


**Predicción de la Actividad
Antagonista Sobre los
Receptores AT I
de la Angiotensina II**

Prediction of Angiotensin II AT1
Receptor Antagonist Activity

Autores. Seangkhin BUN, 
Vannthoeun UNG,
Sitha KIM,
Socheata KONGKEA,
Titya THAO.

Norton University, pothisatra University and
International University of health sciences
in Cambodia


*Autor para la correspondencia
seangkhinbun@gmail.com

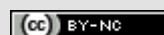
Artículo original

Recibido: 07/02/2025

Aceptado: 12/02/2025

Cómo citar
Predicción de la Actividad
Antagonista Sobre los
Receptores AT1
de la Angiotensina II
Revista de Ciencias Farmacéuticas
y Alimentarias. 2025;11:e10932

 Acceso abierto



Licencia Creative Commons 4.0.
No comercial

ISSN 2411-927X

RESUMEN

En el trabajo se realiza la predicción de la actividad antagonista sobre los receptores de la Angiotensina II (All) para diversos compuestos, empleando descriptores moleculares de orden topológico calculados con el software DRAGON, se empleo una data de 202 compuestos divididas en dos subseries, una de entrenamiento compuesta por 176 compuestos, 41 compuesto perteneciente al grupo de los activos y 135 perteneciente al de los inactivos, la segunda subserie es la de predicción, integrada por 26 compuestos de los cuales 7 son considerados dentro del grupo de los activos y 19 conforman el de los inactivos, con la cual se llevo a cabo la validación de nuestro modelo, lográndose un porcentaje de buena clasificación de 97.73 para la serie de entrenamiento y un 96.15 % de buena clasificación total para la serie de predicción. Se estableció comparación con otros modelos reportados empleando otras metodologías de cálculo demostrándose la superioridad del modelo desarrollado en nuestro trabajo. Finalmente se proponen las estructuras de nuevas entidades moleculares obtenidas por modificación molecular, y la evaluación posterior de las mismas en el modelo desarrollado, resultando potencialmente activas 4 de ellas

Palabras clave: Actividad antagonista, Amgiotensina, QSAR

ABSTRACT

This work predicts the antagonist activity on Angiotensin II (All) receptors for various compounds using topological order molecular descriptors calculated with DRAGON software. A dataset of 202 compounds was divided into two subsets: a training subset consisting of 176 compounds, 41 of which belong to the active group and 135 to the inactive group. The second subset is the prediction subset, consisting of 26 compounds, of which 7 are considered active and 19 are considered inactive. Our model was used to validate our model, achieving a good classification percentage of 97.73% for the training subset and a good classification percentage of 96.15% for the prediction subset. A comparison was made with other reported models using other calculation methodologies, demonstrating the superiority of the model developed in our work. Finally, the structures of new molecular entities obtained by molecular modification are proposed, and their subsequent evaluation in the developed model, resulting in 4 of them being potentially active.

Keywords: Antagonist activity, Amgiotensin, QSAR

Introducción

El Sistema Cardiovascular (SCV) es uno de los sistemas del organismo sobre el cual aparecen un gran número de enfermedades que afectan la importantísima función de distribución y transporte de sustancias nutritivas a todos los órganos y tejidos, así como los desechos metabólicos para su posterior eliminación. Actualmente las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados y muchos subdesarrollados, por lo que ocupa un lugar importante a nivel mundial el diseño y obtención de nuevos agentes cardiovasculares.

Muchos de los fármacos hoy disponibles en la industria farmacéutica fueron caracterizados mediante técnicas de cribado (screening) convencionales, consistentes en evaluar en una batería lo mas amplia posible de ensayos biológicos el mayor número posible de sustancias tanto de origen natural como sintético, elegidas más o menos al azar.

Con este procedimiento se consiguen identificar nuevos “cabezas de serie” que con modificaciones químicas subsiguientes tienden a producir análogos de esas estructuras con mayor actividad o una menor incidencia de efectos colaterales. Este método, al estar basado fundamentalmente en técnicas de ensayo y error, consume mucho tiempo y requiere grandes recursos económicos. El porcentaje de éxitos se ha estimado inferior a 1 por cada 10 000 compuestos sintetizados.[1] De ahí surgieron las siglas QSAR,[2-4] acrónimo de Quantitative Structure Activity Relationships, que es hoy día una palabra de uso corriente tanto en el proceso de diseño de nuevos fármacos como en la racionalización de las propiedades farmacológicas de una serie de sustancias.

