



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
REACCIONES DOMINÓ EN LA
SÍNTESIS DE FÁRMACOS

Autor: MARÍA TERRANCLE LÓPEZ

Tutor: GIORGIO GIORGI

Convocatoria: JUNIO 2017/2018

ÍNDICE

1.Resumen.....	3
2.Introducción y Antecedentes.....	4
-2.1.El ojo.....	4
-2.2.Formación de cataratas.....	5
-2.3.Opciones terapéuticas.....	6
3. Objetivos.....	8
4. Metodología.....	8
5. Resultados	9
-5.1.Lanosterol en la agregación proteica de cataratas.....	9
-5.2.Cuantificación del lanosterol en el humor vitreo de conejos y perros.....	10
-5.3.Lanosterol en la reversión de cataratas.....	12
-5.4.Colesterol y lanosterol como tratamiento.....	13
-5.5.Lanosterol y compuesto 29.....	14
-5.6.Lanosterol como tratamiento en cataratas asociadas a la edad.....	16
6.Conclusiones.....	17
7.Bibliografía.....	19

1.RESUMEN.

La catarata es la causa más común de ceguera y una de las principales causas de discapacidad visual en todo el mundo. A medida que la población mundial envejece, la discapacidad visual producida por cataratas tiene una prevalencia cada vez mayor, y el tratamiento se limita a quienes tienen acceso a la atención quirúrgica.

Por todo ello, hay un mayor número de investigaciones para identificar nuevas sustancias farmacológicas capaces de mejorar la transparencia de la lente al reducir la agregación de proteínas cristalinas.

El lanosterol es una molécula anfipática enriquecida en la lente. Se sintetiza por la lanosterol sintasa (LSS) en una reacción dominó clave en la vía de síntesis del colesterol. Y se están sacando nuevos estudios sobre su eficacia en el tratamiento de cataratas. Estos datos apoyan una alternativa a la cirugía que se puede aplicar a pacientes adultos sin acceso a la atención quirúrgica, así como abordar los desafíos únicos de las cataratas.

ABSTRACT.

Cataract is the most common cause of blindness and a major cause of visual impairment worldwide. As the world's population ages, cataract-induced visual impairment is of increasing prevalence, and treatment is limited to those with access to surgical care.

Consequently, there is an increasing impetus for identify novel pharmacological substances able to improve lens transparency by reducing aggregation of crystalline proteins.

Lanosterol is an amphipathic molecule enriched in the lens. It is synthesized by lanosterol synthase (LSS) in a key cyclization reaction of a cholesterol synthesis pathway. And studies are being drawn about its effectiveness in the treatment of cataracts. These data support an alternative to surgical correction that may be applied to adult patients without access to surgical care as well as address the unique challenges of cataracts.

2.INTRODUCCIÓN.

2.1 EL OJO:

El ojo humano está formado por un grupo óptico - la córnea, el iris, la pupila y el cristalino-, un fotoreceptor- la retina- y otros elementos accesorios encargados de diferentes tareas como protección, transmisión de información nerviosa, alimentación, mantenimiento de la forma, etc.

En el proceso de la visión, la luz entra a través de la córnea, la pared externa del globo ocular, y pasa a través de la pared media, en la que se encuentra el iris. Tras atravesar el iris, la luz alcanza el cristalino y éste la enfoca. En la retina (la pared interna del globo ocular) se crea la imagen resultante. La información de la imagen de la retina es transmitida al cerebro a través del nervio óptico. El nervio óptico conecta las células sensoriales del globo ocular con el cerebro de manera que podamos percibir la imagen.

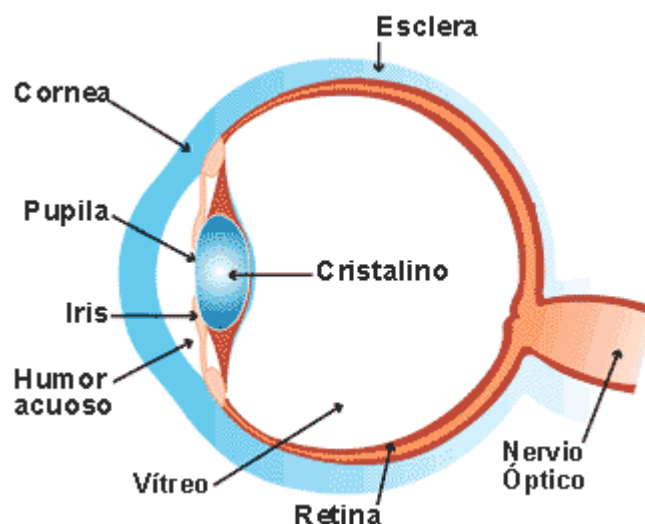


Ilustración 1: Esquema de la fisiología ocular.¹⁷

Las cataratas^{9,5} son la opacificación total o parcial del cristalino, principal causa de pérdida de la visión en el mundo. Se producen como consecuencia de la agregación de las proteínas. Por tanto se trata de una opacidad de la lente natural del ojo, que se encuentra detrás del iris y la pupila. La edad y el envejecimiento son las causas más comunes para la aparición de las mismas, si bien hay otros factores, incluidos los genéticos, también intervienen en el proceso.

Así, mutaciones en diferentes genes implicados en la síntesis de las proteínas cristalinas o en otros procesos relacionados con el mantenimiento del cristalino han sido identificados en grupos de familias que presentan un mayor riesgo a tener cataratas congénitas.

