

Drogas del siglo XXI: ketamina, drogas recreativas y dinámicas moleculares

Ángel A. **Islas**
Christian **Jorgensen**
Eduardo **Salinas Stefanon**

*Es Satán Trismegisto quien mece largamente
nuestro espíritu encantado,
Y el rico metal de nuestra voluntad
es todo vaporizado por este sabio químico.¹*

C. Baudelaire (1821-1867)

ANTIDEPRESIÓN EXPRÉS:

EL DEMONIO ESTÁ EN LOS DETALLES (QUÍMICOS)

En la década de los noventa del siglo pasado el surgimiento de la entonces nueva generación de antidepresivos selectivos como el notorio Prozac² había establecido el *status quo* del tratamiento farmacológico de la depresión. Una optimista plétora de publicaciones científicas propuso que la neuroadaptación³ y el reforzamiento a largo plazo⁴ de la actividad de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el cerebro como producto de la administración repetida de estos antidepresivos eran los responsables de la respuesta clínica. Si bien esta explicación llegó a los libros de texto de psicofarmacología, el efecto antidepresivo de estos fármacos precisa de al menos semanas de tratamiento antes de ser evidente. Tras la primera década de este siglo, la ketamina, una vieja droga de abuso, se perfila a romper este esquema.

La ketamina o *Special K*, hoy una sustancia prohibida clase B conocida popularmente por su uso como anestésico para animales, catalogada como un agente disociativo, ha sido considerada una buena herramienta para el estudio de la esquizofrenia, ya que replica de forma aguda varios de los más dramáticos síntomas de esta enfermedad como las alucinaciones, la paranoia, las ideas delirantes, la reticencia social y la disfunción cognitiva (Frohlich y cols., 2014). No obstante, este fármaco ha sido utilizado con éxito para prevenir la neurotoxicidad en enfermedades neurodegenerativas y se ha argumentado que las ventajas de su uso actual como anestésico en países de bajo y medio ingreso son superiores con respecto a su potencial de abuso (Taylor y cols., 2016). En el siglo XXI se descubrió que cierta formulación y a dosis sub-anestésicas (0.5 mg por kg) esta droga produce efectos prometedores para abatir la depresión en solo un par de horas y con resultados duraderos incluso en el tratamiento de depresión resistente a los fármacos actuales (Berman y cols., 2000).

Una molécula de ketamina puede tener dos “presentaciones” o arreglos tridimensionales de sus átomos llamados enantiómeros o isómeros ópticos (estereoisómeros) que constituyen una imagen especular uno del otro (Figura 1). Esta propiedad se denomina quiralidad y a menudo tiene importantes repercusiones biológicas. En este caso se ha encontrado que, aunque una sola administración de ambos estereoisómeros de la ketamina: (R)-ketamina (del latín: *rectus*, derecho) o (S)-ketamina (*sinister*, izquierdo) produce una rápida respuesta antidepresiva en modelos animales; solo el efecto del isómero (R) produce un efecto duradero que además parece estar mediado por la formación de nuevas conexiones entre células del cerebro (sinaptogénesis) (Yang y cols., 2015). Este descubrimiento aún no ha llegado a la clínica, debido en gran medida a las regulaciones legales, pero esfuerzos se han hecho en los medios de comunicación, sobresalientemente en países

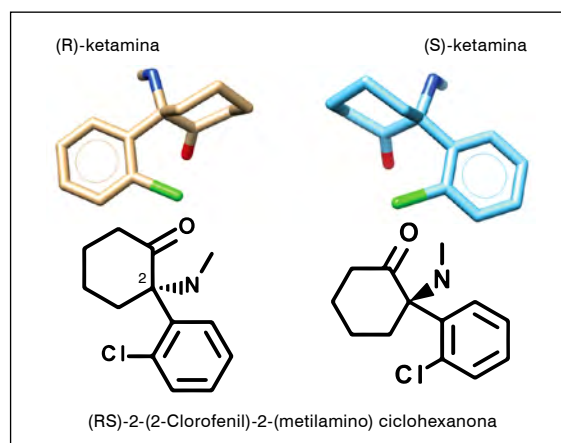


Figura 1. Molécula de ketamina. La mezcla racémica callejera (ambas presentaciones R y S en proporción aproximadamente del 50/50 %) insuflada o inyectada se conoce como *Special K*, una droga de abuso que de forma temporal induce principalmente analgesia y despersonalización o disociación, i.e. experiencias extracorpóreas.

como Australia (Loo, 2015) para abogar por su uso, cuyo beneficio inmediato resulta fehaciente.

