

ESTUDIO DEL EFECTO ANTIDEPRESIVO DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTICONVULSIVANTE.

Valentina Pastore^a, Josefina Higgs^a, Cristina Wasowski^a, Luis Bruno-Blanch^b, Mariel Marder^a.

^a IQUIFIB-CONICET-UBA. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Junín 956. Capital Federal. vpastore@qb.ffyb.uba.ar

^b Química Medicinal, Departamento de Ciencias Biológicas, UNLP, calle 47 y 115 (B1900BJW), La Plata, Argentina.

Introducción:

La epilepsia suele asociarse a otros trastornos mentales, de los cuales la depresión es el desorden psiquiátrico concomitante más común. Alrededor del 20-50% de los pacientes con epilepsia recurrente y entre el 3 al 9% de los que sufren de crisis epilépticas controladas padecen depresión. La mayoría de estos pacientes no son diagnosticados correctamente. La importancia de detectar y tratar la depresión es relevante por el riesgo de suicidio asociado¹ así como por su influencia sobre la calidad de vida. Por lo tanto la búsqueda continua de drogas más seguras y efectivas con propiedades tanto anticonvulsivantes como antidepresivas es imperativa y constituye un reto para la química medicinal.

Las α -hidroxiamidas, derivados de α -hidroxiácidos, poseen diversas actividades farmacológicas. Algunas han sido descritas como inhibidores de metionina-aminopeptidasa-2 y HIV proteasas, agentes antitumorales,² e inhibidores de la síntesis proteica.³ Estos compuestos, además, son intermediarios de síntesis de oxazolidinonas.⁴

Nosotros hemos sintetizado una serie de α -hidroxiamidas con muy buenos rendimientos utilizando la técnica de microondas. Estos compuestos mostraron una actividad anticonvulsivante en ratones superior a la de las drogas antiepilépticas que se utilizan en la actualidad, como el ácido valproico.⁴

Objetivo: determinación de la actividad antidepresiva de una serie de α -hidroxiamidas.

Métodos:

-Animales: Ratones Swiss machos adultos (25-30 g), colocados en un ambiente controlado, con libre acceso a comida y agua, y bajo un ciclo de 12 hs/12 hs luz/oscuridad. Las drogas son administradas por vía i.p., 30 min antes de realizar el ensayo (vol de inyección 5 μ l/g). Se utiliza a la imipramina como droga antidepresiva de referencia.

-Ensayo de nado forzado (Forced Swimming Test, FST): Los ratones administrados con vehículo (VEH, grupo control) o droga, son colocados individualmente en un cilindro de plexiglás (24 cm de alto y 21 cm de diámetro interno) lleno con agua (a 23-25 °C) a una profundidad de 15 cm. Se mide la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 min de los 6 min totales que dura el ensayo.⁵ Un ratón se considera inmóvil cuando solamente realiza los movimientos necesarios para mantener su cabeza fuera del agua.

-Ensayo de suspensión por la cola (Tail Suspension Test, TST): Los ratones administrados con VEH o droga, son suspendidos por su cola de un gancho ubicado a 25 cm del piso. Se mide la duración de inmovilidad durante los últimos 4 min de los 6 min totales que dura el ensayo.⁶

-Ensayo de medición de la actividad locomotora: Los ensayos de evaluación de comportamiento dependen de la actividad locomotora espontánea de los ratones, que puede ser afectada por la droga estudiada. El aparato utilizado consiste en una caja de plexiglás transparente que posee 15 pares "emisor/detector" de luz infrarroja en paredes opuestas y perfectamente alineados. La interrupción de los haces por un ratón en movimiento, durante 5 min, es detectada y registrada en una computadora como número de cuentas.⁷

-Ensayo del laberinto en cruz elevado (Elevated Plus Maze Test, EPM): Se utiliza para evaluar efectos ansiolíticos o ansiogénicos de una droga sobre la actividad exploratoria. El dispositivo consiste de dos ramas abiertas de 20 cm x 5 cm y dos cerradas de 20 cm x 5 cm x 35 cm, ubicadas en forma de cruz. Se encuentra elevado a 50 cm del suelo. Los ratones son ubicados en el centro del aparato y se mide durante 5 min: número de entradas a las ramas abiertas, número de entradas a las ramas cerradas, tiempo transcurrido en las ramas abiertas. Una droga ansiolítica aumentará selectivamente la exploración en las ramas abiertas.⁸

Resultados: En un ensayo preliminar se evaluó la actividad antidepresiva de 6 α -hidroxiamidas anticonvulsivantes en una única dosis (10 mg/kg) en el FST. De los 6 compuestos ensayados tres mostraron disminución en el tiempo de inmovilidad, la N-fenetil-2-hidroxiisobutilamida (I), la N-butil-2-hidroxiisobutilamida (II) y la N-propil-2,2-difenil-2-hidroxiacetamida (III).

A continuación se realizaron las curvas dosis-respuesta de los compuestos I, II y III en el ensayo del FST, y se confirmó la actividad antidepresiva en el TST. Las distintas dosis ensayadas fueron para el compuesto I: 1, 10 y 30 mg/kg, el compuesto II: 10, 30 y 60 mg/kg y el compuesto III: 0.3, 1, 10 y 30 mg/kg. Se utilizó como droga de referencia a la imipramina en una dosis de 20 mg/kg. La α -hidroxiamida más activa, el compuesto III, mostró efectos antidepresivos a partir de la dosis de 1 mg/kg.

Con el objeto de realizar un perfil farmacológico más completo del compuesto III se evaluó su efecto sobre la actividad locomotora y en el EPM donde mostró, además, actividad ansiolítica en la dosis de 3 mg/kg.

Conclusiones:

En este trabajo hemos obtenido α -hidroxiamidas que podrían convertirse en fármacos promisorios con acción dual como anticonvulsivantes y antidepresivos.

La N-propil-2,2-difenil-2-hidroxiacetamida (III) fue el compuesto más activo con efectos anticonvulsivantes, antidepresivos y ansiolíticos en dosis inferiores a los fármacos utilizados en la clínica.

El tratamiento de los pacientes que padecen epilepsia exige la atención de necesidades que superan la simple ausencia de crisis. El manejo concomitante de padecimientos asociados a la epilepsia como la depresión y la ansiedad (primer y segundo trastorno psiquiátrico más frecuente) resulta ser para la epilepsia misma un factor predictor más confiable que el simple control de las crisis epilépticas.

Referencias:

- 1-. Gandhi, A. D. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2014. DOI: 10.1016/j.npbr.2014.07.003.
- 2- Sheppard G.S. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14: 865.
- 3- Thompson, A. M. y col., *Chem. Soc., Perkin Trans.* 1992, 1: 1335
- 4- Pastore, V. Y col., *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21: 841.
- 5- Porsolt, R. D. y col., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977, 299: 327.
- 6- Steru, L. y col., *Psychopharmacology (Berl)* 1985, 85: 367.
- 7- Fernández S. P. y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 539: 168.
- 8- Lister, R.G. *Psychopharmacology (Berl.)* 1987, 92: 180.