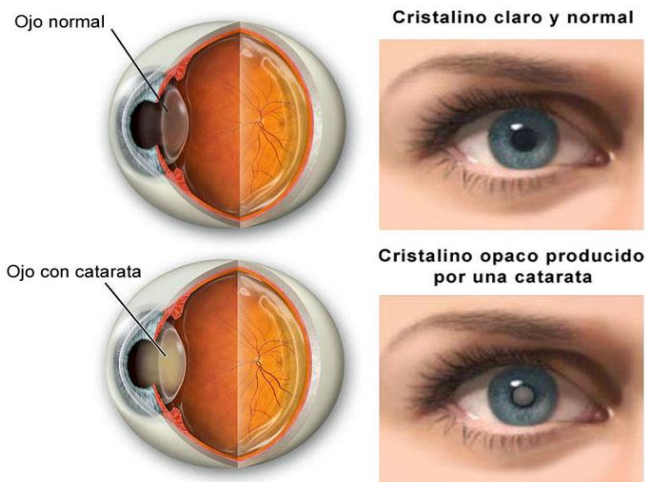


Ilustración 2: Ojo normal y con catarata. (17)

2.2 FORMACIÓN DE LA CATARATA:

Con respecto a la formación de la catarata, en la lente del ojo hay altas concentraciones de proteínas cristalinas en las fibras que contribuyen a la transparencia de la lente y las propiedades refractivas. La superfamilia cristalina se compone de α -, β - y γ -cristalinas^{1,5}, que son algunas de las proteínas intracelulares que encontramos en mayor cantidad en el cuerpo humano.

La agregación de estas proteínas es el factor más importante en la formación de esta patología que se produce por distintas mutaciones de las proteínas. Sin embargo, los mecanismos precisos por los cuales las proteínas de la lente mantienen la transparencia o causan la opacificación no se saben del todo.¹⁶

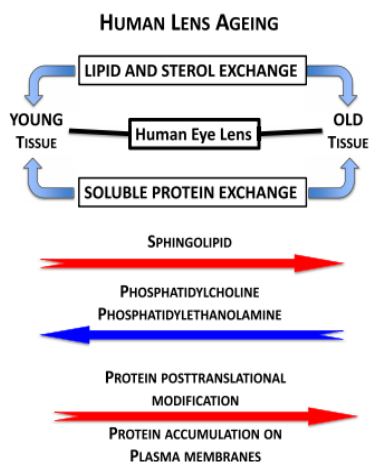


Ilustración 3: Esquema de la agregación de proteínas.¹⁸

2.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS:

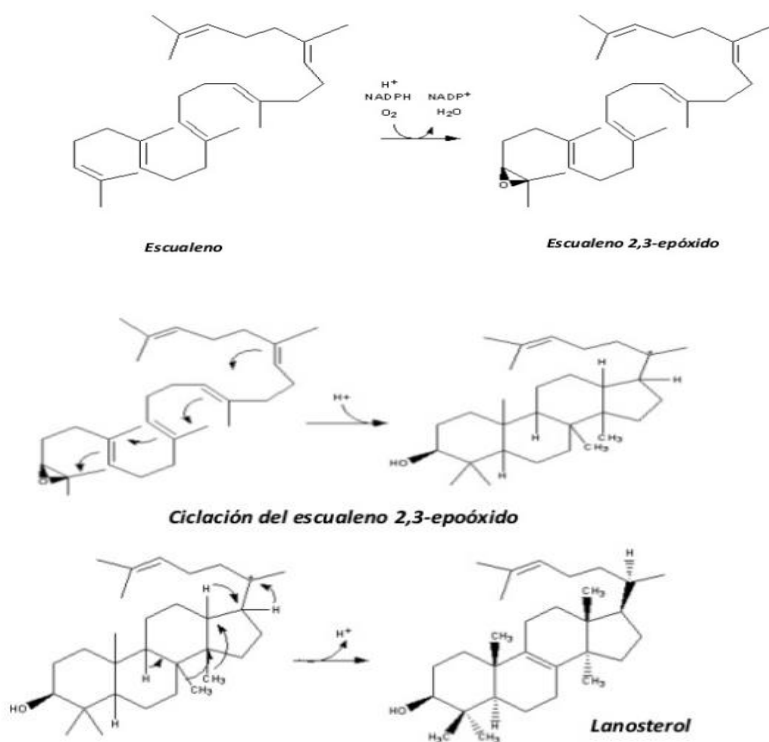
-El único tratamiento hoy en día establecido implica la extirpación quirúrgica de la lente opacificada. La cirugía, aunque muy exitosa, está asociada a complicaciones y morbilidades. Por lo tanto, un tratamiento farmacológico para revertirlas podría tener grandes impactos económicos y de salud.

Es por ello que se están llevando a cabo diversos estudios que señalan al lanosterol como un posible tratamiento, en colirios, para esta patología ocular.

-El lanosterol es un triterpenoide tetracíclico, del que derivan todos los esteroides. Es el primer producto de ciclación del escualeno. Se trata de una molécula anfipática enriquecida en la lente, la cual además es el precursor del colesterol.

La síntesis química es la siguiente: se forma por medio de una reacción dominada cationica que constituye una etapa clave en la biosíntesis de esteroides, donde el óxido de escualeno se transforma en lanosterol².

