

# DISEÑO Y SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DE LA CLOROQUINA INHIBIDOR DE LA FORMACIÓN DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS EXPERIMENTAL

Emma Leyva, Carlos Wong e Isabel Baeza. Depto. de Bioquímica, ENCB-IPN, México, D.F. cp 11340, Tel/Fax 57296000 Ext. 62326, ibaeza@encb.ipn.mx

**Introducción.** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, por el depósito de complejos inmunes en diferentes tejidos, por inflamación y vasculitis; los órganos más afectados son la piel, los riñones y el sistema nervioso. En la piel hay exantemas, especialmente en la cara en donde se desarrollan lesiones en forma de ala de mariposa. Cuando el LES se asocia al síndrome de antifosfolípidos también se detectan anticuerpos antifosfolípidos. Nuestro grupo ha detectado un nuevo tipo de anticuerpo en los pacientes con LES asociado al síndrome de antifosfolípidos, estos nuevos anticuerpos identifican lípidos en asociaciones moleculares diferentes a la bicapa llamadas “partículas lipídicas”. También, hemos desarrollado un modelo experimental parecido al lupus por la administración del anticuerpo monoclonal H308 anti-partículas lipídicas en ratones BALB/c y NIH; modelo que presenta varias características del LES humano, como las lesiones en piel, inclusive en forma de ala de mariposa, y en los riñones, el depósito de complejos inmunes y la presencia de diferentes autoanticuerpos. Como estos estudios indican la participación de lípidos asociados en partículas lipídicas como inductores de la formación de anticuerpos anti-partículas lipídicas, en el desarrollo del lupus humano y experimental, se propone evitar la formación de partículas lipídicas en las membranas celulares como un método de tratamiento de estas enfermedades.

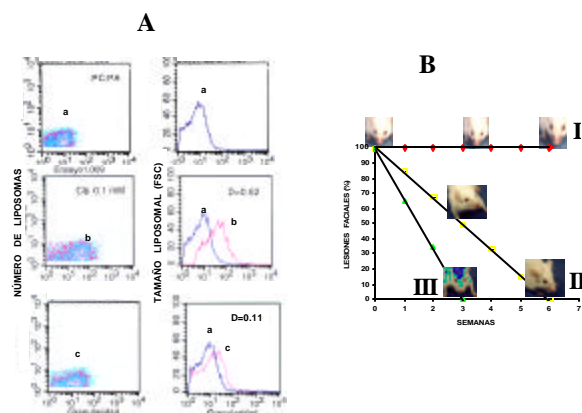
El objetivo de este trabajo es el diseño, síntesis y estudio de un análogo de la cloroquina, que es un inhibidor de la formación de partículas lipídicas, para su aplicación en el tratamiento del lupus experimental.

**Metodología.** 1. Diseño, síntesis y caracterización del Lupprossan. 2. Preparación de liposomas por el método de evaporación en fase inversa modificado por Baeza et al. (1,2). 3. Análisis por citofluorimetría de las asociaciones moleculares lipídicas en membranas liposomales y celulares. 4. Determinación de la posible citotoxicidad y de la LD<sub>50</sub> del Lupprossan. 5. Detección de anticuerpos anti-partículas lipídicas en los sueros de ratones con lupus experimental por ELISA-liposomal. 6. Determinación del efecto del Lupprossan en los ratones con lupus experimental.

**Resultados y discusión.** Se diseñó y sintetizó un análogo de la cloroquina el 2-(4-dietil-amino-1-metil-butilamino metil) quinolina o Lupprossan. Para comprobar su estructura química y pureza, se le determinó el punto de fusión y solubilidad, además se realizó el análisis por espectroscopía en el infrarrojo, y se harán estudios de resonancia magnética

nuclear de protones y de <sup>13</sup>C en un equipo DELTA NMR (GSX 270).

El Lupprossan inhibe la formación de partículas lipídicas inducidas por cloropromacina en liposomas (modelos membranales) (Fig.1A) y en células como se demostró por citofluorometría. Además, el Lupprossan fue más eficiente que la cloroquina en revertir la patología parecida al lupus en los ratones NIH. En los cuales disminuyeron los títulos de autoanticuerpos así como las lesiones en piel y en riñones. En la Fig. 1B se presenta la disminución en las lesiones faciales en los ratones tratados.



**Fig. 1.** Efecto del Lupprossan en liposomas y en ratones NIH con lupus experimental. **A.** Liposomas de fosfatidilcolina (PC); fosfatidato (PA) con lípidos asociados en bicapa (a), al incubarlos con cloropromacina se induce la formación de partículas lipídicas (b), que es revertida por la incubación simultánea con Lupprossan (c). **B.** El tratamiento con Lupprossan (III) revierte las lesiones faciales más eficientemente que la cloroquina (II), ratones con lupus experimental sin tratamiento (I).

**Conclusiones.** 1. Se comprobó la estructura química del lupprossan. 2. El lupprossan inhibe y revierte la formación de partículas lipídicas en membranas liposomales y celulares. 3. El lupprossan fue más eficiente que la cloroquina en revertir la patología parecida al lupus en ratones NIH.

**Agradecimiento.** Este trabajo pertenece al proyecto CGPI-IPN Clave 20030157.

**Bibliografía.** (1) Aguilar, R., Ortega, G., Campos, B., Fonseca, R., Ibáñez, M., Wong, C., Farfán, N., Naciff, J. M. Kaetzel, M. A., Dedman, J. R. y Baeza, I., (1999). J. Biol. Chem. **274**: 25193-25196.