

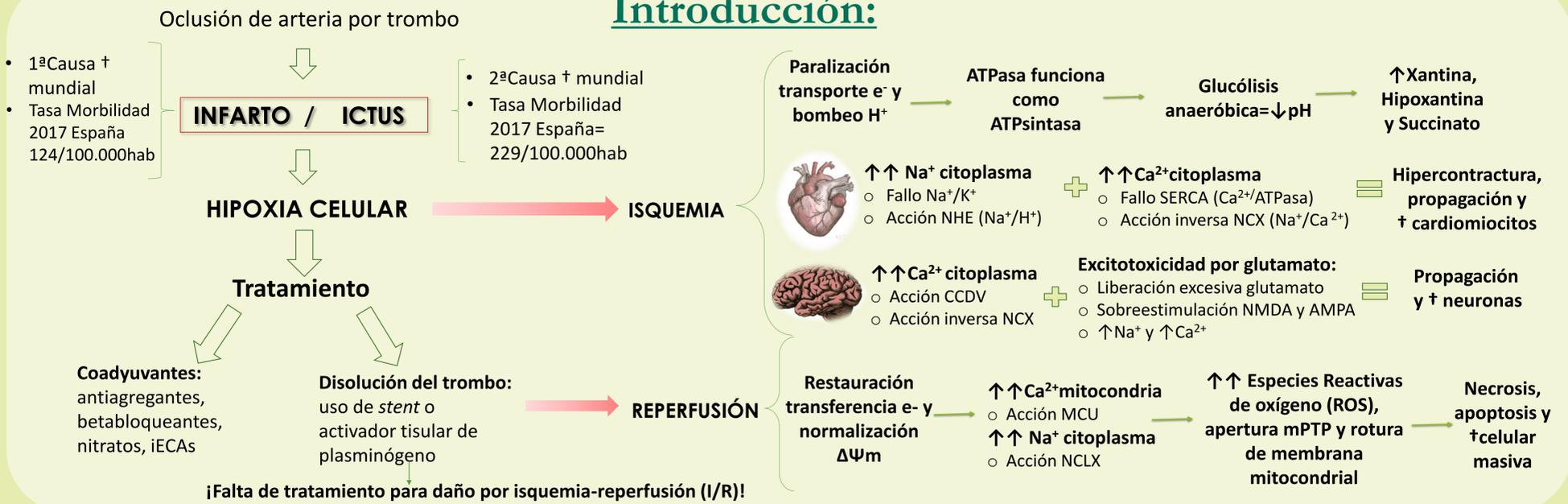


# Dianas terapéuticas basadas en el metabolismo mitocondrial para el tratamiento de infarto e ictus

Jessica Paniagua Yerpes

Facultad de Farmacia UCM -Julio 2020

## Introducción:



## Objetivos:

- Búsqueda de dianas terapéuticas mitocondriales que reduzcan el daño producido por isquemia-reperfusión.
- Revisión de las moléculas actuales y posicionamiento de su utilidad según los experimentos llevados a cabo.

## Materiales y métodos:

- Bases de datos de artículos científicos: *Pubmed, Google Scholar.*
  - Libros: *Principios de Bioquímica de Lehninger, guías terapéuticas clínicas.*
  - Páginas web: *ClinicalTrials.gov, Espacenet, Patentscope.*
  - Bases de datos estadísticos: *INE, IHME.*
- Búsqueda bibliográfica pormenorizada y selección de datos actualizados.

