acuoso [9].

La aplicación tópica o la administración oral de de melatonina o alguno de sus análogos, produce una disminución de la presión intraocular dependiente de la concentración. En particular, el compuesto 5-MCA-NAT reduce la presión intraocular hasta más de un 40%, consiguiendo el efecto máximo a 100microg/10microL. Este análogo presenta un efecto hipotensivo más sostenido que la propia melatonina (que presenta un comportamiento de tipo transitorio, como se observa en la figura 3), aunque ambos son útiles para el tratamiento de la PIO.

El mecanismo por el que la melatonina y análogos reducen la PIO aun no se conoce bien, solamente se sugiere una participación del sistema nervioso en el papel hipotensivo de estas moléculas. Obviamente son sustancias potenciales para el tratamiento de la PIO pero es necesario saber de qué manera están consiguiendo su efecto: disminuyendo la formación de humor acuoso o incrementando su drenaje. También sería interesante estudiar si los análogos poseen las mismas propiedades neuroprotectoras de la melatonina, la cual parece estar libre de efectos secundarios y es efectiva en pequeñas cantidades [10].

Discusión y conclusiones

La conclusión principal que se obtiene de la realización de este trabajo, es reconocer que el glaucoma no tiene cura y que actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios sobre las terapias alternativas, que podrían combinarse con las tradicionales, para así ayudar a retrasar la progresión de esta patología. Una de esas terapias alternativas es la neuroprotección, que se consigue gracias al efecto antioxidante de algunos compuestos, entre los que se encuentra la melatonina. Sin embargo, ha de recordarse que, la investigación sobre la neuroprotección aún está en desarrollo y que el estudio sobre la melatonina es permanente y continuo. Periódicamente se publican artículos con nuevos datos experimentales o ideas alternativas, por esto no ha sido fácil llevar a cabo esta memoria.

Bibliografía

- E. R. Tamm, L. Schmetterer, F. Grehn; Cell Tissue Res 2013, 353:347-354.
- T. Kersey, C.I. Clement, P. Bloom, M.F. Cordeiro; Indian J Med Res 2013, 137:659-668.
- C. Nucci, N.G. Strouthidis, P. T. Khaw; Current Opinion in Pharmacology 2013, 13:1-4.
- C. Bucolo, S. Salomone, F. Dago, M. Reibaldi, A. Longo, M. G. Uva; Current Opinion in Pharmacology 2013,13:50-55.
- M. Kolko; The Open Ophtalmology Journal 2015, 9:89-100.
- M. Mozaffarieh, J. Flammer; Current Opinion in Pharmacology 2013, 13:43-49.
- R. E. Rosenstein, S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, D. W. Spence, G. M. Brown, D. P. Cardinali; J. Pineal Res. 2010, 49:1-13.
- A. G. Turjanski, F. Leonik, D. A. Estrin, R. E. Rosenstein, F. Doctorovich; J. Am. Chem. Soc. 2000, 122: 10468-10469.
- A. Mediero, P. Alarma-Estrany, J. Pintor, Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2009, 147:14-19.
- A. Farce, A. O. Chugunov, C. Loge, A. Sabaouni, S. Yous, S. Dilly, N. Renault, G. Vergoten, R. G. Efremov, D. Lesieur, P. Chavatte; European Journal of Medicinal Chemistry 43: 1926-1944.

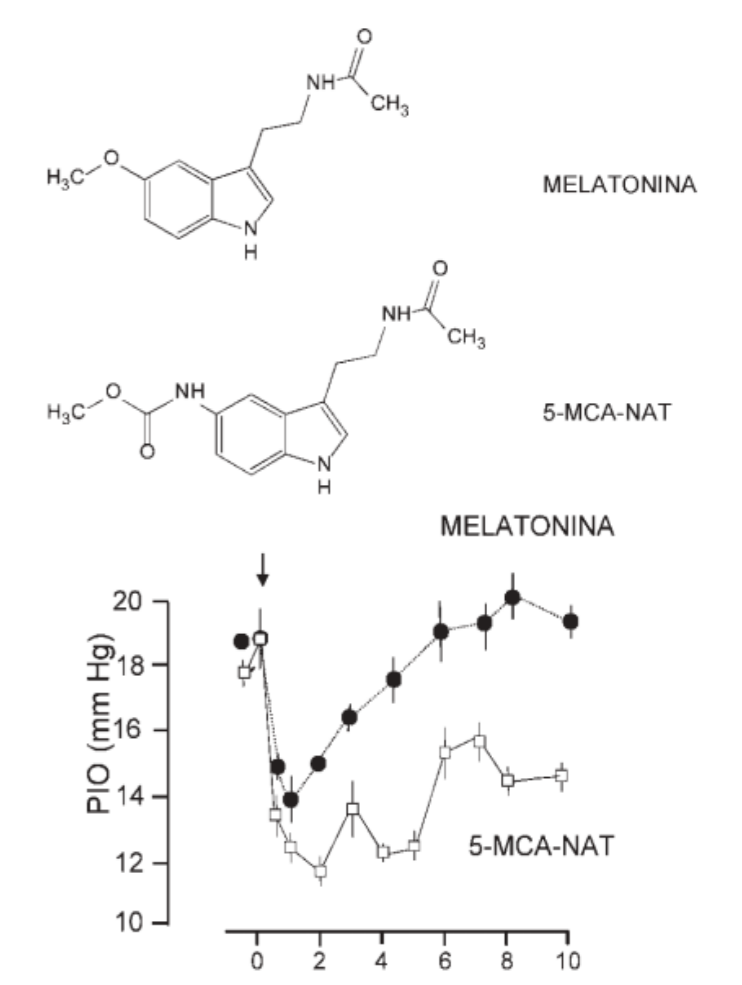


Figura 3. Estructura química de la melatonina y 5-MCA-NAT y su efecto sobre la PIO.