

Análisis de un proceso de asma alérgica en cobayo a partir del efecto inducido por 6-hidroxi flavona

Angélica Flores Flores ^a, César Millán Pacheco ^b, Samuel Enoch Estrada Soto ^b

¹Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calz. de Tlalpan 4502, Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México.

²Facultad de Farmacia, UAEM. Av. Universidad 1001, Colonia Chamilpa, 62209, Cuernavaca, Morelos

ffa_ff@uaem.mx

Palabras clave: Alergia, asma, acoplamiento molecular

Introducción

El asma alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se manifiesta como broncoconstricción reversible recurrente e hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR)¹. En este sentido, actualmente la terapia para el asma carece de un éxito satisfactorio debido a los efectos adversos de los broncodilatadores y los medicamentos antiinflamatorios, y los pacientes recurren a la medicina alternativa¹. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar los supuestos mecanismos farmacológicos e *in silico* de 6-hidroxi flavona (6-HOF) responsables de su efecto relajante traqueal.

Metodología

Para determinar el mecanismo de acción y el efecto antialérgico de 6-HOF se utilizó la metodología descrita por Flores 2018 ². Para el acoplamiento molecular se utilizó a óxido nítrico sintasa endotelial humano (eNOS) con código en PDB (1M9R)³ y el canal de calcio de tipo L humano⁴, estos se utilizaron como objetivo de referencia. La estructura de 3-bromo-7-nitroindazol unida a la estructura cristalográfica, 1M9R, se usó para eNOS. La nifedipina se usó como el ligando del canal de calcio de tipo L humano. La nifedipina y 6-HOF se construyeron usando MarvinSketch. Los experimentos de acoplamiento se dirigieron al sitio de unión conocido de cada objetivo. eNOS el centro de cuadrícula se ubicó en las coordenadas (24.16,12.55,30.29) con un tamaño de 14x14x24 Å³, esta casilla fue suficiente para cubrir los sitios S, M, C2 y C1. Finalmente, para llevar a cabo todos los estudios de acoplamiento. Se llevaron a cabo 100 ejecuciones de acoplamiento independiente para cada ligando.

Resultados y discusión

La relajación inducida por 6-HOF parece estar relacionada con el bloqueo del canal de calcio operado por el receptor y el bloqueo del canal de calcio por voltaje como el principal mecanismo de acción, y también a través de la producción de segundos mensajeros relajantes NO y GMPc. El estudio de acoplamiento molecular predijo que 6-HOF bloquea el canal de calcio ROC y VOC, y podría estar interactuando 6-HOF con las cavidades de unión que acceden al sitio catalítico, y esta interacción puede activar eNOS corroborando el estudio *ex vivo*. Además, los experimentos antiasmáticos *in vivo* demuestran la significativa dosis dependiente del efecto antialérgico de 6-HOF inducido por OVA, con mejor actividad a 50mg/kg de peso, está podría estar relacionada con una disminución en la producción de tromboxanos B2 evitando que se genere una broncoconstricción.

Conclusiones

Los experimentos mostraron que 6-HOF ejerce una actividad relajante significativa a través del bloqueo de canales de calcio y posiblemente, por estimulación del sistema NO / GMPc en la tráquea de rata, que interfiere con el mecanismo de contracción de las células del músculo liso en las vías respiratorias. Además, el flavonoide muestra posibles propiedades antiasmáticas en una vía antialérgica que podría proponerse como agente terapéutico en el tratamiento del asma y enfermedades respiratorias.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por SEP-CONACyT Ciencia Básica (subvenciones 167044 y 256197).

Referencias

1. GINA. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf (Consultado 02,septiembre,2020)
2. Flores, F.A.Estrada S.S. Drug Dev Res. 2018;1–12.
3. Berman, H.M., Westbrook, J. Nucleic Acids Res.2000,235-242.
4. Lipkind, G.M., Fozzard, H.A.. Mol Pharmacol. 2018 ,499-511.