El escualeno es ciclado por la lanosterol ciclasa (LSS) para formar lanosterol, que tras una serie de reacciones dará lugar al colesterol, que se transformará en hormonas, vitamina D y ácidos biliares.



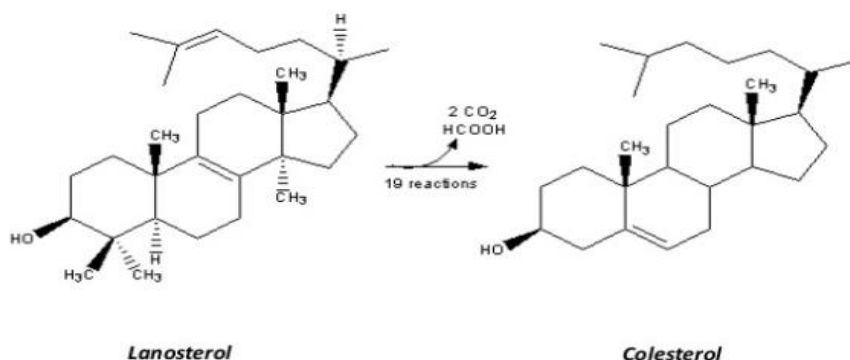


Ilustración 4: Síntesis del escualeno al lanosterol, y del lanosterol al colesterol.¹⁸

Las reacciones dominó, como la que tiene lugar en este caso, pueden definirse como un proceso sintético que supone la formación de dos o más enlaces nuevos, bajo las mismas condiciones de reacción, sin adición de reactivos o catalizadores adicionales, en el que cada etapa individual es consecuencia de la creación de una nueva función en el paso anterior².

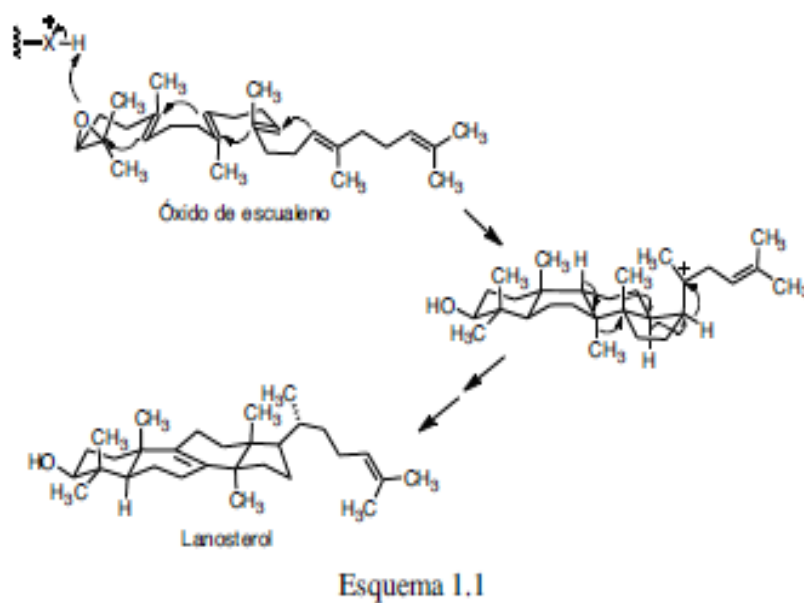


Ilustración 5: Reacción dominó en la síntesis del lanosterol.²

Por tanto la reacción dominó clave del trabajo sería que el escualeno es ciclado por la lanosterol ciclasa para formar lanosterol.

3.OBJETIVOS.

- 1.Reacciones dominó en la síntesis de fármacos.
- 2.Uso del lanosterol como opción terapéutica frente a la patología de cataratas.
- 3.Estudios a favor y en contra del uso del lanosterol para demostrar su eficacia.
- 4.Comparar el lanosterol con el colesterol y nuevas moléculas de estructura similar.

4.METODOLOGÍA:

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Indagando sobre las diferentes reacciones dominó que existen en la síntesis de fármacos, me centré en la reacción dominó catiónica gracias a la cual el óxido de escualeno se transforma en lanosterol.

Recientes estudios han demostrado el uso del lanosterol como tratamiento en la patología de cataratas ,y teniendo eso como base empecé la búsqueda de material para mi trabajo.

Se obtuvo la información mediante la lectura de una serie de artículos, publicaciones en revistas y libros de texto relacionados con el tema.

-La principal base de datos científicos utilizada ha sido Pubmed, donde se introdujeron palabras claves como ``reactions cascade`` donde se obtuvieron 3508 resultados de los cuales se usaron dos artículos, para entender que eran y todos los campos para los que se usaban.

Otra palabra clave fue `` lanosterol cataract`` que dio 18 resultados donde 6 de ellos han sido usados como fuente de información, basándonos principalmente en el artículo de la revista Nature. Todos los artículos sacados de esta base de datos estaban escritos en inglés, y su fecha de publicación es reciente ya que se trata de nuevas investigaciones.

-También se usaron libros como el *Harrison* y *La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico, para obtener información de la patología*, que la causa y posibles tratamientos.

-Y se consultaron tesis doctorales para conocer la clasificación de las reacciones dominó.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como resultado de la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 18 artículos relacionados con el tema concreto del trabajo, mencionando los 6 más importantes:

RESULTADO 5.1: LANOSTEROL EN LA AGREGACIÓN PROTEICA DE CATARATAS.