## Resultados y discusión:

### DIANAS TERAPÉUTICAS MITOCONDRIALES

### INHIBIDORES

### EXPERIMENTOS/ENSAYOS CLÍNICOS

<p><b>Complejo I</b> (NADH Deshidrogenasa)</p> <p>Forma A Normoxia: Transferencia e<sup>-</sup> de NADH a ubiquinona, y H<sup>+</sup> al espacio intermembranoso</p> <p>Forma D Hipoxia: Exposición residuo -SH Cys39 de subND3</p>	<p><b>MitoSNO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resto S-nitrosante + catión trifenilfosfonio</li> <li>• Interacción residuo -SH bloqueando complejo en forma D</li> </ul>	<p>1) Modelo <b>I/R cardíaca in vivo</b>, en ratones tratados antes de reperusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ actividad complejo I</li> <li>• ↓ troponinas tras 24 horas</li> <li>• ↑ fracción eyección ventrículo izquierdo tras 28 días</li> </ul> <p>2) Modelo <b>I/R cerebral in vivo</b> en ratones → resultados +</p>
<p><b>Complejo II</b> (Succinato deshidrogenasa, SDH)</p> <p>Normoxia: Oxidación succinato a fumarato, Reducción ubiquinona a ubiquinol</p> <p>Hipoxia: Isquemia: Acumulación succinato por acción inversa de la SDH, Reperusión: oxidación succinato → sobrecarga complejo III → transporte reverso de e<sup>-</sup> → ↑↑ ROS en complejo I</p>	<p><b>Malonato</b></p> <p>Profármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimetil malonato</li> <li>• Malonato disódico</li> </ul>	<p>1) Modelo <b>I/R in vivo cardíaco</b> (ratones) y <b>cerebral</b> (ratas), dimetil malonato administrado previo a isquemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ acumulación succinato y reversibilidad</li> </ul> <p>2) Modelo <b>I/R corazón aislado</b> de ratón, malonato disódico administrado previo a isquemia vs previo a reperusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ tamaño de infarto en ambos y ↑ fracción eyección</li> </ul> <p>3) Modelo administración <b>intracoronaria</b> en cerdos → efectos +</p>
<p><b>Intercambiador NCLX</b></p> <p>↓ pH en hipoxia, Solubilización fosfato cálcico mitocondrial, ↑↑ Ca<sup>2+</sup></p> <p>NCLX introduce Na<sup>+</sup> a mitocondria y saca Ca<sup>2+</sup>, ↑ Na<sup>+</sup> interacciona con fosfolípidos de membrana, ↓ fluidez</p> <p>Impide movilidad ubiquinona, ↑↑ ROS</p>	<p><b>CGP-37157</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzotiazepina</li> <li>• Lipofílica</li> <li>• Inhibición dosis-dependiente</li> </ul>	<p>1) Modelo <b>I/R cardiomiocitos</b> de cerdo. Inyección intracoronaria previa a isquemia vs previa a reperusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresor de arritmias en tejido dañado</li> </ul> <p>2) Modelo <b>in vitro neuronas corticales</b> de rata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición canales de calcio dependientes de voltaje ccv</li> <li>• ↓ ROS 52%</li> </ul>
<p><b>Uniportador MCU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subunidades MICU1 y MICU2 cierran/abren canal</li> <li>• I/R: apertura canal → ↑↑ Ca<sup>2+</sup> mitocondrial → colapso ΔΨm → necrosis y apoptosis</li> </ul>	<p><b>Ru360</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ru-O-Ru</li> <li>• ↓ permeabilidad</li> <li>• Ser259</li> </ul> <p><b>Ru265</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ru-N-Ru</li> <li>• ↑ permeabilidad</li> <li>• Cys97</li> </ul>	<p>1) Modelo <b>in vitro</b> para Ru360 vs Ru265:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ru265 &lt;tóxico, &gt; potente</li> </ul> <p>2) Modelo <b>I/R neuronas corticales</b> de ratón con Ru265:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo efectivo si se administra previo a isquemia</li> <li>• Dosis &gt;3mg/Kg → convulsiones</li> </ul>
<p><b>Poros de transición de permeabilidad mitocondrial, mPTP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mega canal formado por Ciclofilina D</li> <li>• Apertura por: ↓ ATP, ↑ Ca<sup>2+</sup> mitocondrial, ↑ ROS, normalización pH</li> <li>• Rotura mitocondria → necrosis y apoptosis</li> </ul>	<p><b>Ciclosporina A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunosupresor</li> <li>• Interacción con Ciclofilina D</li> </ul>	<p>1) <b>Ensayo clínico CYCLE</b>, fase II, 410 pacientes infarto, administración 2.5mg/Kg 5 minutos antes de <i>stent</i> → No diferencias significativas</p> <p>2) <b>Ensayo clínico CIRCUS</b>, fase III, 970 pacientes, estudio efectos de remodelación cardíaca → No cambios</p>

## Conclusiones:

- La inhibición de estas dianas reduce el daño por I/R, pero sus inhibidores asociados no son útiles en clínica.
- Búsqueda difícil por problemas como: efectos secundarios (Ru265), administración previa a patología (malonato), no disminución del tamaño de infarto (CGP-37157), no efecto en personas (Ciclosporina A).
- El más prometedor → MitoSNO. Debe probarse en ensayos clínicos.
- Necesidad de seguir investigando, ya que una terapia eficaz para I/R generaría un gran impacto sanitario y económico.

## Bibliografía:

