

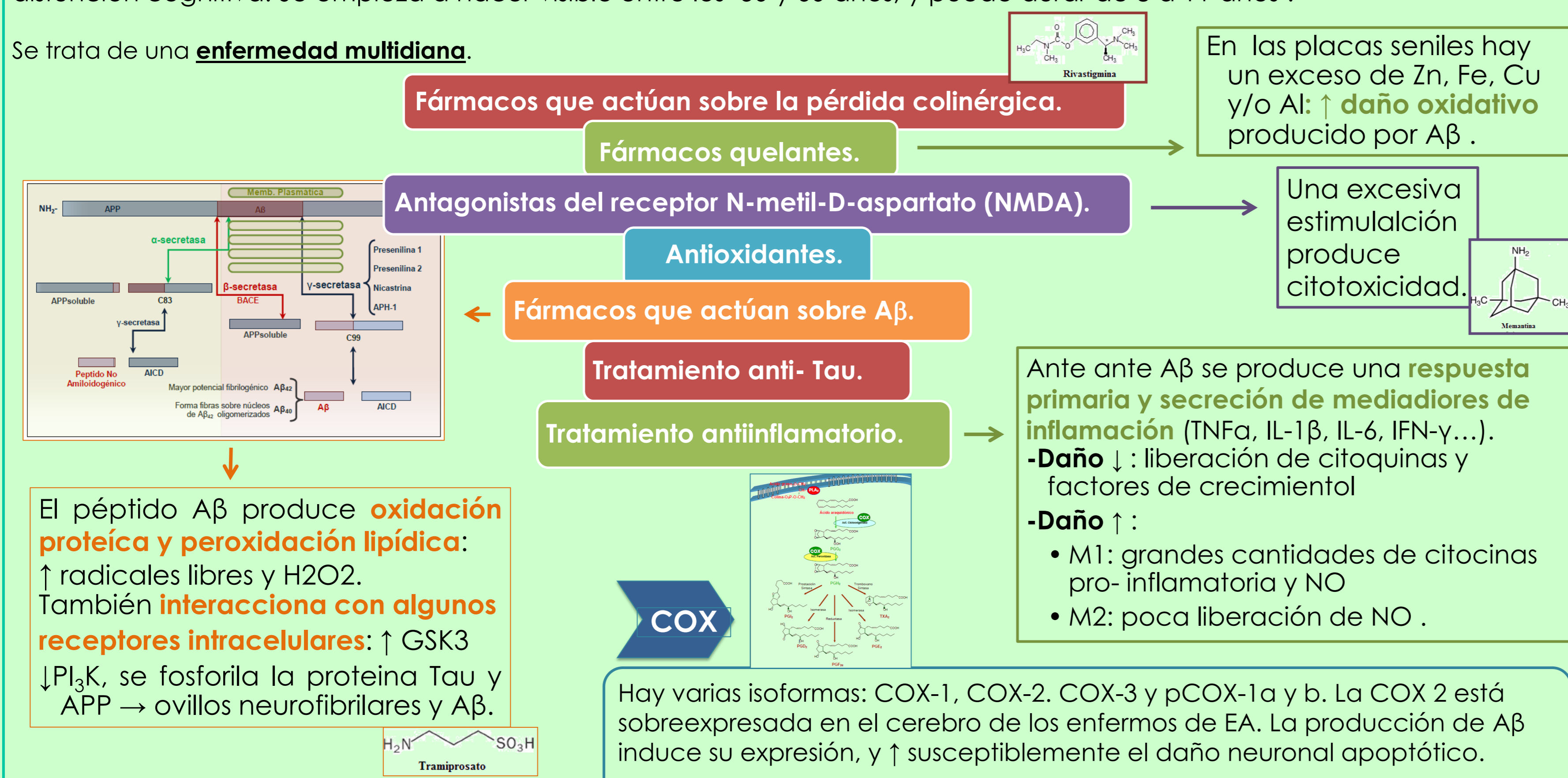
DISEÑO Y SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE LA COX EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Universidad Complutense de Madrid
Trabajo de fin de grado: Convocatoria de Junio
AUTORA: María Cabañero García

INTRODUCCIÓN

El Alzheimer se trata de una enfermedad neurodegenerativa donde se ve una pérdida progresiva de la memoria y disfunción cognitiva. Se empieza a hacer visible entre los 50 y 60 años, y puede durar de 8 a 11 años.

