

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria que afecta a las pequeñas articulaciones de las extremidades, sobre todo de los dedos, y también a articulaciones mayores, como las del hombro, el codo, la rodilla y el tobillo. La artritis reumatoide se caracteriza por una inflamación sinovial asociada a destrucción del cartílago y del hueso articular, hachón un cuadro morfológico de respuesta inmunitaria local [*Abbas, et. al.; 2004*]

Esta enfermedad la padece una gran parte de la población mundial en alguna etapa de su vida. Resulta importante desarrollar nuevos fármacos antiinflamatorios que sean una mejor alternativa terapéutica, más eficaz y específica para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas.

Se ha estudiado a fondo el proceso inflamatorio descubriéndose las proteínas involucradas en el mismo. Se observó que la inflamación es un proceso inmunológico mediado por citocinas, proteínas con capacidad de crecimiento celular. Estas citocinas promueven la inflamación y el dolor, al evitar la producción de éstas, se evitará la patofisiología inflamatoria [*Abbas, et. al.; 2004*]

El proceso inflamatorio consiste en cascada de fosforilación de proteínas a sustratos hasta la formación de factores de transcripción que promueven la síntesis de enzimas convertidoras de precursores de citocinas inflamatorias. La inhibición de

algunas de las proteínas involucradas en la cascada de fosforilación por antagonismo competitivo resulta eficaz para evitar la síntesis de citocinas inflamatorias.

Recientemente se han investigado un nuevo grupo de fármacos con actividad antiinflamatoria que inhiben la síntesis y por lo tanto la actividad biológica de las citocinas involucradas en las enfermedades inflamatorias crónicas; estas citocinas son la Interleucina 1 beta (IL-1 β) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Los fármacos inhiben a la proteína cinasa activada por mitógenos p38 alfa (MAPk p38 α), proteína perteneciente al grupo de cinasas en la cascada de fosforilación para la señalización en el proceso inflamatorio, al evitar la inserción de adenina trifosfato (ATP) en el sitio de unión de dicha cinasa; esto ha llevado al desarrollo de un nuevo grupo de fármacos antiinflamatorios diferentes a los Antiinflamatorios No Esteroideos (NSAID), los Antiinflamatorios Supresores de Citocinas (CSAID) [*Wagner & Laufer; 2005*]

Diversas compañías farmacéuticas han invertido en la investigación de este nuevo grupo de fármacos. Desde que en 1984 Glaxo Smith Kline descubrió la estructura de un compuesto capaz de inhibir a la MAPk p38 α interrumpiendo la señalización del proceso inflamatorio, otros laboratorios se han enfocado en diseñar nuevas moléculas que permitan mejorar la eficacia. Estos compuestos pertenecen a la familia de los piridinil imidazoles, que resultan eficaces inhibidores antagónicos competitivos, sin embargo, se descubrió que también son capaces de inhibir al citocromo CYP450, en diversas isoformas, lo que los convierte en compuestos tóxicos [*Wagner & Laufer; 2005*]

Durante el diseño de un fármaco resulta de gran ayuda conocer las características de los receptores, para poder desarrollar compuestos que sean más específicos. De tal manera se realizaron estudios de los requerimientos estructurales mínimos que deben tener las moléculas para que actúen como inhibidores de la MAPk p38 α , éstos estudios reciben el nombre de SAR, por sus siglas en inglés *Structure Activity Relationship*; analiza la actividad de los compuestos respecto a su estructura. Fue mediante estos estudios que se descubrió que al hacer cambios en la estructura base del compuesto original sintetizado por Glaxo Smith Kline, se podía desarrollar un compuesto que fuera más específico a la MAPk p38 α y que interactuara menos con el citocromo, lo que reduce su toxicidad [*Wagner & Laufer; 2005*]

Una gran cantidad de variaciones fueron generadas. Es muy importante para los laboratorios farmacéuticos diseñar, sintetizar, probar y comercializar un medicamento, por lo que la reducción del tiempo resulta en una industria más competitiva. Es por esto que el tiempo para síntesis y diseño de pruebas experimentales del gran número de ligandos diseñados debe ser reducido.

Los estudios QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) estudian de manera cuantitativa la variación de los cambios en diferentes sustituyentes relacionado a la mejoría o empeoramiento de la concentración necesaria para que determinado compuesto presente actividad. Da una perspectiva más específica que los estudios SAR respecto a las propiedades fisicoquímicas y estructurales necesarias para que una molécula presente actividad. Además, proporcionan una ecuación que resulta ser un modelo capaz de predecir de manera teórica la concentración necesaria para que un compuesto no incluido en el estudio presente actividad.

La aplicación de estudios QSAR reduce tiempo y costos del proceso de diseño de fármacos. En el caso de los CSAID, no se ha reportado el diseño de la aplicación de un estudio QSAR por lo cual es principal objetivo de este proyecto de Tesis.

El método QSAR utiliza técnicas novedosas, ya que se vale de programas computacionales para su desarrollo, es por esto que se decidió llamar a estos análisis, pruebas *in silico*.

Las pruebas *in silico* requieren de la estructura tridimensional del receptor, en este caso la MAPk p38 α ; y las estructuras tridimensionales de los ligandos a estudiarse. La primera fue obtenida del *Brookhave Protein Data Bank* (PDB), la estructura de los ligandos fueron obtenidos de investigadores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Tübingen, Alemania.

El trabajo desarrollado consiste en el diseño tridimensional con base a las estructuras bidimensionales de los ligandos diseñados, sintetizados y probados por los investigadores de Tübingen; la ubicación espacial de los mismos dentro del sitio de unión de la MAPk p38 α ; la evaluación SAR específica para este grupo de moléculas; y el diseño de una ecuación predictiva de concentraciones inhibitorias (pIC₅₀).

Todo esto en conjunto es una evaluación del espacio fisicoquímico de la MAPk p38 α y de ligandos con actividad inhibitoria, mediante el uso de herramientas *in silico*.