

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Conferencia sobre el sistema endócrino

La Facultad de Química de la UNAM invita a la conferencia "Un nuevo paradigma del funcionamiento del sistema endócrino y sus implicaciones terapéuticas", que será impartida por el doctor Juan J. Mandoki Weitzner, de la Facultad de Medicina, hoy jueves a las 13:00 horas en el Auditorio A.



DOCTORA NARANJO RODRÍGUEZ. En la Universidad de Buffalo probará estos compuestos en modelos experimentales para conocer su mecanismo de acción

Crean análogos de la melatonina para combatir la ansiedad

En dosis más o menos "razonables", la ansiedad nos impulsa a actuar decididamente y a enfrentar toda clase de problemas y situaciones peligrosas. Pero cuando se convierte en una compañía asidua, constante, tenaz, puede llevarnos a la desesperación más oscura y paralizante... Y de hecho así sucede actualmente con millones de personas en todo el mundo.

Por eso, investigadores de la Facultad de Química de la UNAM sintetizaron y probaron compuestos análogos de la melatonina, hormona secretada por la glándula pineal, que tienen efectos similares a los del diazepam, ansiolítico clásico que se receta contra la ansiedad y el estrés. Estos compuestos fueron sintetizados por los doctores Alfonso Sebastián Lira Rocha y Ofelia Espejo González, y probados farmacológicamente por la doctora Elia Brosla Naranjo Rodríguez, quien en 1991 estableció en México que la melatonina es ansiolítica.

"Son más de 20 compuestos análogos con diferente potencial para reducir la ansiedad; uno de ellos, el conocido como M2C, incluso tiene un efecto mucho mejor que la misma melatonina", asegura Naranjo Rodríguez.

Pruebas en modelos *in vitro* (porciones de intestino delgado y rebanadas de cerebro animal) e *in vivo* (ratas y ratones de laboratorio) indican que la melatonina y sus compuestos análogos combaten la ansiedad, y no presentan las secuelas adversas de las benzodiazepinas (diazepam o valium), tales como tolerancia y dependencia.

"Asimismo, al actuar de modo similar a las benzodiazepinas, el M1A, el M2C, el M3C y otros compuestos análogos de la melatonina podrán tener también otros efectos farmacológicos del diazepam, el cual es nuestro patrón de referencia y actúa como ansiolítico, anticonvulsivo, tranquilizante, relajante muscular e inductor del sueño", afirma la investigadora universitaria.

Vida media

La melatonina es una indolamina, cuyo nombre químico es N-acetil-5metoxitriptamina. Posee dos grupos funcionales, decisivos para la unión (afinidad) con sus receptores, la cual le permite producir su efecto ansiolítico.

Secretada por la glándula pineal durante la fase de oscuridad del ciclo día-noche, la melatonina ejerce una influencia reguladora sobre una gran variedad de procesos fisiológicos que incluyen los ritmos biológicos, el sueño y las funciones neuroendocrinas. Sin embargo, su tiempo de vida media es de aproximadamente 30 minutos en plasma de ratas de laboratorio.

Para contrarrestar esto, los investigadores sintetizaron compuestos análogos (es decir, en los que la molécula básica es la melatonina, precisamente), entre los que se encuentran varios metoxindoles, como los derivados del naftaleno (uno es la agomelatonina), e indoles (M1A, M2C y M3C).

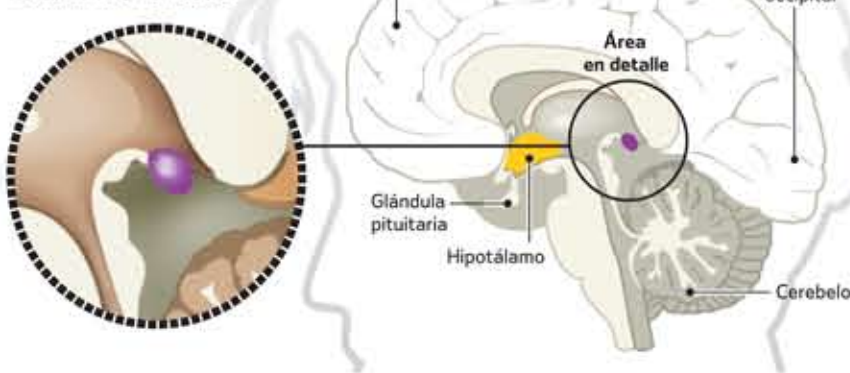
Están en fase de prueba. Tienen efectos similares a los del diazepam —el ansiolítico clásico— pero sin las secuelas adversas de éste, como tolerancia y dependencia

