

Derivados de tiazolidina-2,4-Dionas para el diseño de nuevos fármacos (III)



JUNIO 2017

GABI PASCARU

Universidad Complutense De Madrid

Facultad de Farmacia

INTRODUCCIÓN

- Las Tiazolidinas-2,4-dionas (TZD) o glitazonas son unos fármacos empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II, por su gran actividad hipoglucemiante.
- Estos fármacos mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina y aumentan su capacidad para utilizar la glucosa.
- La Diabetes Mellitus es definida por la OMS como “un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas derivado de defectos en la secreción o la acción de insulina, o ambos”.

OBJETIVOS

- Conocer los aspectos más importantes de las TZD o glitazonas.
- Conocer los beneficios de las TZD en el tratamiento de la Diabetes.
- Síntesis de derivados de las TZD para diseñar nuevos fármacos.

MÉTODOS

Revisión sistemática de documentos publicados a través de diversas fuentes científicas: PubMed, ScienceDirect, SciFinder, Journal of Medicinal Chemistry



OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

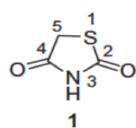


Fig. 1. Núcleo tiazolidínico

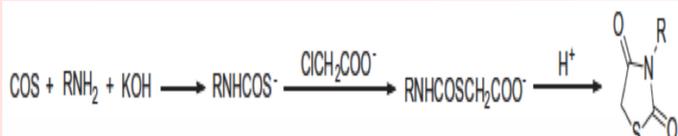


Fig. 2. Síntesis del núcleo de tiazolidina-2,4-diona

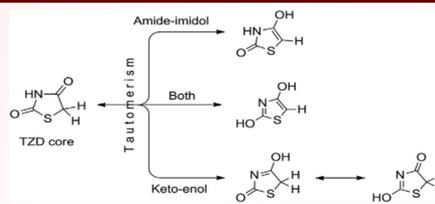


Fig. 3. Estructuras tautoméricas de la TZD

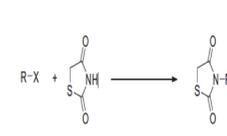


Fig. 4. Sustitución del -NH por grupos arilo o alquilo



Fig. 5. Estructura general de TZD

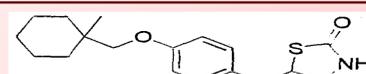


Fig. 6. Ciglitazona

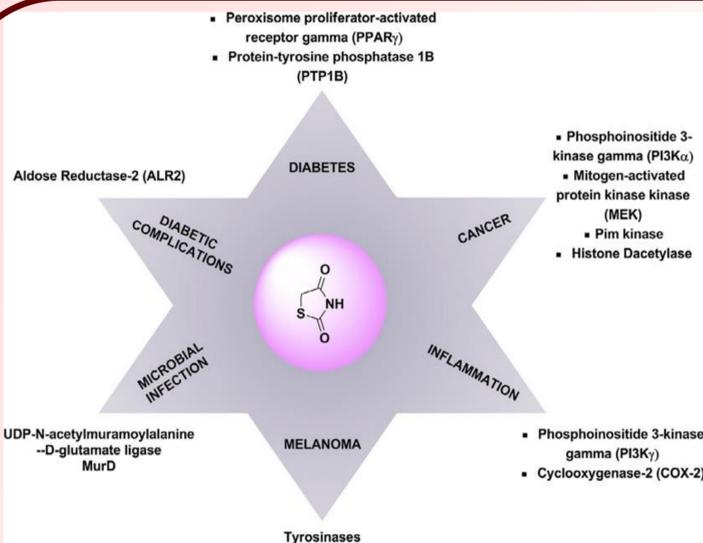


Fig. 7. Actividades multi-diana de las TZD



Fig. 8. Heterodimerización del PPAR γ2 con el receptor de Acido retinoico

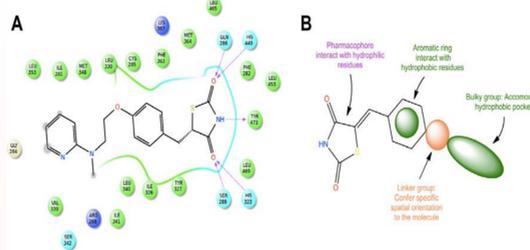


Fig. 9. Unión de la TZD a su diana (PPARγ)

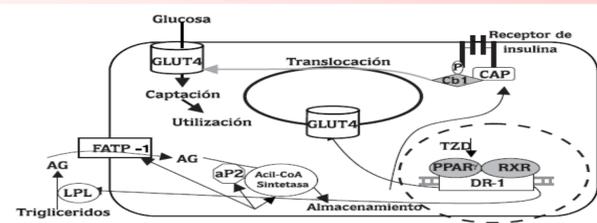


Fig. 10. Expresión de proteínas producidas por la estimulación de los PPARγ con TZD y su papel en la captación de glucosa y almacenamiento de lípidos