Dentro de los fármacos cardiovasculares juegan un papel importante los del tipo ARA II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II), estos al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona aunque de diferente forma,

bloqueando la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina II. Los ARA II constituyen un nuevo grupo de antihipertensivos que ha aparecido en los últimos tiempos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de insuficiencia cardiaca, en el caso del losartán. Este último ha sido el primero de estos agentes que se comercializó y el mejor estudiado. Con posterioridad se han comercializado otros como: candesartán, eprosartán, ibersartán, telmisartán y valsartán.

Su eficacia en el tratamiento de la HTA se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, originando disminuciones de las cifras tensionales semejantes a las de antihipertensivos de otros grupos. Este grupo presenta algunos efectos adversos, los más frecuentes son: cefalea, astenia y mareo, otros menos frecuentes son las alteraciones del gusto, hipersalivación, alteración en las pruebas hepáticas, rash y leucopenia entre otros. [5-10]

Debido a esto y con el objetivo de encontrar nuevos compuestos que sean más eficaces y presenten menos efectos secundarios, se ensayaron, con la ayuda del diseño asistido por ordenador, otras disposiciones conformacionales en puntos estratégicos y específicos de la molécula, con lo que hicieron su aparición, entre otros, los nuevos fármacos del grupo. De los métodos de obtención de nuevos fármacos, el diseño racional asistido por computadora ha sido uno de los más empleados en los últimos años.[1, 11] Lo cual nos ha llevado a emprender una investigación sobre los fármacos útiles en el tratamiento de la Hipertensión, dirigiendo nuestro trabajo específicamente a los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II, por lo tanto podemos trazarnos como: objetivo: Realizar una modelación que permita predecir el comportamiento de los fármacos como antagonistas sobre los receptores AT1 de la angiotensina II.

Materiales y Métodos:

Para la búsqueda de modelos de clasificación se seleccionó una serie de entrenamiento, formada por dos componentes fundamentales: en primer lugar, un conjunto de compuestos químicos con una actividad farmacológica común a los cuales se les denomina compuestos activos, [31] en segundo lugar un conjunto de compuestos con actividades farmacológicas diversas pero diferente a los compuestos activos, a este segundo grupo de compuestos se ha dado el nombre de compuestos inactivos, esto debido a que no poseen la actividad farmacológica del primer grupo al cual se ha hecho referencia aquí, estas estructuras fueron tomadas del Organic-chemical Drugs and their synonyms.[32]

La representación estructural de las moléculas y el cálculo de los descriptores moleculares se realizó con el empleo del software DRAGON 2.1, figura 1. los descriptores calculados fueron los orden topológico, generándose así 81 variables independientes y una variable dependiente a las cuales se les asignó valores de 1 o -1 para los compuestos activos e inactivos respectivamente.



El procesamiento de los datos para crear nuevas variables se realizó con el tabulador electrónico Microsoft Excel versión 19.0 para Windows.

Los ficheros generados por Excel fueron procesados con el software ESTATISTICA 10.0 para Windows. En la que se empleó el análisis discriminante lineal para buscar los modelos de clasificación

Figura 1. Interfaz gráfica del Dragón

todos los softwares fueron corridos sobre una computadora personal IBM Compatible quare core con 3 GB de memoria RAM.

Resultados y Discusión.

El primer paso para encontrar un modelo teórico que permita descubrir nuevos fármacos es diseñar una serie de entrenamiento representativa y aleatoria. En este trabajo se ha contado con una amplia data de 202 compuestos que comprenden compuestos activos e inactivos y estos últimos divididos en varios grupos farmacológicos. Esta data fue dividida en dos subseries, para conformar así las series de entrenamiento y de predicción, en el primer caso esta conformada por 41 compuestos activos y 135 compuestos inactivos, la serie de predicción quedó integrada por 7 compuestos activos y 19 inactivos. Con los compuestos que conforman la serie de predicción se le realizó un análisis de Cluster K-means (STATISTICA 10.0). Los mismos se agrupan en 7 cluster teniendo en consideración la variabilidad estructural en la data de los inactivos). A continuación, se muestra la representación gráfica del análisis de cluster.

