

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN



ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD TRANQUILIZANTE DE UN GRUPO DE  
ESTEROIDES OBTENIDOS POR PROCESOS DE BIOTRANSFORMACIÓN Y  
SÍNTESIS CON POTENCIAL APLICACIÓN EN MEDICINA VETERINARIA



TESIS DE MAGÍSTER PRESENTADA A LA ESCUELA DE GRADUADOS DE  
LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN COMO PARTE DE LOS REQUISITOS  
PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS, MENCIÓN  
FISIOLOGÍA

Por

Antonio Esteban Bizama Reyes

Concepción-Chile

2008

## 6.- RESUMEN

Los Neuroesteroides son compuestos esteroidales sintetizados por el sistema nervioso central que tienen la capacidad de interactuar con receptores GABA<sub>A</sub> modificando la excitabilidad del sistema nervioso central. Estos efectos pueden generar estados de sedación y anestesia, como los observados con algunos esteroides sintéticos como alfaxolona y alfadolona (de uso en veterinaria).

Algunos derivados esteroidales también tienen la capacidad de interactuar con receptores de membrana a nivel neuronal, a estos se les ha denominado esteroides neuroactivos, para diferenciarlos de los neuroesteroides.

En este estudio se realizó un "screening" preliminar tanto *in vivo* como *in vitro* a un grupo de 15 esteroides obtenidos por procesos de biotransformación y hemisíntesis. Mediante este Screening se seleccionaron las moléculas más efectivas en su comportamiento preliminar.

De la primera serie de experimentos 3 compuestos presentaron efectos interesantes en el comportamiento de los animales. NE<sub>2</sub> produjo efectos estimulantes de la motricidad, NE<sub>10</sub> y NE<sub>13</sub>, produjeron una disminución de la actividad motora.

La solubilidad de NE<sub>10</sub> fue mayor que para los otros compuestos, sumado a su efecto preliminar *in vivo* se decidió profundizar la caracterización de los efectos

de NE<sub>10</sub>, tanto *in vivo* como *in vitro*, debido a su atractivo como posible herramienta farmacológica.

El trabajo estableció que 1,4-androstadien-3,17-dione (NE<sub>10</sub>) un esteroide obtenido por procesos de biosíntesis desde el  $\beta$ -sitosterol fue capaz de producir una depresión significativa de la actividad motora similar a acepromazina y que administrado en conjunto con esta droga se logró una potenciación de su efecto, permitiendo disminuir hasta en un 50% la dosis de este último. Por técnicas de patch clamp, se determinó que NE<sub>10</sub> potenció las corrientes GABAérgicas en aproximadamente un 40%, lo que correlaciona los efectos obtenidos *in vivo*.

1,4-androstadien-3,17-dione no mostró actividad ansiolítica en nuestro modelo a las dosis probadas. Estos resultados sugieren que el esteroide NE<sub>10</sub> tiene actividad sedante/tranquilizante y puede ser la base de una nueva molécula moduladora del sistema nervioso central, buscando potenciarla por procesos de biotransformación.