Recientes investigaciones¹ donde se analizan dos familias con varios miembros afectados por cataratas congénitas, han detectado un nuevo gen y mecanismo de aparición de la patología al revelar que mutaciones en el gen LSS (lanosterol synthase) pueden también ser responsable de provocar las cataratas.

La enzima lanosterol sintasa (2,3-oxidoscualeno-lanosterol ciclasa) está codificada por el gen LSS. La proteína LSS cataliza la conversión de (S) -2,3-oxidoscualeno → lanosterol, que es un paso clave en la biosíntesis de colesterol, hormonas esteroideas y vitamina D.



Ilustración 6: Enzima Lanosterol Sintasa. ⁶

Se observó que la combinación específica de mutaciones hipomórficas en LSS y FDFT1 (farnesil difosfato farnesil transferasa 1) podría disminuir los niveles de colesterol en la lente y provocar cataratas en ratas. También se identificaron nuevas mutaciones homocigotas (esto es, en las dos copias del gen) en el Gen LSS de dos familias consanguíneas, y se investigó la capacidad del lanosterol para aliviar la agregación de proteínas.

En los estudios secuenciaron el exoma completo de tres niños afectados, que compararon con el de uno de los progenitores sanos y encontraron

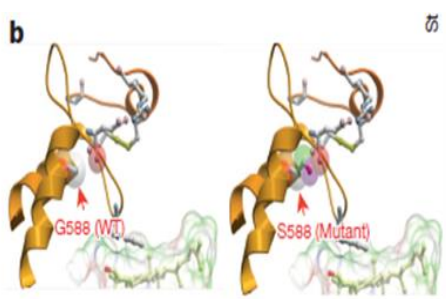
→mutaciones en homocigosis para la transición GRA ,G588S en LSS.El gen LSS estaba localizado en una de las regiones homocigóticas en cromosoma 21.

→y otra mutación homocigótica, W581R, en una segunda familia consanguínea.

Estas dos mutaciones estaban ausentes en 11.000 cromosomas de control. Los residuos de aminoácidos W581 y G588 en LSS están altamente conservados .Ambas mutaciones afectan a estos residuos y dañan la clave catalítica de la enzima.

Se realizaron análisis para investigar los efectos de las mutaciones y demostraron no tener actividad ciclase para la síntesis del lanosterol.

Por el contrario, el nivel de colesterol no se vio afectado por la expresión de LSS de tipo silvestre o mutante, lo que sugiere que puede existir una vía alternativa para la homeostasis del colesterol.



RESULTADO 5.2: CUANTIFICACIÓN DEL LANOSTEROL EN EL HUMOR VITREO DE CONEJOS Y PERROS.

Se llevó a cabo un estudio del tratamiento con lanosterol para reducir la gravedad y aumentar la transparencia en lentes de cataratas de conejo y cataratas *in vivo* en perros.⁶

Para ello se desarrolló un ensayo simple, rápido y confiable para la cuantificación del lanosterol en el humor vítreo de conejos, donde observaron el comportamiento *in vivo* después de la administración ocular de formulaciones de lanosterol / termogel, que resultó útil para la aplicación clínica y explicación del mecanismo de acción farmacológico.

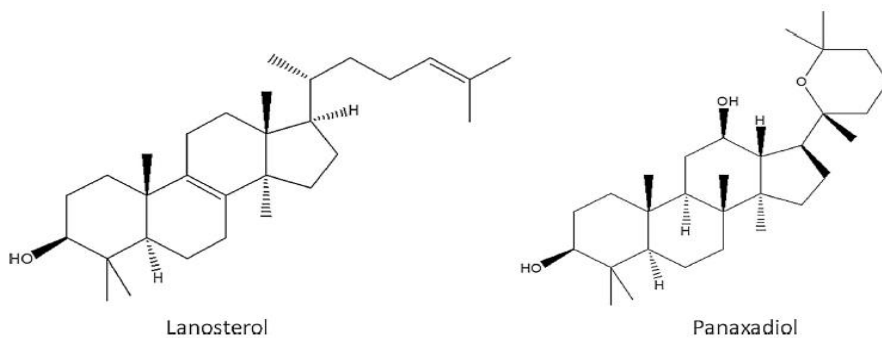


Fig. 1. Chemical structures of lanosterol and panaxadiol (IS).

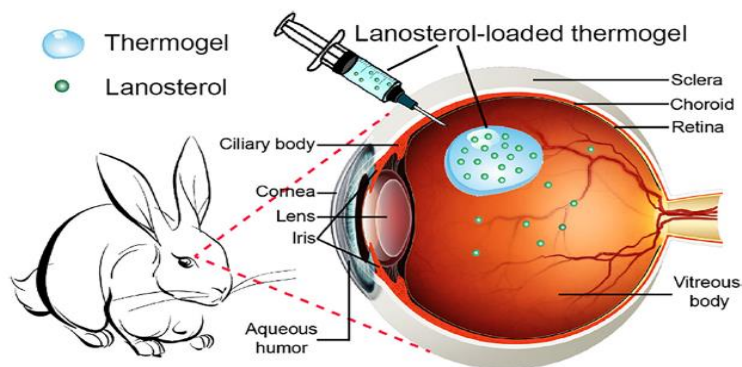


Ilustración 7: Inyección del lanosterol en el humor vítreo de conejos.⁶

Se usó un método simple, sensible y específico utilizando la líquidospectrometría de masa en tándem por cromatografía con el modo de ionización por electrospray (UPLC-ESI-MS / MS) para la cuantificación del lanosterol en el humor vítreo de los conejos después de la administración ocular.