"ASIENTO DEL ALMA", SEGÚN DESCARTES

La glándula pineal es la encargada de secretar la llamada hormona antiestrés

Glándula pineal

Una cápsula formada por capas de distintos materiales protege la unidad de memoria durante un siniestro



"En ese proceso de síntesis, los doctores Lira Rocha y Espejo González les hicieron modificaciones a los grupos funcionales de la molécula básica de dicha hormona. Por ejemplo, en el caso del compuesto análogo M2C, sustituyeron el átomo de nitrógeno en el anillo indólico", explica Naranjo Rodríguez.

Farmacodinamia

Los compuestos análogos de la melatonina ya están caracterizados química y farmacológicamente, pero aún falta estudiar su farmacodinamia, o sea, cómo es su acción en el organismo.

Este año, Naranjo Rodríguez hará una estancia en la Universidad de Buffalo, en Buffalo, Nueva York, Estados Unidos. Allí probará, en los modelos experimentales que maneja la doctora Margarita Duvocovich a nivel molecular, los compuestos análogos de la melatonina para conocer su mecanismo de acción.

"Queremos saber cómo se mueven una vez que entran en el organismo; cuál es su camino para llegar al sitio de acción

Las dosis utilizadas experimentalmente no producen sedación (somnia y desgan), como el diazepam"

Elia Brosla Naranjo Rodríguez, investigadora de la Facultad de Química de la UNAM

(órgano blanco) y cómo producen el efecto ansiolítico", señala

En dosis esporádicas

Naranjo Rodríguez debe corroborar, además, que los compuestos análogos desarrollados en la Facultad de Química de la UNAM usan el mismo mecanismo de acción que la melatonina, la cual actúa a través de diferentes receptores: el MT1, que se expresa en pocas áreas cerebrales del sistema nervioso central: núcleo supraquiasmático, cerebelo e hipotálamo; el MT2, presente en la retina; y el MT3, presente en hígado, riñón, corazón, músculo esquelético, pulmones, tracto gastrointestinal y bazo.

"Si nuestros compuestos análogos utilizan los mismos receptores que la melatonina, estamos en buen camino, porque aquellos son moléculas más estables y se pueden modificar para que tengan una vida media mayor dentro del organismo", apunta.

Así, a diferencia de la melatonina que, una vez administrada, sólo permanece de 30 a 40 minutos tanto en el sistema nervioso central como en la periferia, estos compuestos análogos podrían ser modificados para que permanecieran más tiempo en el organismo sin degradarse. De esta manera se podrían administrar en dosis con horarios específicos: una o dos veces al día, por ejemplo, como un antibiótico o un antiparasitario.

Podrían actuar también como tranquilizantes, antioxidantes, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, pero sin afectar la coordinación motora

ni la capacidad cognoscitiva.

"Las dosis utilizadas experimentalmente no producen sedación (somnia y desgan), como el diazepam", indica Naranjo Rodríguez.

Diabetes y enfermedad de Alzheimer

Dado el potencial terapéutico de la melatonina y sus compuestos análogos, la investigadora universitaria ya proyecta modelos preclínicos para probarlos en casos de diabetes.

"Ya se hicieron tesis de revisiones bibliográficas para determinar lo reportado en la literatura científica y estamos caracterizando el efecto de esa hormona con un hipoglucemiante", dice.

Por otro lado, la melatonina tendría algún efecto benéfico sobre la enfermedad de Alzheimer. Al respecto, en el laboratorio de Naranjo Rodríguez ya se llevaron a cabo estudios previos con animales.