EL BLANCO MOLECULAR DEL NUEVO

MOTHER 'S LITTLE HELPER⁵

El blanco molecular de la ketamina, es decir la interacción droga-proteína por medio de la cual esta molécula produce sus efectos biológicos, había sido elucidado ya en los años ochenta del siglo XX (MacDonald y cols., 1987). Resulta que esta molécula reduce la transmisión⁶ del glutamato (el neurotransmisor excitador por excelencia del sistema nervioso) al bloquear directamente el poro del canal-receptor NMDA, el cual constituye una proteína que atraviesa la membrana celular de las neuronas y al ser activada en respuesta a la unión extracelular de glutamato y glicina permite el ingreso de calcio y sodio al interior de la célula desencadenando una serie de procesos fisiológicos relacionados con la memoria, el infarto cerebral (*stroke*) y desórdenes psiquiátricos y anímicos, entre otros, (Glasgow entre otros, 2015).

Resulta fascinante el hecho de que el bloqueo del poro del receptor NMDA con alta potencia por medio de dizocilpina (MK-801) o fenciclidina (PCP) o “polvo de ángel” (otra droga de abuso popular al final de la década de 1970), induce alucinaciones

(Petersen, 1978), mientras que los bloqueadores de menor potencia como ketamina y dextrometorfano (este último es componente activo actualmente común en jarabes para la tos), ejercen efectos disociativos y analgésicos (Frohlich y cols., 2014). Intrigantemente el sitio de unión en el interior del lumen del poro del canal NMDA también es compartido por la memantina y la amantidina, fármacos usados en el tratamiento del mal de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, respectivamente. La memantina y la amantidina constituyen moléculas importantes para el desarrollo de nuevos agentes neuroprotectores y nootrópicos (potenciadores cognitivos, “*smart drugs*” estimuladores de la memoria, inteligencia, atención y concentración) (Connolly y cols., 2014; Vignisse y cols., 2014). El hecho de que esta gama de fármacos psicoactivos comparte un mecanismo de acción similar, pone de manifiesto la necesidad de dilucidar sus diferencias a nivel molecular. En este respecto, el uso de métodos computacionales puede tener una huella invaluable.

LUDOFÁRMACOS: INTRANSIGENCIAS LEGALES

*Nuestra piel es del sueño más frágil y nuestros
corazones destellan más brillantes que el neón...
Hemos sido marchitados por las fuertes
luces del día, sangrando nieve rosa [...]*
*Nosotros somos parte de la maquinaria de
la noche, transformando miedo en amistad.*
*Nosotros usamos nuestros cerebros con orgullo,
intercambiando sueños y cigarros, llenándonos
con éxtasis y música, cambiando sexo y máscaras⁷*
M. Strunges (1958-1986)

El diseño de drogas recreativas y comerciales no se ha quedado atrás en este siglo. Resultó controversial el despido del profesor David Nutt, el entonces presidente del Advisory Council on the Misuse of Drugs en el Reino Unido, por haber afirmado, con base en sus hallazgos científicos respaldados en evidencia, que el éxtasis o MDMA, un agente empatogénico selectivamente tóxico, pero con potencial para tratar estrés post-traumático (Sessa,

2016) “no es más peligroso que andar en caballo” (Hope, 2009). Como parte de una conferencia en el 2009 sobre los resultados y retos de los nuevos ansiolíticos y antidepresivos, el doctor Nutt compartió de manera sarcástica en una sección de su charla titulada “*Why was I sacked*”,⁸ parte de la conversación que tuvo con la legisladora en turno:

–No puede comparar una droga ilegal, con algo legal como andar a caballo!
–¿Por qué no?
–Porque no está bien!!
El éxtasis es una sustancia ilegal!

(Nutt, 2009)

Precisamente, el papel del profesor Nutt es el de revisar la evidencia y llevar a cabo experimentos controlados de manera imparcial para informar a los legisladores en términos no especializados, pero concretos y comparativos, los riesgos fisiológicos, públicos y sociales que cada nueva sustancia psicoactiva representa. En el 2010, David Nutt funda el Independent Scientific Committee on Drugs⁹ y realiza investigación en el Imperial College London.

