



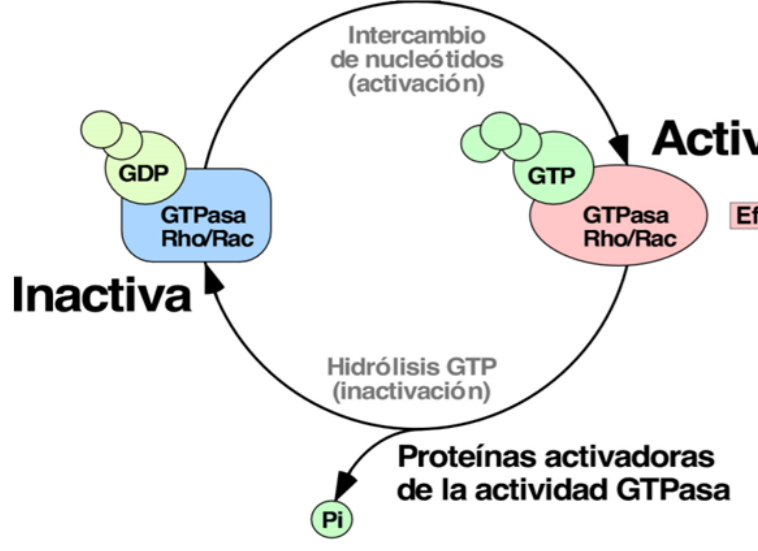
# FÁRMACOS NEUROPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: INHIBIDORES DE Rho – QUINASA

AUTOR: JOSE LUIS MÁRQUEZ DÍAZ

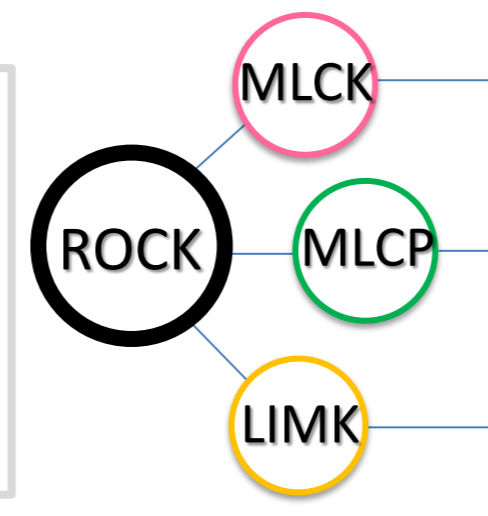
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## INTRODUCCIÓN

Rho es una de las proteínas pequeñas monoméricas con actividad **GTPasa** que pertenece a la superfamilia **Ras**. Tiene varias **isoformas**, siendo RhoA y RhoC aquéllas que presentan una actividad más estudiada y conocida. Funcionan en vías de señalización intracelular conectando con otras proteínas a fin de generar un efecto biológico. Rho-quinasa: ppal. efector de Rho.



**La organización de filamentos de actina - miosina del citoesqueleto.**  
Aumento neto de la fuerza contráctil de las fibras musculares lisas.



**Myosin Light-Chane Kinase.**

Aumenta la actividad ATPasa (ATP→ADP) de la miosina → puede interactuar con actina

**Myosin Light-Chane Phosphatase.**

Inhibe la desfosforilación de MLC → aumenta el periodo que MLC está fosforilada

**LIM Kinase.**

Fosforila e inactiva a la proteína cofilina (despolimerizan los filamentos de actina)

### Migración y adhesión celular.

Las fibras de actina-miosina interactúan con proteínas en la membrana que ROCK fosforila. **Puntos focales de adhesión celular:** pueden captar células cancerosas.

### Apoptosis celular.

**Caspasa-3** y **granzima-B** (LTC4+ y NK) → Escisión del dominio autoinhibitorio en ROCK I y de ROCK II, respectivamente → **Contracción celular, disgregación nuclear y generación de cuerpos apoptóticos.**

### Inhibición del crecimiento axonal y dendrítico.

**Nogo (A,B,C), glicoproteínas inhibidoras asociadas a mielina (MAG)** o **molécula de dirección repulsiva (RGM)**, secretadas por células de la glía del entorno neuronal. Se activan Rho/ROCK → **Retracción axonal e inh. del crecimiento.**