Se trata de una **enfermedad multidiana**.



OBJETIVOS

Recogida de información sobre la enfermedad del Alzheimer, en concreto: dianas terapéuticas, inhibidores de la COX y nuevos avances en el tratamiento antiinflamatorio de esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en bases de datos de información sobre la utilización del tratamiento antiinflamatorio para la EA, así como posibles diseños de fármacos que podrían resultar efectivos como terapia.

PubMed

UpToDate®

BioMed Central
The Open Access Publisher

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño de nuevos fármacos

Se desarrolló un nuevo fármaco que suprimiera la activación de la microglía (molécula 1). Y a partir de él se desarrollo otras moléculas con el fin de mejorar sus características.

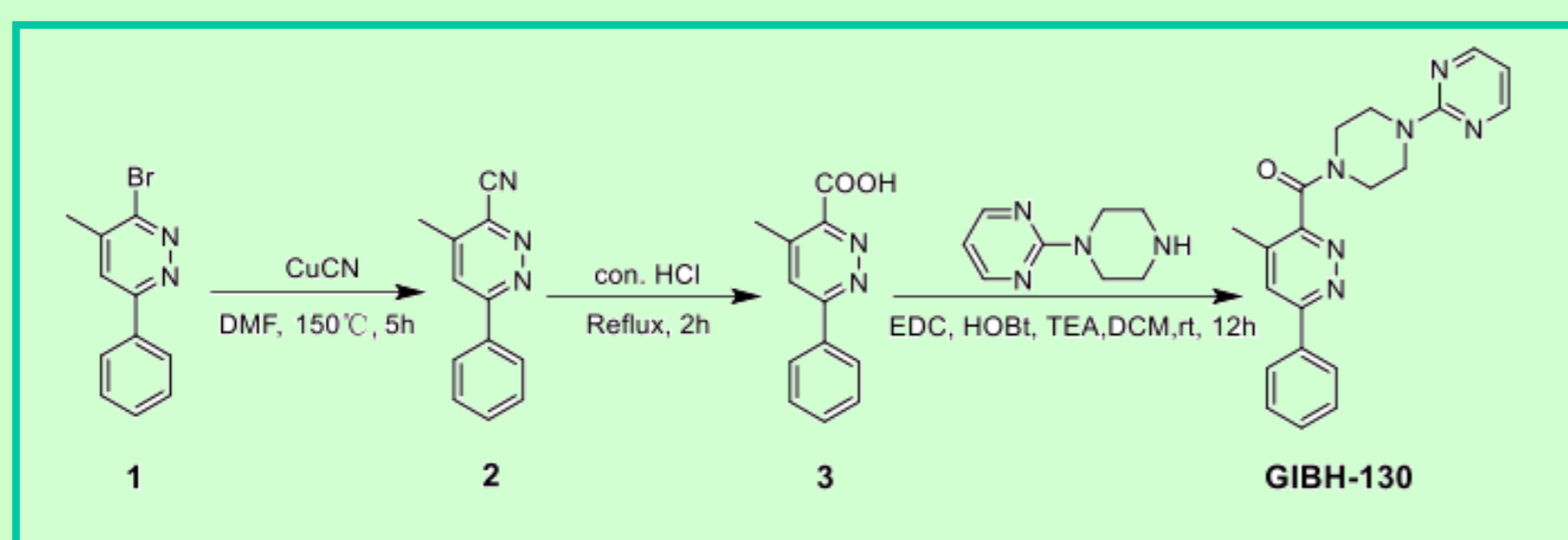
Se introdujo un grupo quinazolina, así aumentó su vida media (molécula 2).