Mi trabajo no es criticar las políticas, mi trabajo es defender la ciencia, y cuando los políticos hacen uso de mala ciencia para justificar sus políticas, es mi deber manifestarme

(Nutt, 2012)

Esto ha desencadenado una carrera entre los químicos diseñadores de drogas recreativas y la legislación de los gobiernos. Dr. Zee, un matemático judío diseñador de drogas “anónimo”, ha sido el responsable de la popularización y comercialización, a principios de este siglo, de la mefedrona, *M-cat* o *meow meow* antes catalogada como una *legal high* o droga recreativa legal (Figura 2). Esta droga empatogénica, cuyo efecto fue descrito por su mismo creador como una mezcla entre cocaína y éxtasis, también presenta ambos tipos

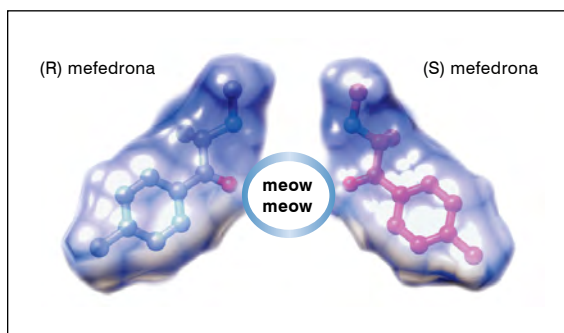


Figura 2. Molécula de mefedrona, también conocida como meow-meow. Ambos enantiómeros producen muerte de neuronas que fabrican dopamina. Debido al parecido de su estructura con este neurotransmisor y con la anfetamina, probablemente sus efectos fisiológicos y conductuales estén relacionados con su interacción directa con el transportador de dopamina. Dada su prohibición, la investigación de estos compuestos se encuentra restringida y su riesgo real en humanos se desconoce.

de enantiómeros R y S (mezcla racémica); según estudios en ratas es tóxica para neuronas dopaminérgicas (células que fabrican dopamina en el cerebro) y el isómero S es también tóxico para neuronas serotoninérgicas (las cuales fabrican serotonina) (Gibbons y cols., 2010).

En términos generales, para ejercer sus efectos, la mefedrona se une a los transportadores¹⁰ de dopamina y serotonina, bloqueando su recaptura y prolongando su acción en el cerebro (Martínez-Clemente y cols., 2012). Interesantemente, el MDMA (éxtasis) se une al transportador de serotonina y no solo inhibe la recaptura de este neurotransmisor, sino que revierte su flujo, causando una liberación masiva de serotonina en el sistema nervioso central (Berger y cols., 1992). Además de estas dos drogas de abuso, la fluoxetina (Prozac) también inhibe la recaptura de serotonina y pone de manifiesto la necesidad de métodos que permitan la investigación del mecanismo de acción de fármacos con mayor detalle. A continuación se describe brevemente uno de estos métodos.

UN MICROSCOPIO COMPUTACIONAL:

NUEVOS MÉTODOS PARA ESTUDIAR NUEVAS DROGAS

El creciente número de proteínas cuya estructura ha sido determinada a escala atómica y el desarrollo

de nuevos métodos computacionales para la simulación de su comportamiento, han contribuido al conocimiento del mecanismo de acción de fármacos, modelando realísticamente y con gran detalle la conformación de tal o cual proteína al interactuar con drogas de interés farmacológico.

Si se conoce, por ejemplo, que una droga actúa sobre tal o cual proteína para ejercer su efecto biológico, uno de los métodos computacionales más recientes para dilucidar su sitio de unión en dicha proteína consiste en la simulación imparcial de todos sus átomos en solución o embebida en una membrana biológica. Este sistema constituye una matriz tridimensional de valores discretos que evoluciona a lo largo del tiempo con base en reglas reduccionistas de las leyes fisicoquímicas. Tal método se denomina Dinámica Molecular.

