

COMUNICACIONES CORTAS

Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio

PERSPECTIVAS DE LA UTILIZACIÓN DE RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD PARA ENSAYOS PRECLÍNICOS. UNA MIRADA AL PASADO Y AL FUTURO

Lic. Deyanira Carnesoltas Lázaro, Lic. Marcia Freman Pérez, Dr. Jorge Martínez y Dr. Raúl González

Descriptores DeCs: RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD; DROGAS EN INVESTIGACION.

Muchos autores coinciden en que el fundamento del desarrollo de un producto biotecnológico terapéutico o de diagnóstico es la capacidad de identificación del mecanismo molecular de la enfermedad. Cuando se comprenden las características moleculares de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos es posible imaginar la posibilidad de una estrategia preventiva y el desarrollo de medios de diagnóstico;¹ lo que a su vez provee un nuevo enfoque a los centros evaluadores, acerca de la estrategia que se debe seguir para evaluaciones posteriores, y constituye además, un argumento para los mecanismos de toxicidad manifiesta; lográndose a partir de análisis REA teóricos realizados en potentes computadoras, mediante *software* específicos, capaces de determinar características físicas y químicas, que pudieran estar de una forma u otra relacionados con la actividad biológica.

OBJETIVOS

Descripción de técnicas más utilizadas y discusión de algunos resultados más relevantes obtenidos a partir de éstas, que permitan la explicación de resultados experimentales.

DISCUSIÓN

Existen 2 métodos generales para el cálculo teórico de estructuras moleculares que permitan deducir propiedades físico-químicas útiles en la predicción de la toxicidad: la Mecánica molecular y la Mecánica cuántica, esta última es un método que enfrenta mayores dificultades para su realización. Utilizando métodos de conectividad molecular,² se obtuvieron valores bastante aproximados a la realidad para la LOAEL oral en ratas.

En otras experiencias^{3,4} se obtuvo ecuaciones que correlacionaban muy bien ($r=0,900$) la actividad genotóxica (*test* de Ames)^{5,6} con parámetros como la hidrofobicidad y energía LUMO, así como otros que influyen aunque en menor cuantía, en nitrocompuestos policíclicos aromáticos y heteroaromáticos. Los resultados demuestran que es factible, dentro de ciertos límites, dar un cambio favorable en la

toxicología a favor de una toxicología cada vez más predictiva⁷ con basamento en la estructura molecular de sustancias a evaluar y el cúmulo de información que sobre estructuras relacionadas se posee de forma experimental, sin menoscabar los protocolos estándar de experimentación legislados internacionalmente, pero sí como un factor a tener en cuenta alternativamente en el momento de elaborar una estrategia de evaluación a nuevos fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein DJ, Biotecnología, universidad y política. Sin cristalografía de rayos X no hay biotecnología posible. México.DF: Siglo XXI,1 ed. 1989:67-109.
2. Mumtazz MM, Knauf LA, Reisman DJ, Periano WB, DeRosa CT, Gombar VK, et al. Assessment of effect levels of chemical from quantitative structure-activity relationship (QSAR) models. 1. Chronic lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL). *Toxicol Lett* 1995;79:131-43.
3. Debnath AK, López de Compadre RL, Debnath G, Shuterman AJ, Hansch C. Structure-activity, relationship of mutagenic aromatic and heteroaromatic nitro compounds. Correlation with molecular orbital energies and hydrophobicity. *J Med Chem* 1991;34(2):786-97.
4. Debnath Ak, López de Compadre RL, Shuterman AJ, Hansch C. Quantitative structure-activity relationship investigation of the role of hydrophobicity in regulating mutagenicity in the Ames test. 2. Mutagenicity of aromatic and heteroaromatic nitro compounds in *Salmonella typhimurium* TA100. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:53-70.
5. Debnath AK, López de Compadre RL, Hansch C. Mutagenicity of quinolines in *Salmonella typhimurium* TA100. A QSAR study based on hydrophobicity and molecular orbital determinants. *Mutat Res* 1992;280:55-65.
6. Debnath AK, Shuterman AJ, López de Compadre RL, Hansch C. The importance of the hydrophobicity interaction in the mutagenicity of organic compounds. *Mutat Res* 1994;305:63-72.
7. Hansch C. Structure-activity relationship of chemical mutagens and carcinogens. *Sci Total Environ* 1991;109(110):17-29.

Recibido: 26 de diciembre de 1997. Aprobado: 11 de septiembre de 1998.

Lic. *Deyanira Carnesoltas Lázaro*. San Lázaro No. 1258 entre L y M, El Vedado. Ciudad de La Habana.