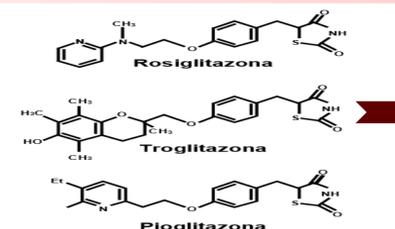


Fig. 11. Estructuras de algunas tiazolidina-2,4-dionas

↓ HbA1c 1-1,5%
↓ TG 10-20%
↑ HDL 19%
↓ LDL 12%

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

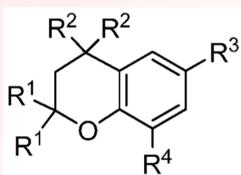


Fig. 12. Grupo cromano

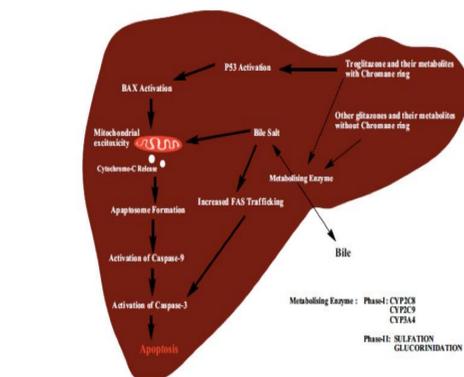


Fig. 13. Mecanismo de hepatotoxicidad

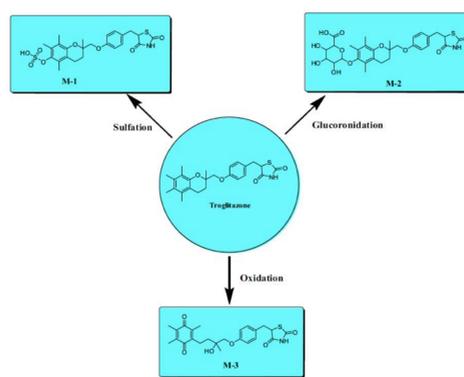


Fig. 14. Troglitazona y sus metabolitos

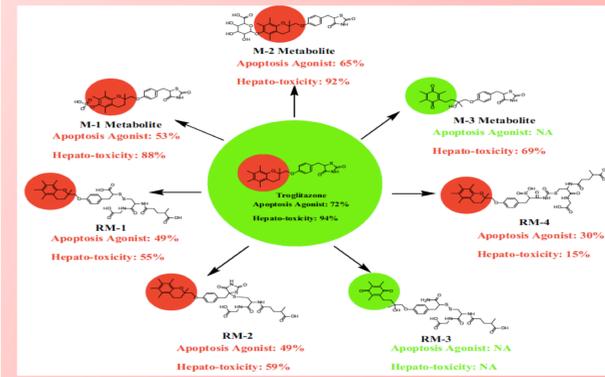


Fig. 15. El papel del anillo cromano en la apoptosis

- No se ha podido determinar la naturaleza exacta de la hepatotoxicidad producida por las glitazonas, sí se han propuesto algunos mecanismos como son la formación de reactivos intermedios electrofílicos, presencia de lesiones mitocondriales, inhibición de la bomba de exportación de las sales biliares (BSEP), además de factores del propio paciente.
- Estudios *in silico* (versión PPAS) han concluido que la hepatotoxicidad está relacionada con el efecto apoptótico y más concretamente se ha demostrado que las glitazonas que contienen un anillo de cromano en su estructura (troglitazona) son más hepatotóxicas y citotóxicas que las que no lo contienen (rosiglitazona, pioglitazona etc) ya que activan directamente p53 y conducen a apoptosis de las células hepáticas.

- Estos estudios *in silico* también han determinado que la hepatotoxicidad de las glitazonas, sin este anillo de cromano en su estructura, se debe a su interferencia con el metabolismo del ácido biliar resultando éste más tóxico, lo que causa daño en las mitocondrias e inicia la apoptosis. Esta sal biliar no metabolizada también es la responsable de la colestásis que provocan todas las glitazonas como efecto secundario además de la hepatotoxicidad.

CONCLUSIONES

- El presente trabajo ofrece la posibilidad de darnos cuenta de las posibilidades que los derivados de la tiazolidinadiona pueden ofrecer para tratar la diabetes mellitus tipo 2, dado que poseen una gran actividad hipoglucemiante.
- Destacamos que, para el desarrollo de nuevas glitazonas con hepatotoxicidad mínima, en el caso de las glitazonas con grupo cromano, es crucial la sustitución de dicho grupo por otro fragmento heterocíclico. En el caso de la hepatotoxicidad producida por las glitazonas sin grupo cromano, como la pioglitazona y rosiglitazona, los estudios muestran que están desprovistas de tales eventos apoptóticos y su hepatotoxicidad es inferior.
- Además, esta revisión bibliográfica recoge datos de gran cantidad de estudios que han sido llevados a cabo con el objetivo de encontrar derivados de estas glitazonas para conseguir mejores resultados en la reducción de la glucosa en sangre y cuyos efectos adversos se vean minimizados.



BIBLIOGRAFÍA

- Del Olmo González, M. Carrillo Pérez, S. Aguilera Gumpert. "Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2". *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008, 32, 1-16.
- M. M. Mancini, J. C. Castillo, A. E. Ramón. "Nuevos derivados de tiazolidinadiona como agentes antidiabéticos". 2001, (Patente WO 2001036416 A1)
- B. R. Prashantha Kumar, S. Santhosh Kumar, Patel Viral, Ashish Wadhvani, R. Vadivelan, M. N. Satish Kumar, K. Elango, M. J. Nanjan. "Novel glitazonas: glucose uptake and cytotoxic activities, and structure-activity relationships". *Med. Chem. Res.* 21, 2012, 2689-2701.
- Harun Patel, Yogesh Sonawane, Rakesh Jagtap, Kiran Dhangar, Neeta Thapliyal, Sanjay Surana, Malleshappa Noolvi, Mahamadhanif S. Shaikh, Rajesh A. Rane, Rajshekhar Karpooomath. "Structural insight of glitazone for hepato-toxicity: Resolving mystery by PASS". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25, 2015, 1938-1946.
- S. Parra, L. C. Mejía. "Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR)". *IATREIA* 2001, 14 (1), 35-46.