El lanosterol inyectado se preparó dispersando moléculas de lanosterol en el ácido poli (ácido dl-láctico-co-glicólico) -poli (etilenglicol) -poli (ácido dl-láctico-co-ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA) :solución de termogel. Este método validado fue utilizado para analizar muestras vítreas de conejos para estudios farmacocinéticos.

Los resultados proporcionaron información útil sobre el mecanismo de acción farmacológica del futuro fármaco y fueron significativos para el tratamiento de la catarata entre la población de edad avanzada. El informe mostró resultados efectivos en lentes opacificadas in vivo, usando inyecciones de lanosterol cargadas en nanopartículas híbridas de lípidos y polímeros en el cuerpo vítreo cada 3 días durante más de 6 semanas, combinadas con gotas oculares diaria

Sin embargo, estas inyecciones consecutivas pueden causar:

- I) cicatrices de la conjuntiva y la esclerótica.
- II) endoftalmitis con mal cumplimiento del paciente.

Por lo tanto, es altamente deseable desarrollar:

◆FORMULACIONES
OFTÁLMICAS.

◆SISTEMAS DE
SUMINISTRO DE
FÁRMACOS.

1. ↑LOS TIEMPOS DE MEDICACIÓN.
2. MEJORAR EL CUMPLIMIENTO.
3. MANTENER EN EFECTO TERAPEÚTICO.

Luego se inyectó la formulación de theosterol / thermogel en la cavidad vítrea para investigar la liberación del fármaco in vivo. El termogel que se usó para liberar lanosterol podría interactuar con lanosterol y algunas moléculas del humor vítreo y así poder efectuar la medición precisa de lanosterol. Por tanto formulaciones de lanosterol / termogel se inyectaron cuidadosamente en la cavidad vítrea en el ojo derecho usando una aguja. Y a continuación la pomada Ofloxacineye se aplicó al ojo derecho después de las cirugías para reducir la reacción inflamatoria.

En 42 días, se extrajeron alícuotas de solución vítrea y se recogieron en tubos de ensayo a intervalos de tiempo específicos. Todas las muestras se almacenaron a -80°C hasta la verificación por UPLC-MS / MS.⁶

RESULTADO 5.3: LANOSTEROL EN REVERSIÓN DE CATARATAS.

También investigaron aún más el efecto del lanosterol en la reversión de las cataratas en perros in vivo. El tratamiento redujo significativamente la gravedad de la catarata y dio lugar a una mayor claridad de la lente.¹¹

En este estudio también vieron que las mutaciones homocigotas afectan a la función catalítica de LSS que causa cataratas congénitas extensas, con pérdida de visión severa, y el papel crítico del lanosterol en la prevención, como ya hemos mencionado en los resultados anteriores.

Además, el tratamiento disminuyó la agregación proteica causada por la proteína mutada en el cultivo celular y redujo la catarata.

Haciendo lo contrario al tratamiento, también se miró que sucedía al anular el efecto del lanosterol sobre la reducción de cataratas en los tejidos del cristalino. Para ello aislaron lentes con cataratas naturales de conejos. Se incubaron estas lentes con cataratas en una solución de lanosterol de 25 mM durante 6 días y comparó la claridad de la lente antes y después. Observaron una fuerte tendencia al aumento de la gravedad de la patología.

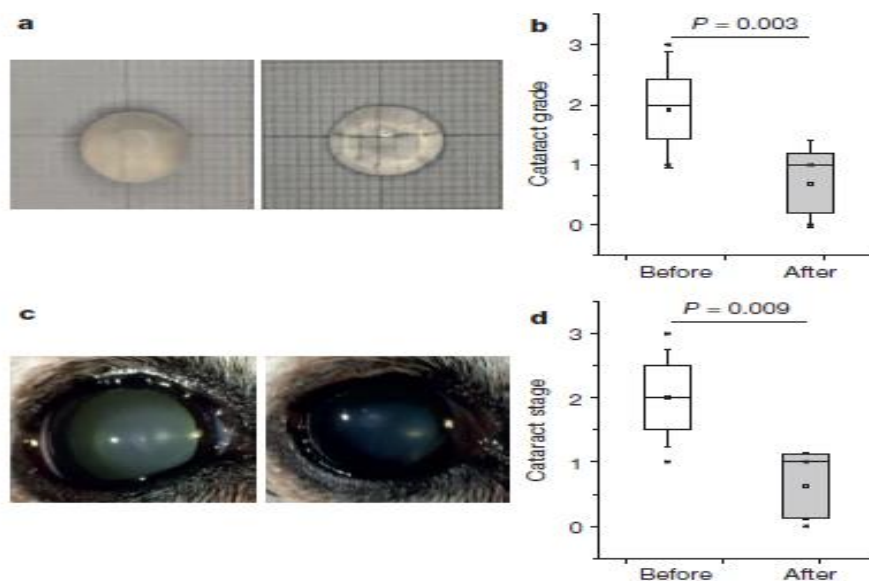


Ilustración 8: Disminución de la catarata en lentes de perros. ¹

RESULTADO 5.4 : COLESTEROL Y LANOSTEROL COMO TRATAMIENTO.