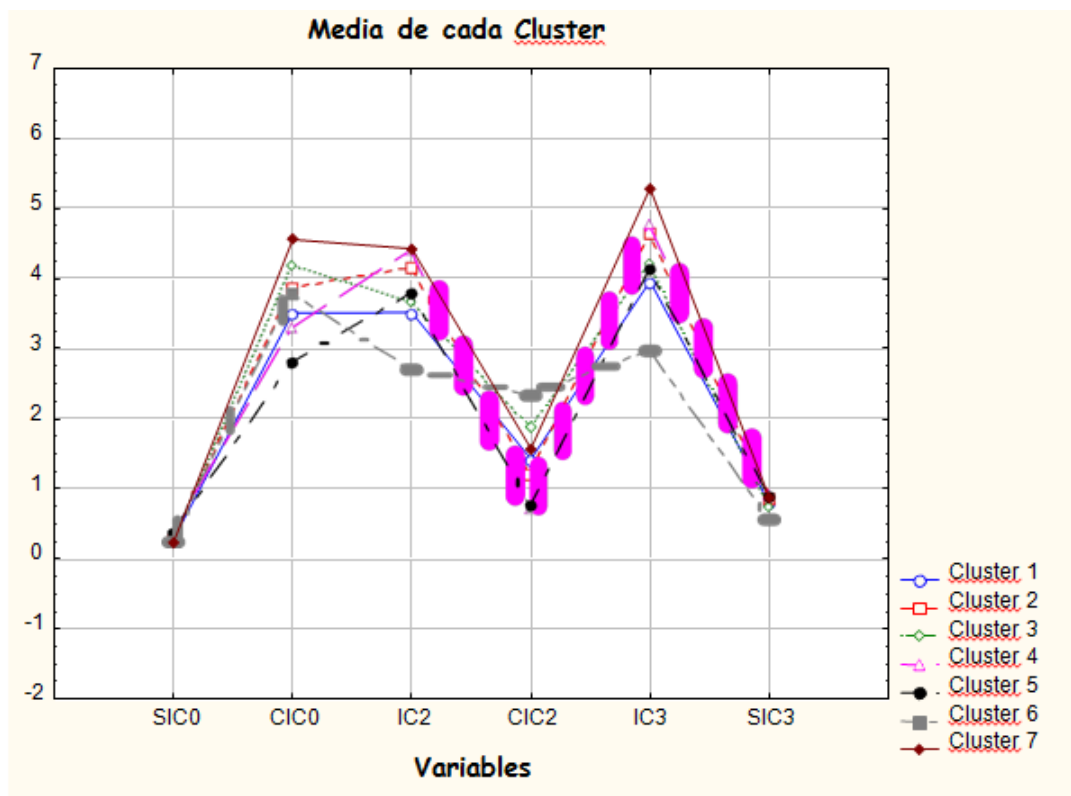


Figura2. Representación gráfica de las media de cada cluster por variables.

En el análisis inicial, para los compuestos activos se que encontró que se agruparon mayoritariamente en un cluster lo cual es indicativo de la regularidad estructural de los