Con el fin de detallar a nivel molecular todo probable sitio de unión, a dicho sistema se le añade al azar una alta concentración de moléculas de alguna droga (o ligando) y haciendo uso de supercomputo se deja evolucionar a lo largo de decenas de nanosegundos. Esta aproximación se denomina *flooding* (Figura 3) y ha sido empleada para la identificación de los posibles sitios de interacción droga-receptor (en el caso de la Figura 3 el bloqueador PAP-1 en el canal de potasio Kv1.2) (Jorgensen y cols., 2015). La premisa consiste en que a lo largo del tiempo de simulación los ligandos interactúan con los sitios en la macromolécula (proteína) termodinámicamente más favorables para su unión (*binding site*) y adquirirán una orientación relativa (*binding pose*) consistente. Esto permite predecir: I) el número, la posición y la conformación de los aminoácidos más importantemente involucrados en la interacción ligando-receptor, II) la ruta de acceso y la trayectoria que la droga sigue para llegar a su sitio de unión, III) los cambios en la conformación de la proteína a corto plazo inducidos y precedidos ante la unión del ligando, y IV) el tipo de enlaces químicos que el ligando establece con la proteína y los grupos funcionales que contribuyen en la interacción y de este modo las posibles sustituciones de estos grupos que incrementarían o disminuirían la afinidad que la proteína tiene por

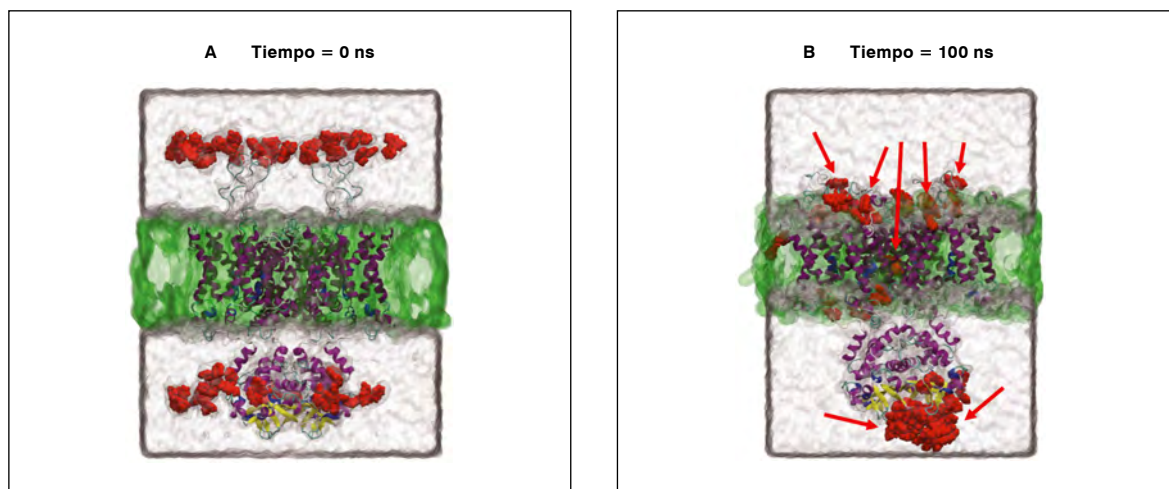


Figura 3. Ejemplo de la simulación de dinámica molecular “flooding”. **A)** Cuarenta moléculas de la droga PAP-1 (una pequeña molécula que se desarrolló por medio de la química medicinal clásica de la planta *Ruta graveolens*) cuyo sitio de unión es desconocido, se colocan en el cubo de agua, el cual representa la solución extracelular (arriba de la membrana) e intracelular (debajo de la membrana) que contiene al receptor; en este caso el canal de potasio Kv1.2 (en morado) embebido en una bicapa de fosfolípidos (en verde) que representa la membrana celular. **B)** Transcurridos 100 nanosegundos de simulación las moléculas de la droga que en el panel A “flotan” libremente, han migrado a sitios en el canal formando interacciones fisicoquímicamente favorables (flechas rojas).

la droga dando pauta al diseño de fármacos con mayor selectividad y potencia.

A pesar de la formidable herramienta que constituye la Dinámica Molecular, existen grandes retos. Uno de ellos es la escala de tiempos y el poder de cómputo. Actualmente, un equipo de supercómputo de 100 CPUs puede simular un sistema de 30,000 átomos por 1 milisegundo al cabo de 3 meses (Schwantes y cols., 2014). Mientras que, en comparación, los tiempos de activación y deactivación del receptor NMDA son de ~5 milisegundos y ~105 milisegundos, respectivamente (Cumings, 2013).