Se afirmó la hipótesis donde se inhibía significativamente el aggresoma, formación de proteínas cristalinas tanto de tipo salvaje como mutadas ,de manera dependiente de la concentración, mientras que el colesterol no tuvo efecto.

Las cristalinas mutantes se obtuvieron calentando el tipo salvaje y mutando cristalinas en presencia de cloruro de guanidina 1M. Bajo esta condición, todas las proteínas cristalinas formaron fibrillas amiloides como se revela mediante la potenciación de la fluorescencia de tioflavina T (ThT), la estructura fibrilar bajo microscopía electrónica de transmisión teñida negativamente (TEM).

El lanosterol re-disolvió con éxito las proteínas cristalinas agregadas de las fibrillas de tipo amiloide de una manera dependiente de la concentración como se ve en la imagen, indicado por la desaparición de las estructuras fibrilares en la parte negativa de las fotografías TEM teñidas y la disminución de la fluorescencia.

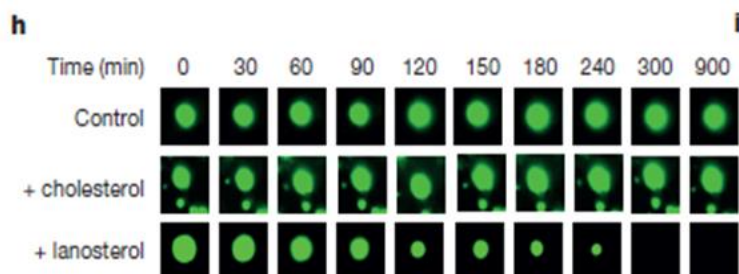


Ilustración 9: Fluorescencia de la disminución de catarata con en uso del lanosterol y del colesterol.¹¹

Se observó que la adición de lanosterol podría disminuir efectivamente los agregados cristalinos, mientras que la adición de DMSO o colesterol no redujo formación aggresome

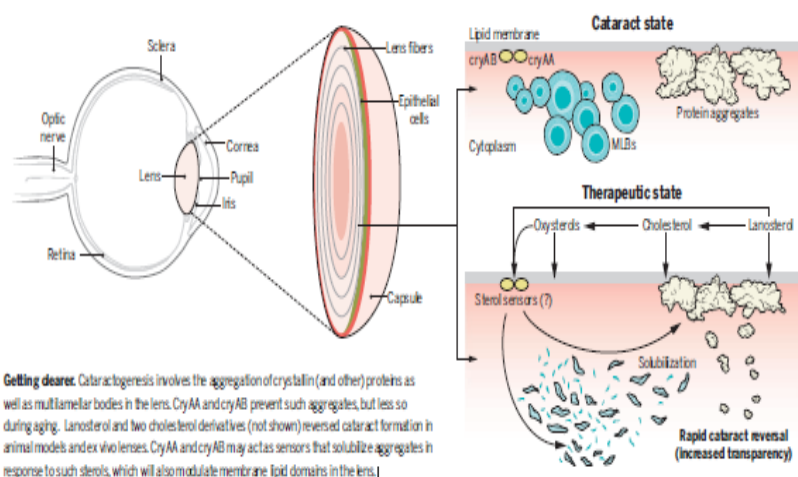


Ilustración 10: Catarata estable frente al uso del colesterol.¹⁶

RESULTADO 5.5: LANOSTEROL Y COMPUESTO 29.

Makley y su equipo descubrieron el compuesto 29 (5-colesten-3b, 25-diol), una molécula en una familia de esteroides que incluye lanosterol. El compuesto 29 se ensayó en un cristalino mutante que causa una forma hereditaria de catarata asociada a la edad.¹²

Se ha demostrado que las mutaciones como R120G en cryAB conducen a la desestabilización de las proteínas de la lente interrumpiendo las interacciones iónicas, lo que lleva a una

disminución de la actividad chaperona, a la agregación de proteínas y por último a la formación de cataratas.

Se descubrió que el compuesto 29 no solo disminuía la agregación de proteínas cuando se añadía antes de la formación del amiloide, sino que también servía para revertir los agregados amiloides preformados.

Los experimentos en ratas reflejaron una reducción significativa en el grado de opacidad del cristalino, incluso en ratas con cataratas de larga evolución. También se observó una transparencia mejorada de la lente y una proteína más soluble.

Comparativamente, el compuesto 29 y el lanosterol tienen algunas diferencias únicas que pueden afectar en su aplicación clínica.

-Una de las ventajas del compuesto 29 era su solubilidad y podría aplicarse tópicamente tres veces por semana durante 2 semanas, lo que daría como resultado una opacificación reducida de la lente.

-Por el contrario, el lanosterol tiene una solubilidad limitada y se administró inicialmente mediante inyección intravítrea de nanopartículas seguido de administración tópica cada 3 días durante 6 semanas.

Por lo tanto, se necesitan experimentos adicionales para determinar si la solución de lanosterol tópica sola es eficaz para aumentar la transparencia de la lente, ya que la necesidad de una inyección de carga vítrea dificultaría gravemente la aplicación de esta terapia en países en desarrollo sin cirujanos cualificados disponibles.

Además, se necesita investigación adicional para determinar la aplicabilidad de estos métodos hacia la agregación de γ -crystallin, que no se trató completamente en ninguno de los estudios. También se necesitan estudios adicionales para evaluar los perfiles de seguridad a largo plazo asociados con el uso del lanosterol y Compuesto 29.