También se añadió un grupo carbonilo (molécula 3) que provocaba una menor síntesis de IL-1β, aunque difícilmente llegaba al SNC.

Por ultimo se partió de la molécula 1 y 3 y se sintetizó GIBH-130.

Resultado ser muy selectivo y se vio una reducción en la síntesis de IL-1β. Es biodisponible por vía oral, su vida media de 4.32 horas, y atravesar la BHE.

Síntesis del GIBH-130



¡¡RAM!! bajo riesgo de prolongar el intervalo QT.

Nuevos avances en investigación

Los **IBP** disminuyen la excreción de TNFα y de IL-6 por la microglía activada, y disminuyen la toxicidad de la microglía.

El **extracto de arandano rojo** inhibe la proteína quinasa activada P44/42 (MapK) y por tanto la activación microglial inducida por la placas β amiloides.

Los **astrocitos** expresan el receptor de IFN γ, y en cultivos activados por IFN γ se demostró que son tóxicos para los neuroblastomas humanos.

Recientemente se ha visto que Aβ, pentaxinas, amiloide P y la proteína reactiva C activa la cascada del complemento. El factor H es un inhibidor endógeno de la vía alternativa, cuando es ineficaz deja a las células epiteliales retinales vulnerables al ataque del MAC.

Las **citoquinas inflamatorias** tienen un papel fundamental en la inflamación de la microglía. En el cerebro de enfermos de Alzheimer hay una elevación de IL6 y 8 y MCP-1 y se concluyó era regulada por Aβ.

MIF (factor inhibitorio de la migración de los macrófagos) promueve la producción de las citoquinas proinflamatorias tales como TNF α, IL-6 e IFN γ. Se vio una elevación en líquido de medula espinal.

También, se hizo un estudio utilizando una técnica de etiquetado isotópico estable por aminoácidos en cultivo celular (SILAC) para examinar las proteínas generadas por células THP-1, que indicaba cambios en la síntesis. Se observó un aumento de la actividad de la endopeptidasa en la microglía y también se detectó H₂S; ambos daban protección frente a la neurotoxicidad.

CONCLUSIÓN

Actuando sobre la inflamación de la microglía, es otra forma de abordar el tratamiento de EA.

Los nuevos estudios realizados han descrito nuevas posibles terapias y conocimientos sobre la patología, aún en desarrollo.

GIBH-130 ha resultado ser muy selectivo e inhibidor muy efectivo de la inflamación.

En general, la investigación de este campo está en sus inicios y se espera un avance en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer con el fin de mejorar y prevenir la patología, que cada vez hay más población afectada.

BIBLIOGRAFIA

- Cruz López, O; Diseño, síntesis y evaluación biológica de N-fenilindoles como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Tesis doctoral), 2005, 3-22.
- Edith G. McGeer and Patrick L. McGeer; *Journal of Alzheimer's Disease, Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Field in Its Infancy.*, 2010,6, 355-361.
- Martín Moreno, AMº, Mecanismos de la acción neuroprotectora de los cannabinoides en la enfermedad de Alzheimer (Tesis doctoral), 2011, 9-21.
- Nie Q, Du X-G, Geng M-Y. *Acta Pharmacologica, Small molecule inhibitors of amyloid β peptide aggregation as a potencial therapeutic strategy for Alzheimer's disease*, 2011, 546-548.
- Wei Zhou, Guifa Zhong, Sihai Fu, Hui Xie, Tianyan Chi, Luyi Li, Xiurong Rao, Shaogao Zeng, Dengfeng Xu, Hao Wang, Guoqing Sheng, Xing Ji, Xiaorong Liu, Xuefei Ji, Donghai Wu, Libo Zou, Micky Tortorella, Kejian Zhang, and Wenhui Hu, *ACS Chemical Neuroscience Microglia-Based Phenotypic Screening Identifies a Novel Inhibitor of Neuroinflammation Effective in Alzheimer's Disease Models*. *ACS Chemical Neuroscience*. 2016, A-H.