REFERENCIAS

- Berger UV, Gu XF, Azmitia EC (1992). The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Euro pean journal of pharmacology* 215(2-3): 153-160.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry* 47(4): 351-354.
- Connolly BS, Lang AE (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 311(16): 1670-1683.
- Frohlich J, Van Horn JD (2014). Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *Journal of psychopharmacology* 28(4): 287-302.
- Gibbons S, Zloh M (2010). An analysis of the 'legal high' mephedrone. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20(14): 4135-4139.
- Glasgow NG, Siegler Retchless B, Johnson JW (2015). Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties. *The Journal of physiology* 593(1): 83-95.
- Hope C (2009). *Ecstasy 'no more dangerous than horse riding'*. The Telegraph.
- Jorgensen C, Darre L, Vanommeslaeghe K, Omoto K, Pryde D, Domene C (2015). In silico identification of PAP-1 binding sites in the Kv1.2 potassium channel. *Molecular pharmaceutics* 12(4):1299-1307.
- Loo C (2015). Is ketamine ready to be used clinically for the treatment of depression? *The Medical Journal of Australia* 203(11), 425. doi:10.5694/mja15.00966. Recuperado de: www.mja.com.au/journal/2015/203/11/ketamine-ready-be-used-clinically-treatment-depression.
- MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P (1987). Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *Journal of neurophysiology* 58(2): 251-266.
- Martinez-Clemente J, Escubedo E, Pabill D, Camarasa J (2012). Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 22(3): 231-236.
- Nutt D (2009). Conferencia: "Anxiolitics and Anidepressants." Universidad de Newcastle Upon Tyne, Reino Unido.
- Petersen RC, Stillman RC (1978). *Phencyclidine Abuse: An Appraisal* edn, vol. 21. National Institute of Drug Abuse Research Monograph: Rockville, MD.
- Schwantes CR, McGibbon RT, Pande VS (2014). Perspective: Markov models for long-timescale biomolecular dynamics. *The Journal of chemical physics* 141(9): 090901.



© Enrique Soto. Mercado de animales, Amayuca, Morelos, 2013.

Sessa B (2016). MDMA and PTSD treatment: PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics. *Neuroscience letters*.
 Taylor P, Nutt D, Curran V, Fortson R, Henderson G, DrugScience (2016). Ketamine—the real perspective. *The Lancet* 387(10025): 1271-1272.
 Vignisse J, Steinbusch HW, Grigoriev V, Bolkunov A, Proshin A, Bettendorff L, et al (2014). Concomitant manipulation of murine NMDA- and AMPA-receptors to produce pro-cognitive drug effects in mice. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(2): 309-320.
 Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, et al (2015). R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Translational psychiatry* 5: e632.

NOTAS

¹ C'est Satan Trismégiste qui berce longuement notre esprit enchanté, Et le riche métal de notre volonté, Est tout vaporisé par ce savant chimiste.

² Nombre genérico: fluoxetina, pertenece a la clase de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI); su blanco molecular es el transportador de serotonina.

³ Remodelación o compensación del cerebro en respuesta a una sustancia química, e.g. incremento en el número de receptores a

un neurotransmisor.

⁴ Incremento duradero de una respuesta ante un estímulo previo.

⁵ El título hace alusión a la canción de The Rolling Stones (del álbum *Aftermath* de 1966), donde se describe el uso de un fármaco por medio del cual una ama de casa lidia con su ajetreada vida.

⁶ La ketamina reduce la respuesta al glutamato, pero a su vez de glutamato si esta bloquea receptores NMDA en células glutamatergicas al impedir la acumulación intracelular de calcio, indispensable para la liberación del neurotransmisor.

⁷ Traducción del autor.

⁸ Porque me corrieron/despidieron.

⁹ Ahora llamado simplemente DrugScience (www.drugscience.org.uk).

¹⁰ Los transportadores de dopamina y serotonina son proteínas transmembrana que recapturan dichos transmisores.

Ángel A. Islas
Instituto de Fisiología
Facultad de Ciencias Químicas, BUAP
angelislas@gmail.com

Christian Jorgensen
Departamento de Química
King's College London, Reino Unido

Eduardo Salinas Stefanon
Instituto de Fisiología, BUAP
esalinasa@gmail.com