Estos enfoques farmacológicos aun por terminar tienen una aplicación particular en el caso de las cataratas infantiles.

El desarrollo visual de un niño depende en gran medida de una imagen clara de la retina. Si no se proporciona esa imagen clara en los primeros meses de vida, se produce una deficiencia visual permanente, nistagmo y estereopsis reducida o ausente.

Por lo tanto, el reconocimiento rápido y el acceso a la intervención quirúrgica temprana son los primeros pasos para optimizar el resultado visual.

RESULTADO 5.6: LANOSTEROL COMO TRATAMIENTO EN CATARATAS HUMANAS POR LA EDAD.

Para este estudio, se obtuvieron 40 núcleos con cataratas(16).Se adicionó lanosterol 25 mM que se preparó añadiendo H₂O doblemente destilada a una mezcla de 12,5 g de lanosterol (1,1 g (EDTA) 2 Na, 0,55 g de cloruro de alquil dimetil bencil amonio y 200 ml de EtOH hasta un volumen final de 1,1 l. La solución control se preparó de manera similar pero excluyendo el lanosterol.

Por selección al azar, 20 núcleos se sumergieron en 25 mM de solución de lanosterol, y el resto en la solución de control sin lanosterol y se almacenaron en la oscuridad durante 6 días. Los núcleos se fotografiaron al cabo de 6 días y las imágenes se presentaron al azar a dos observadores que clasificaron los núcleos utilizando el sistema de clasificación de cataratas descrito por Zhao y su equipo.

La clasificación de cataratas previa y posterior a la inmersión para cada núcleo se recopiló y se comparó. Ambos observadores coincidieron en que hubo progresión de la catarata en un 90% de los núcleos sumergidos en lanosterol y un 70% de los núcleos sumergidos en la solución control. En el 20% de los núcleos control no hubo cambios en la catarata después de 6 días de incubación.

Table 1

	Progression of cataract	No change	Regression of cataract	Inter-observer discord*
Lanosterol	18 (2*)	0 (1*)	0 (1*)	2*
Control	14 (2*)	4 (2*)	0	2*

*Inter-observer discord - Lanosterol group - Observer 1: Progression 1; no change 1, Observer 2: Progression 1; regression 1. Control group - Observer 1: Progression 1; no change 1, Observer 2: Progression 1; no change 1

Nucleus grading pre- and post-test

Ilustración 11: Uso del lanosterol. ¹⁶

Table 2

Group	n	Mean	SEM	SD	P
Pretreatment					
Control	20	1.55	0.135	0.605	<0.005
Lanosterol	20	1.45	0.114	0.51	<0.005
Posttreatment					
Control	20	2.65	0.131	0.587	<0.005
Lanosterol	20	2.8	0.0918	0.4104	<0.005

SD: Standard deviation, SEM: Standard error of mean

Pre- and post-test data

Ilustración 12: Uso del lanosterol pre- y post- tratamiento.¹⁶

Es por ello que no pudieron replicar los resultados de Zhao y su equipo¹ en su estudio utilizando núcleos de cataratas humanas. La opacificación lenticular progresó en un 90% de núcleos en el grupo lanosterol y en un 70% del grupo control. El grado de opacificación después de 6 días de incubación tampoco fue significativamente diferente entre los dos grupos.

6.CONCLUSIONES:

Las conclusiones obtenidas en base a los objetivos del trabajo han resultado ser:

-El lanosterol se produce por un protón que reacciona con el oxígeno, unido al escualeno - 2 - 3 - epóxido, lo que produce un desplazamiento de electrones y da como resultado la formación de los anillos característicos de los esteroides.¹⁰

-La agregación de cristalininas forman cuerpos de inclusión p62-positivos / aggresomes en las líneas celulares transfectadas, lo que sugiere que la agregación es una propiedad intrínseca de las mutaciones.¹

La expresión de LSS mutada junto con la presencia de lanosterol, que no de colesterol, redujo significativamente tanto el número como el tamaño de los agregados cristalinos intracelulares, mientras que la LSS mutada no pudo hacerlo sola. Este resultado indicó que el lanosterol podría ser un agente efectivo para disminuir las proteínas cristalinas mutantes de la agregación. Es

concebible ya que la naturaleza anfipática del lanosterol le permite intercalarse y cubrir áreas del núcleo hidrofóbicas de grandes agregados de proteínas, permitiendo de manera efectiva que estas agregaciones se vuelvan gradualmente solubles en agua.

Al considerar el lanosterol para una aplicación más amplia, puede ser aplicable en otras enfermedades de agregación de proteínas tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Consecuentemente, los avances en el tratamiento de la agregación cristalina pueden abrir la puerta para nuevos descubrimientos terapéuticos en estas enfermedades también.

Demostramos que el tratamiento con lanosterol podría reducir la gravedad de la catarata y aumentar la transparencia en las lentes de cataratas disecadas de conejo in vitro y de in vivo en los perros. Los estudios identifican el lanosterol como una molécula clave en la prevención de la agregación de proteínas de la lente y apunta a una nueva estrategia para la prevención y tratamiento de la patología.

Sin embargo no se pudo demostrar que la solución de Lanosterol 25 mM revirtiera la opacificación de los núcleos de cataratas relacionados con la edad en humanos.

Es por ello que se necesitan llevar a cabo más estudios en diferentes dosis o tiempos que puedan concluir si el uso del lanosterol es efectivo o no con seguridad.

