



METODOLOGÍAS DE MODELADO MOLECULAR EN EL DISEÑO Y SÍNTESIS DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

AUTOR: BELÉN ORTEGA GARRIDO.

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

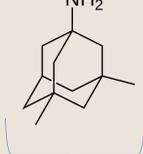
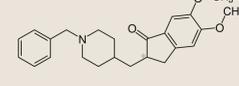
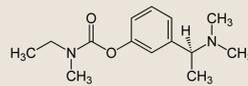
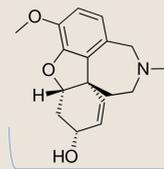
El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha resultado ser paliativo, ya que aún no se conoce la cura de la enfermedad (5).

GALANTAMINA.

RIVASTIGMINA.

DONEPEZILO.

MEMANTINA.



Inhibidores de la acetilcolinesterasa (6).

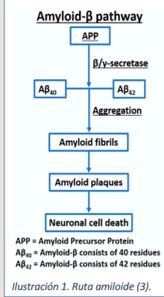
Inhibidor del receptor NMDA (6).

Características de la enfermedad.

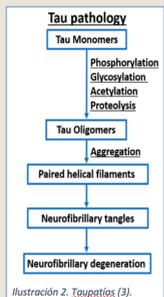
ALTERACIONES

- ❖ Funcionales.
- ❖ Comportamentales.
- ❖ Cognitivas.

Constituye el 60-70% de los casos de demencia a nivel mundial (1).



Placas β-amiloides extracelulares (3).



Ovillos neurofibrilares intraneuronales (3).

Atrfia cerebral.

- ↓ Conexiones sinápticas.
- ↓ Densidad neuronal.



Diseño de fármacos inhibidores duales de la AChE y BChE (4).

Deficiente transmisión colinérgica (4).



Algunas de las principales dianas en la investigación de la EA (5).

La investigación más prometedora es la consistente en buscar fármacos multidiana (MTDL) (5).

Donepezilo + antagonista del receptor CB1.
Memantina + vitamina D.
Rivastigmina + memantina.

OBJETIVOS

- ❖ Profundizar en el conocimiento del modelado molecular, haciendo hincapié en la técnica del docking molecular, aplicado al descubrimiento de fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer.
- ❖ Conocer la situación actual (tratamiento e investigación de nuevos fármacos) en la que se encuentra la enfermedad de Alzheimer, así como conocer las bases moleculares de la misma.
- ❖ Estudiar las distintas dianas en las que los investigadores se centran para aplicar las técnicas computacionales en el descubrimiento de fármacos.
- ❖ Conocer cómo se aplica la quimioinformática en el descubrimiento de fármacos comprendiendo la investigación realizada en algunos compuestos como la curcumina o el donepezilo.

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

QUIMIOINFORMÁTICA

Características:

- ❖ Predecir las propiedades físicas de las moléculas y los ligandos.
- ❖ Simular su interacción con los receptores biológicos (9).



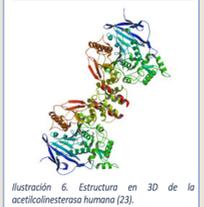
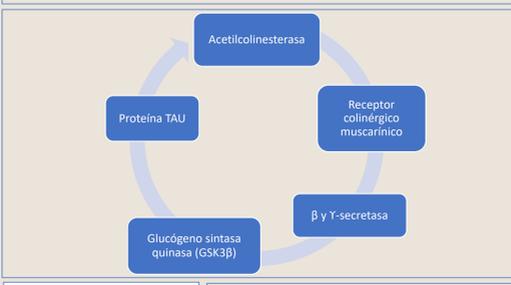
Procedimiento en *docking molecular*:

1. Seleccionar una diana. → 2. Preparar una base de datos con fragmentos de elementos específicos para la diana. → 3. Necesitaremos un software. → 4. Realización del estudio. → 5. Estudios biológicos. → 6. Ensayos clínicos (9-11).

DOCKING MOLECULAR

La técnica de *docking molecular* permite al investigador tener una comprensión atómica detallada del receptor que se esté estudiando y su interacción con el ligando. El objetivo es la obtención del complejo receptor-ligando de energía más baja y poder analizar las principales interacciones implicadas en la unión fármaco-receptor (9).