mismos, demostrando que la data empleada es homogénea, resulta significativo el hecho de que solo dos compuestos pertenecientes a la serie de los activos se ubican en un cluster integrados por compuestos inactivos y que a su vez en el cluster de los compuestos activos se encuentran dos compuestos perteneciente a la serie de los inactivos, y que con posterioridad en el modelo de clasificación están mal clasificados, en tanto para la serie de los inactivos se agrupan en 6 cluster, indicativo esto de lo heterogéneo de la data, hecho este de importancia notable en los resultados que se esperan obtener ya que así existe una amplia variación en la estructura de los compuestos empleados. En el análisis de cluster se emplearon 6 variables que son las que aparecen en el modelo predictivo obtenido mediante la técnica de análisis discriminante empleando forward stepwise como estrategia de selección de variables para encontrar un modelo estadístico que permitiera predecir y evaluar la actividad antagonista sobre los receptores AT1 de la angiotensina II. En este análisis se trabajó con una matriz de 176 casos con 82 variables, donde la Actividad es la variable dependiente. Se fijó una probabilidad de 0.5 para ambos grupos, obteniéndose un modelo aceptable al modelar con las variables: SIC0, CIC0, IC2, CIC2, IC3, SIC3, cuya matriz de clasificación, niveles de significación de las variables, así como el aporte de cada una de ellas al modelo (R-Sqr) son satisfactorios como se muestra en las tablas correspondientes.

Con estos resultados se procedió a obtener un modelo a partir de la serie de entrenamiento escogida, el cual incluye las variables que se indican a continuación.

Tabla I Variables incluidas en el modelo

Variables	G_1:1 p= .23762	G_2:-1 p= .76238
SIC0	-7088.72	-7852.53
CIC0	-1300.63	-1448.29
IC2	5157.89	5358.63
CIC2	5083.87	5276.74
IC3	-4977.50	-5101.81
SIC3	25379.14	25972.88
Constante	-9631.03	-9842.26

El modelo obtenido se refiere a continuación.

$$\text{Act} = -763.8 * \text{SICO} - 147.7 * \text{CICO} - 200.7 * \text{IC2} + 192.9 * \text{CIC2} - 124.3 * \text{IC3} +$$

$$593.7 * \text{SIC3} - 211.2 \quad \text{Ec. 2}$$

$$N=176$$

$$R = 97.73$$

$$F = 121.57$$

$$\lambda = 0.21$$

Este modelo obtenido a partir de los resultados en el análisis de Cluster permite una buena clasificación para el caso de los activos de 92.68 % y 99.26 para los inactivos y una buena clasificación total de 97.73 %.

Donde λ es la lambda de Wilks', D_2 es la distancia de Mahalanobis y la F es la razón de Fisher.

La λ de Wilks' puede tomar valores entre 0 (discriminación perfecta) y 1 (no discrimina). La selección de los modelos se realizó en base a la calidad estadística de los mismos, los estadígrafos de comparación multivariada tenidos en cuenta para este fin fueron, en primer lugar, la lambda (λ) de Wilks. De un conjunto elevado de modelos obtenidos se seleccionaron sólo aquellos cuyo valor de λ es el más pequeño posible, ya que permite evaluar la hipótesis de que dos o más grupos provienen de poblaciones con medias significativamente diferentes para un conjunto de variables. Debido a que valores pequeños de (λ) indican diferencias entre las medias de grupos, este se considera uno de los mejores criterios de comparación multivariada. Otro criterio estadístico importante a la hora de decidir qué modelo se debía seleccionar para realizar clasificaciones de calidad en el proceso de diseño de fármacos fue el cuadrado de la distancia de Mahalanobis (D_2), la cual es una especie de distancia entre los centroides de cada uno de los supuestos grupos, por lo tanto su valor indicará, de una manera proporcional, la diferencia entre ambos, para grupos idealmente separados entre si la D_2 como estimador insesgado de la F de Fisher debe ser mayor o igual a esta para demostrar significación estadística en la prueba de hipótesis, ninguno de los modelos encontrados cumplió este requisito lo cual indica que no hay una separación total entre los grupos sino que existe cierta superposición. ([33, 34]) en este caso D_2 es menor que F, indicando que existe un solapamiento entre los grupos reales, este hecho puede ser