Concluimos con que la adición de lanosterol podría disminuir efectivamente los agregados cristalinos con una vida media de 22268min, mientras que la adición de colesterol no redujo la formación del aggresome¹.

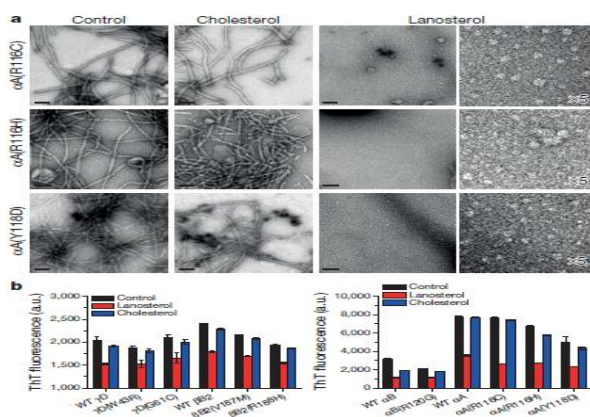


Ilustración 13: Disminución de agregados proteicos con el uso del lanosterol y colesterol.¹

Así, el estudio verifica que el lanosterol es una molécula clave para la prevención de la agregación de proteínas en el cristalino. Los resultados del estudio todavía son preliminares, y antes de que puedan iniciarse los primeros ensayos en humanos deberán confirmarse. Además de determinar si existen otros compuestos similares que tengan el mismo efecto como hemos visto en resultados con la molécula 29.

En la actualidad, la posibilidad de una terapia farmacológica reduciría los costes de la cirugía y podría tener un gran impacto en los sistemas de salud. También destacar que los investigadores indican que el mismo método podría aplicarse como modelo para otras enfermedades causadas por problemas en el plegamiento o agregación de proteínas.

Finalizar diciendo que el uso de la terapia farmacológica tiene el potencial de reducir la carga de la enfermedad, el costo médico y proporcionar opciones de tratamiento a las poblaciones necesitadas, como las zonas rurales y en el caso de las cataratas infantiles. Sin embargo, es necesario un trabajo adicional para aclarar aún más el uso potencial del lanosterol a escala global.

Bibliografía

1. Zhao L, C. X.-J. (2015). Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature*, 19.
2. Giorgi, G. (2010). Nuevas metodologías sintéticas.
3. Shanmugam PM1, B. A. (2016). Effect of lanosterol on human cataract nucleus. *Indian J Ophthalmol.*, 7.
4. Masayuki Mori, K. H. (2006). Lanosterol synthase mutations cause cholesterol deficiency-associated cataracts in the Shumiya cataract rat. *The journal of clinical investigation.*, 395-404.
5. Longo DL, K. D. (2016). *Harrison*. España: McGrawhill.
6. Lv L1, L. D. (2017). Quantitation of lanosterol in the vitreous humor of rabbits after ocular administration of lanosterol/thermogel formulation by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with the electrospray ionization mode. *Journal of Chromatography A*, 83-90.
7. BB., G. (2015). Clearing cataracts without surgery. *nature*, 14.
8. Vázquez, I. R. (2011). *La Fisiopatología como Base Fundamental del Diagnóstico Clínico*. Madrid: Médica Panamericana.
9. Kierstan Boyd: What Are Cataracts? [Internet] Aug. 08, 2017. Recuperado a partir de: <https://www.aaopt.org/salud-ocular/enfermedades/que-son-las-ataratas>
10. Juan José Martínez Guerra: Biosíntesis del lanosterol. [Internet] Recuperado a partir de: <http://libroelectronico.uaa.mx/capitulo-13-estructura/biosintesis-del-lanosterol.html>
11. Quinlan, R. A. (2015). A new dawn for cataracts. *science*, 636.
12. Roger J.W. Truscott, M. G. (2016). *Biochimica et Biophysica Acta*. Australia: ELSEVIER.
13. King, L. A.-S. (2010). Partially Folded Aggregation Intermediates of Human γ D-, γ C-, and γ S-Crystallin Are Recognized and Bound by Human α B-Crystallin Chaperone. En L. A.-S. King, *JMB* (págs. 134–152). Massachusetts: C. R. Matthews.
14. Xiao-Yao Leng*1, H.-Y. L.-B.-B.-B. (2016). Congenital microcornea-cataract syndrome-causing mutation X253R increases β B1-crystallin hydrophobicity to promote aggregate formation. *Portland Press Limited on behalf of the Biochemical Society.*, 2087–2096.

15. Motohiko Ukiyaa*, T. H. (2015). Synthesis of Lanostane-Type Triterpenoid N-Glycosides and Their Cytotoxicity against Human Cancer Cell Lines. *Science and Technology*, 14.

16. Stephen Barnes a. R. (2016). Small molecules, both dietary and endogenous, influence the onset of lens cataracts. En *. R. Stephen Barnes a, *Experimental Eye Research* (págs. 87-94). Alabama: ELSEVIER.

17. Kierstan Boyd: What Are Cataracts? [Internet] Aug. 08, 2017. Recuperado a partir de:

<https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/que-son-las-cataratas>

18. José Martínez Guerra: Biosíntesis del lanosterol. [Internet] Recuperado a partir de:

<http://libroelectronico.uaa.mx/capitulo-13-estructura/biosintesis-del-lanosterol.html>