Efecto del M2C

En relación con el compuesto análogo M2C, si su efecto es similar al de la melatonina y al de las benzodiazepinas, podría ser dosificado como ansiolítico en las dosis y los horarios establecidos para el diazepam. Y si se utilizara como anti-depresivo, lo ideal sería que tuviera un efecto similar al de fármacos como la fluoxetina (Prozac), la amitriptilina y la imipramina, pero en menos tiempo (éstos tardan unas tres semanas en llevar alivio al paciente).

"Ya caracterizamos farmacológicamente el M2C como ansiolítico. Pero de su función como anti-depresivo sólo tenemos resultados preliminares", advierte la investigadora universitaria.

Aún sin aplicación clínica

A pesar de que los investigadores de la UNAM han obtenido resultados favorables con la melatonina y sus compuestos análogos como ansiolíticos, aún no se ha realizado su aplicación clínica.

"En Estados Unidos, país con una gran infraestructura científica y médica, todavía no se acepta que la melatonina pueda ser un fármaco. Allí está autorizada por la Food Drugs Administration sólo como un complemento alimenticio", comenta Naranjo Rodríguez.

Ahora bien, si los científicos universitarios hacen todo lo necesario para que sus compuestos análogos tengan los mismos, o mejores, efectos que la melatonina, los patentarán.

"Quizás entonces algún laboratorio se interese en producirlos. Pero para eso todavía falta tiempo", finaliza la investigadora de la UNAM.

Fernando Guzmán Aguilar

Síguenos en facebook en el grupo KIOSKO-ELUNIVERSAL

EN BREVE

» Propiedades antioxidantes y oncostáticas

Para extraer aproximadamente un miligramo de melatonina de origen natural, como se hacía antes, se tendrían que macerar y disolver unas 500 glándulas pineales de bovinos o porcinos.

La melatonina tiene propiedades antioxidantes más fuertes que la vitamina E; se ha reportado que es oncostática (anticancerígena). Se absorbe bien cuando es administrada por vía oral o parenteral (intramuscular e intraperitoneal). Dos de sus efectos adversos son la cefalea y las náuseas. En 1983 recibió el nombre de hormona antiestrés; y en 1991, Naranjo Rodríguez estableció en la UNAM que también es ansiolítica.

» Una minúscula glándula que tiene forma de piña

La glándula pineal (de *pineae*, "piña" en latín) o epífisis se encuentra en el diencéfalo y mide unos cinco milímetros en humanos. Fue descrita por Herófilo de Alejandría en el siglo III antes de Cristo. En la Antigüedad se le consideraba el órgano de la clarividencia.

En el siglo III después de Cristo, Galeno la describió como un *konarium* ("cono de piña", en griego). Para Rene Descartes era el asiento del alma. Se pensó también que se encargaba de la percepción del entorno. En 1954 se inició con Aaron Lerner el estudio encaminado a aislar el factor pineal, responsable de la aclaración de la piel en anfíbios, lo cual condujo en 1958 a la identificación de la hormona melatonina.

En 1960 se determinó que el funcionamiento de la glándula pineal depende de la luz ambiental. En 1978 se supo que esta glándula es moduladora de las reacciones fisiológicas de defensa y adaptación al síndrome de estrés.

» Maestra y doctora en Ciencias Biomédicas por la UNAM

Elia Brosla Naranjo Rodríguez es química farmacobióloga por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, y maestra y doctora en Ciencias Biomédicas, en las áreas de Farmacología y Fisiología, por la Facultad de Medicina de la UNAM. Realizó una estancia académica y de investigación en la Queen's University, en Kingston, Ontario, Canadá.

Es profesora de tiempo completo en la Facultad de Química de la UNAM, donde fue jefa de la Sección de Farmacología. Dirige tesis de licenciatura, maestría y doctorado. Ha publicado artículos con revisión editorial. Asimismo, elabora material didáctico y videograbado para la enseñanza de la farmacología teórica y experimental (por ejemplo, *Ansiedad: más allá de la tristeza*), que se distribuye en escuelas y facultades de Química y Medicina de todo el país.



ANSIEDAD. Millones de personas la padecen en todo el mundo

» Para aliviar la descompensación horaria

Las personas que viajan de un continente a otro y padecen trastornos por los cambios de horario, conocidos como *jet lag*, encuentran alivio con el uso de la melatonina.