explicado por la existencia de moléculas con un comportamiento dual pero no reportado en el grupo de los inactivos en la serie de entrenamiento. Un ejemplo puede ser los analgésicos. En la práctica médica son muy conocidos casos de compuestos con dicho comportamiento, como es el acetaminofeno, es por esa razón que se emplea el porcentaje de buena clasificación para evaluar cuando un modelo posee un alto poder discriminatorio entre dos grupos diferentes. Se hizo una valoración de la efectividad del proceso de clasificación. Para ello se tuvo en cuenta los resultados de la matriz de clasificación, para asegurar la alta calidad del modelo sólo se tomaron aquéllos en los cuales el porcentaje de casos bien clasificados no fuera inferior al 78%, en este sentido se tuvo en cuenta que el porcentaje de casos bien clasificados para el grupo de sustancias inactivas fuera alto, para evitar la aparición de “falsos activos” a la hora de la predicción, lo cual muestra la calidad de los modelos ya que evita la mala selección de un compuesto en el momento de realizar un diseño racional de fármacos. Además de esto, se prestó especial atención como criterio final de selección, a la capacidad predictiva de los modelos, caracterizado por el porcentaje de buena clasificación en la serie de predicción.

A continuación, se muestra la matriz de clasificación obtenida empleando la serie de entrenamiento.

Tabla 2 Matriz de Clasificación obtenida para la serie de entrenamiento

Grupos	Porcentaje	G_1: -I	G_2: I
G_1: -1	99.26	134	1
G_2: 1	92.68	3	38
Total	97.73	137	39

Para la discriminación de compuestos activos/inactivos estudiados en este trabajo el modelo clasifica 92.68 % y 99.26 para los activos e inactivos respectivamente una buena clasificación total de 97.73 % en la serie de entrenamiento. El porcentaje de falsos activos y falsos inactivos en la serie de entrenamiento es 7.32 y 0.74 % respectivamente. Los falsos activos son aquellos compuestos inactivos que el modelo clasifica como activos y los falsos

inactivos son los positivos que el modelo clasifica como inactivos.

Uno de los criterios más importante para la aceptación o no de un modelo discriminante tal como se muestra en este trabajo está basado en los estadísticos de la serie de predicción externa.

Tabla 3 Matriz de Clasificación obtenida para la serie de predicción

Group	Percent	G_1: -I	G_2: I
G_1: -1	100	19	0
G_2: 1	85.71	1	6
Total	96.15	20	6

El modelo clasifica el 85.71 y 100 % de los activos e inactivos respectivamente, para una clasificación global del 96.15 %... El porcentaje de falsos activos e inactivos en la serie de predicción es: 4.29% y 0.00 %, respectivamente. El porcentaje de falsos activos e inactivos como se describió anteriormente es el % de compuestos mal clasificados en cada una de la respectivas series esto puede estar motivado por diversos factores; uno de los cuales puede estar asociado con la metodología de cálculo del Dragon, la cual opera con descriptores moleculares los que codifican información estructural, y como es bien conocido de los estudios de REA en la molécula de un fármaco se puede encontrar una parte farmacófora y otra correspondiente a los grupos transportes, los cuales no son esenciales para la actividad pero al estar presentes en la molécula se tiene en cuenta su influencia, sobre el cálculo del descriptor molecular, entonces puede darse el caso que exista una mayor contribución de los grupos transportes al descriptor que no del grupo farmacóforo; esto evidentemente puede llevar a clasificar un fármaco inactivo como activo y viceversa.

Bibliografía

1. Gálvez, J. and R. Garcia, Diseño de fármacos por conectividad molecular. 1994, Madrid: Farmaindustria. 355-384.
2. Estrada, E., Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs.1. definition and applications to the prediction of physical properties of alkanes. *Journal. Chem. Inf. Comput Sci*, 1995. 4(35): p. 31-33.
3. Estrada, E., Edge adjacency relationships in molecular graphs containing heteroatoms: a new topological index related to molar volume. *Journal. Chemical Information Computation Science*, 1995. 4(35): p. 701-707.
4. Estrada, E., Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs.2. Molecules containing heteroatoms and QSAR applications. *Journal. Chem. Inf. Comput. Sci*, 1997. 4(37): p. 320-328.
5. Florez, J., *Farmacología Humana*. 2002, Madrid: Masson S.A.
6. González, V., L. Fernández, and A. Ruibal, Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II: revisión de estudios multicéntricos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*, 2015. 4(1).
7. J., T. and R. Caballero, Los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II han cumplido las expectativas. *Monocardio*, 31. Juan Tamargo, Ricardo Caballero. 4(3).. 2022
8. López-Farré, A. and J. Guerra, Otros efectos de los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II. *Laboratorio de Investigación cardiovascular e Hipertensión*, 2024. 2(10): p. 108-113.
9. Publica, E.A.d.S., Antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II: puesta al día. *Boletín terapéutico Andaluz*, 2022. 16(1).
10. Tamargo, J., et al., Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han cumplido las expectativas. *Monocardio*, 2022. 4(3).
11. Kubinyi, H., In Hansch, C., Sammes, P. G., Taylor, J.B. and Ramdsen, C.A., *Quantitative Drug Design*, Pergamon. *Medicinal Chemistry*, 2019. 4(5): p. 589-643.
12. Gago, F., *Métodos computacionales de modelo molecular y diseño de fármacos*.2000, España: Farmaindustria. 254-256.
13. Font, A. and V. Monte, *Métodos variacionales*. 2022, España: Farmaindustria.
14. Gao, H., Application of BCUT metrics and genetic algorithm in binary QSARanalysis. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 2021(41): p.402-407.
15. Ivanciuc, O., Ivanciuc,T., & Balaban,A.T, Quantitative structure-property relationship evaluation of structural descriptors derived from the distance and reverse Wiener matrices. *Journal of Molecular Design*, 2002. 1(1): p. 467-487.
16. Livingstone, D.J., Greenwood, R., Rees, R., & Smith, M.D., Modelling mutagenicity using properties calculated by computational chemistry. *Journal.Math. Chem*, 2022. 4(13): p. 21-33.

-
17. Ortiz, J.V., Virtual Darwinian drug design: QSAR inverse problem, virtual combinatorial chemistry, and computational screening. *Comb. Chem. High Throughput Screening*. Vol. 4. 2021, New York. 295-310.
 18. Tropsha, A. and W. Zhang, Identification of the descriptor pharmacophores using variable selection QSAR: Applications to database mining. *Current Pharmaceutical Design*,. 2021, New York. 599-612.
 19. Randić, M., SAR and QSAR in Environmental Research. *Journal .Math. Chem*, 1991. 4(2): p. 31-55.
 20. Avendaño, M. and J. Tamargo, *Nuevos avances en Medicamentos*. 2004, España: Real Academia Nacional de Farmacia.
 21. Domínguez, A. and J. Soto, *FARMAECONOMÍA E INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN LA SALUD: PRINCIPIOS Y PRÁCTICA*. 2001, España: Real Academia Nacional de Farmacéuticos.
 22. Manfred, E., *Burgers's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. 1997, New York.
 23. 2.1, S.v., DRAGON. 2002, Milano Chemometrics and QSAR research group department of environmental sciences Milan-Italy.
 24. Alba, G. and J. Altimiras, *ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II)*. *The pharmaceutical letter*, 2020. 8(5).
 25. Barreto, D. and A. Hernandez, *Antagonistas de la angiotensina II*. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*, 2019. 13(2): p. 158-166.
 26. de Gasparo, M., K. Catt, and T. Inagami, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*. *Molecular Pharmacology*, 2020. 52(3): p. 415-472.
 27. Fernández, Y., *Modelación de la Actividad Inhibitoria sobre la Enzima Convertidora de Angiotensina*, in *Departamento de Ciencias Farmacéuticas*. 2015, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas: Santa Clara.
 28. Hernández, E., *Modelación multivariada de la actividad cardiovascular*, in *Departamento de Ciencias Farmacéuticas*. 2001, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas: Santa Clara.
 29. Pineda, V., *IECA y ARA II: diferencias y similitudes* *Boletín terapéutico de Castilla de La Mancha* 2003. 4(1): p. 1-8.
 30. España, C.G.d.C.O.F.d., *Base de Datos de Medicamento*. 2002, SERVITEL.
 31. Uwe, J., et al., *6-Substituted Benzimidazoles as new nonpeptide Angiotensin II receptor antagonist: Synthesis, Biological Activity Relationships*. *Journal of medicinal chemistry*, 1993. 36(25): p. 4040-4051.
 32. Negwe, M., *Organic-chemical Drugs and their synonyms*. 1987: Ed. Akademie- verlag.