PRINCIPALES DIANAS UTILIZADAS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POR MÉTODOS COMPUTACIONALES.



Estructura en 3D de la acetilcolinesterasa humana (23).

La acetilcolinesterasa participa tanto en la hidrólisis de la acetilcolina en su sitio catalítico como en la formación de las placas seniles en su sitio aniónico periférico o PAS. Mediante la técnica de docking molecular se han estudiado los derivados del compuesto 4-ariltiazolo-2-amino como posibles inhibidores de la acetilcolinesterasa (23).

DONEPEZILO

Inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa. También inhibe la agregación β-amiloides y BACE1 (25).

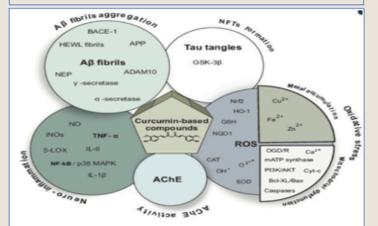
Los análogos de donepezilo que cumplieran la regla de los cinco de Lipinski y la regla de Lipinski para fármacos cuya diana estuviera en el SNC pasaron a las siguientes fases donde se estudió su afinidad biológica y la forma que tenían estos análogos de unirse a la acetilcolinesterasa. A continuación, se pasó a estudiar la serie ADME - basada en la estructura (25).

Compuestos	Propiedades
Donepezilo	RD ₀₁ : 4.32 M _w : 279.49 LogP: 4.08 H _b : 12.0 H _a : 1.4
Análogo Donepezilo_1	RD ₀₁ : 6.33 M _w : 280.30 LogP: 3.38 H _b : 12.0 H _a : 1.4
Análogo Donepezilo_2	RD ₀₁ : 6.31 M _w : 280.42 LogP: 3.67 H _b : 12.1 H _a : 1.4

Propiedades farmacológicas del donepezilo y análogos (25).

CURCUMINA Y ANÁLOGOS

Las curcumina y análogos son un grupo de compuestos con actividades muy prometedoras que están siendo estudiados por estudios computacionales para aumentar su selectividad y mejorar las propiedades farmacocinéticas de los mismos (20).



Dianas terapéuticas de análogos, derivados e híbridos de la curcumina en la EA (20).

La actividad inhibitoria se ve incrementada en los análogos de la curcumina que cuentan con más anillos aromáticos (20).

CONCLUSIONES

- En los últimos años, la hipótesis colinérgica o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con los fármacos conocidos como "un fármaco-una diana" han sido desplazados por el interés de investigar fármacos que puedan actuar en distintas dianas con elevada selectividad, es decir, fármacos multidiana.
- La investigación se ha centrado en algunas dianas como acetilcolinesterasa, β-secretasa, γ-secretasa, GSK3β, proteína TAU y receptor colinérgico muscarínico aplicando técnicas computacionales que han permitido llegar a más posibles compuestos en menos tiempo, ahorrando coste y proporcionando una menor posibilidad de error.
- Aunque el tratamiento farmacológico asociado a la enfermedad de Alzheimer ha resultado ser más paliativo que curativo, se están llevando a cabo múltiples estudios computacionales donde se están valorando moléculas que presentan un mecanismo de acción muy prometedor como posibles moléculas utilizadas, en un futuro, para curar la enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Computer-Aided Drug Design of β-Secretase, γ-Secretase and Anti-Tau Inhibitors for the Discovery of Novel Alzheimer's Therapeutics. Varnavas D. Mouchlis, Georgia Melagraki, Lefteris C. Zacharia and Antreas Afantitis. Published: 21 January 2020. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/703>
- ❖ Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease. Angel Agis-Torres, Monica Sölhuber, Maria Fernandez and J.M Sanchez-Montero (2014). Current Neuropharmacology, 2014, 12, 2-36.
- ❖ Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results. José María Sánchez-Montero (2016). ISSN (online) 1697-4298. An Real Acad Farm Vol. 82, Nº 2 (2016), pp. 168-184.