## OBJETIVOS

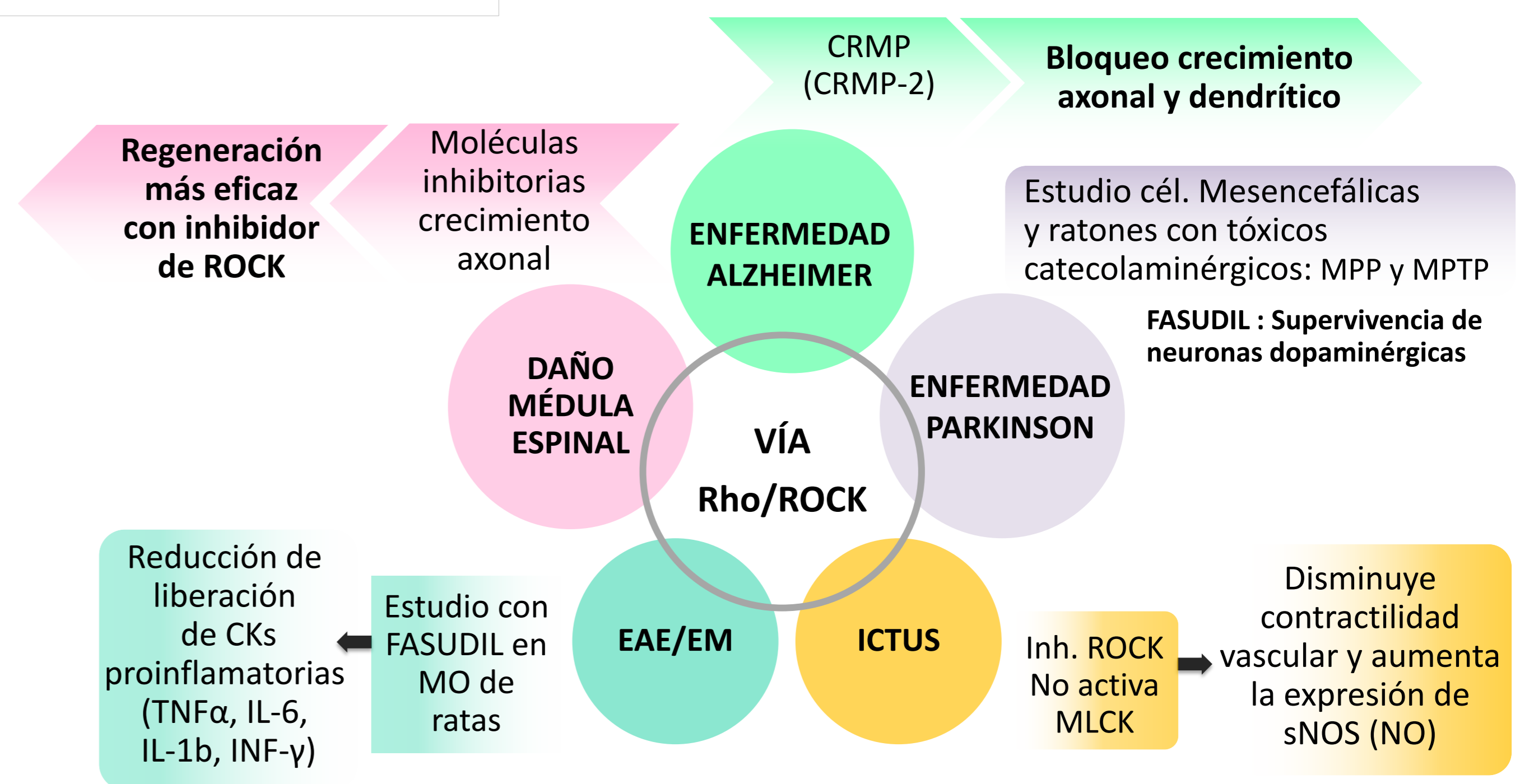
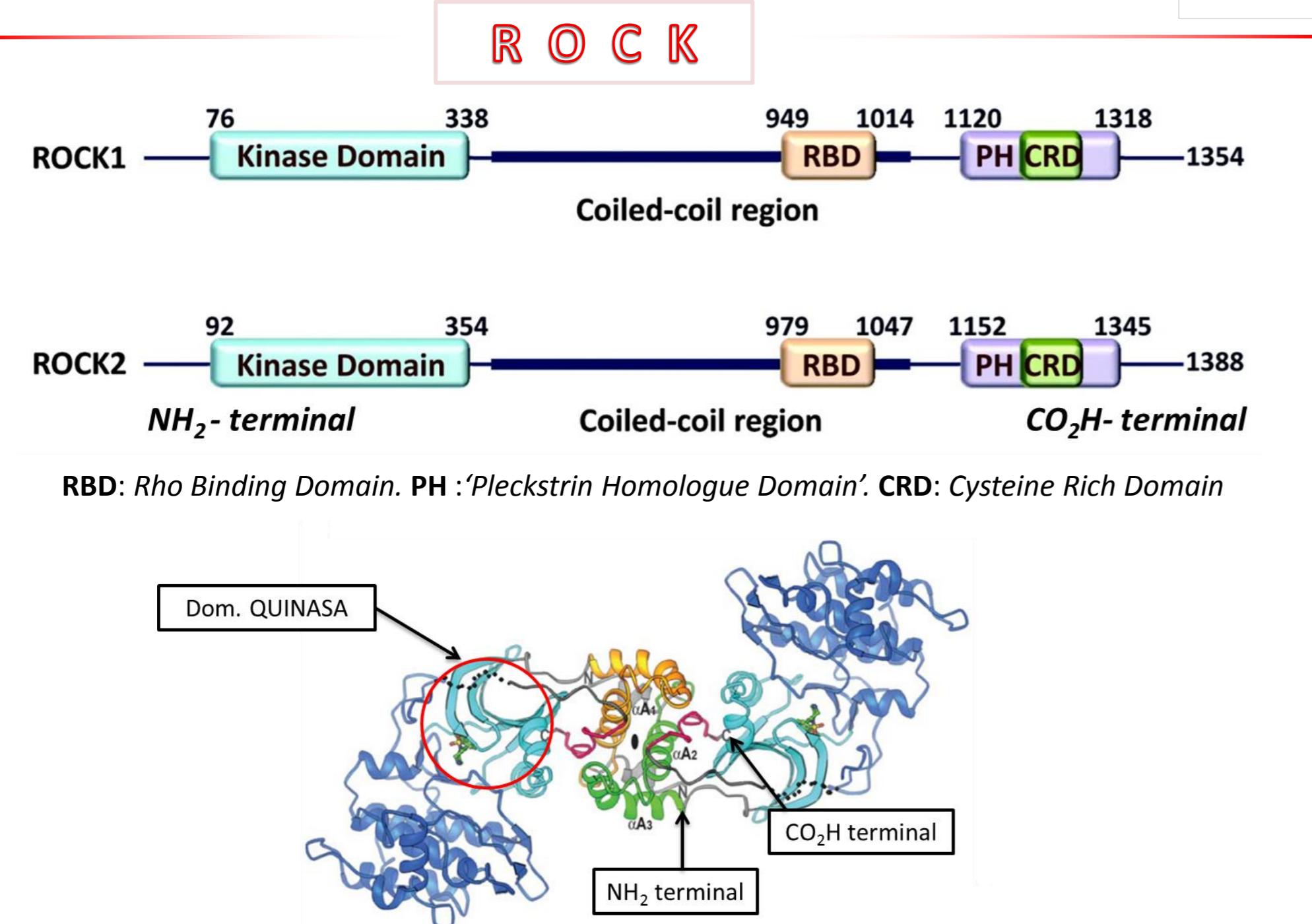
Estudio de las funciones de ROCK y su papel en la neurobiología humana. Análisis de inhibidores de ROCK para posible terapia neurodegenerativa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

PubMed, GoogleScholar, NCBI, SciFinder, ScienDirect y ResearchGate.

Método experimental: Síntesis de fasudil.

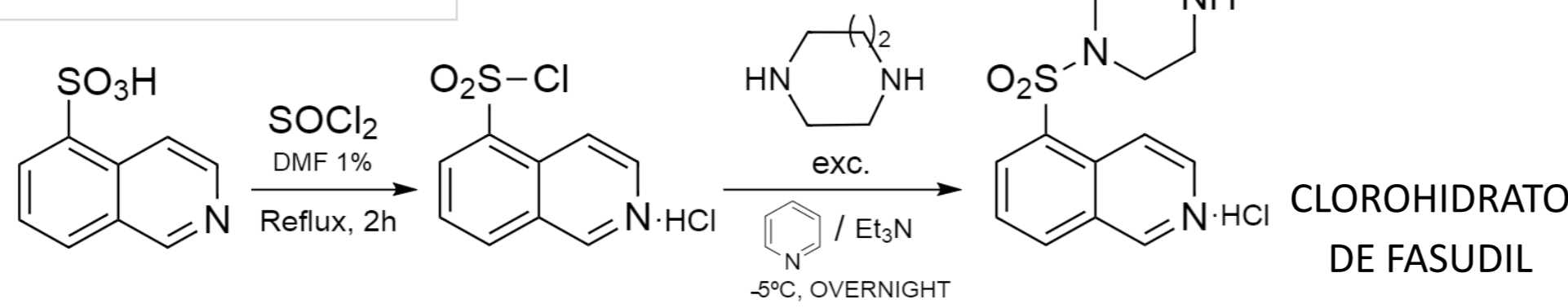
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



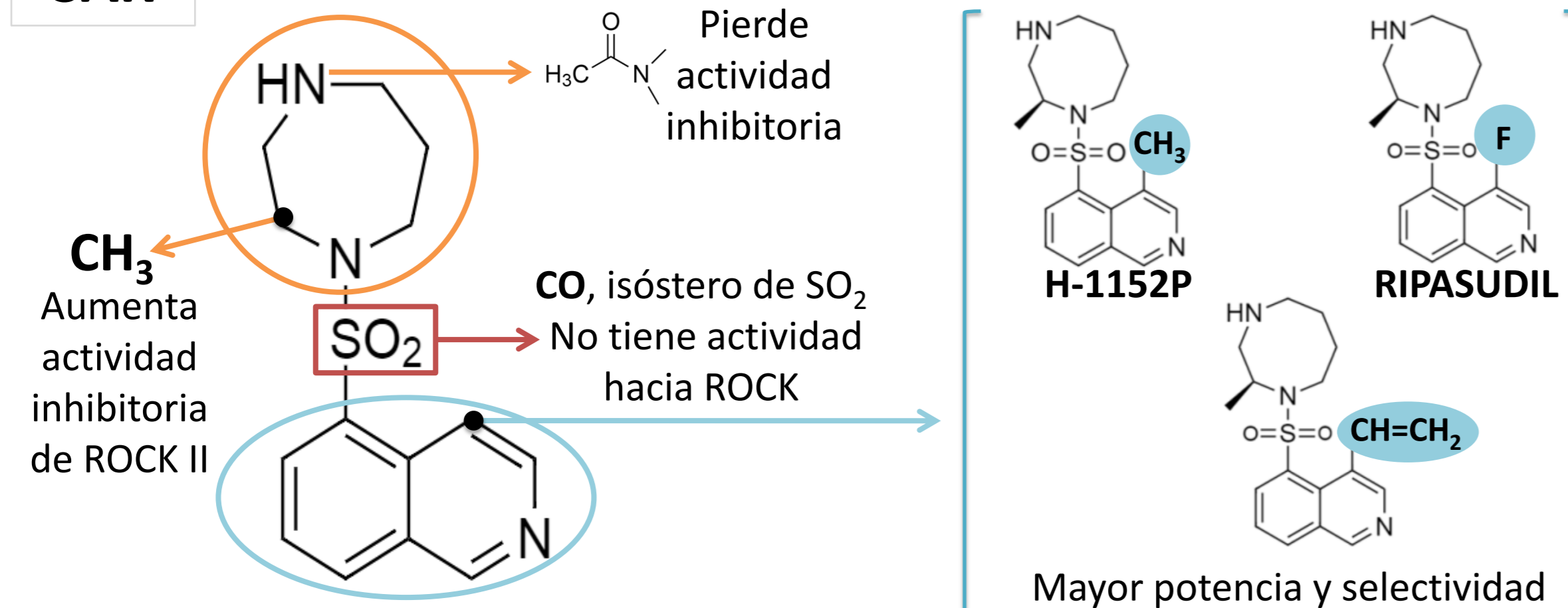
**SER/THR QUINASA.** Dimeriza cuando se activa. Isoformas **ROCK I (ROKβ)** y **ROCK II (ROKα)**, con un 64% de homogeneidad entre ambas en la estructura primaria. Dominio quinasa → 92% de homología. La región helicoidal ('coiled-coil') funcionan como bisagra permitiendo el contacto entre el extremo N-terminal (dominio catalítico) con el extremo C-terminal (dominio auto-inhibición) → **AUTO-REGULACIÓN NEGATIVA.**

## INHIBIDORES DE ROCK

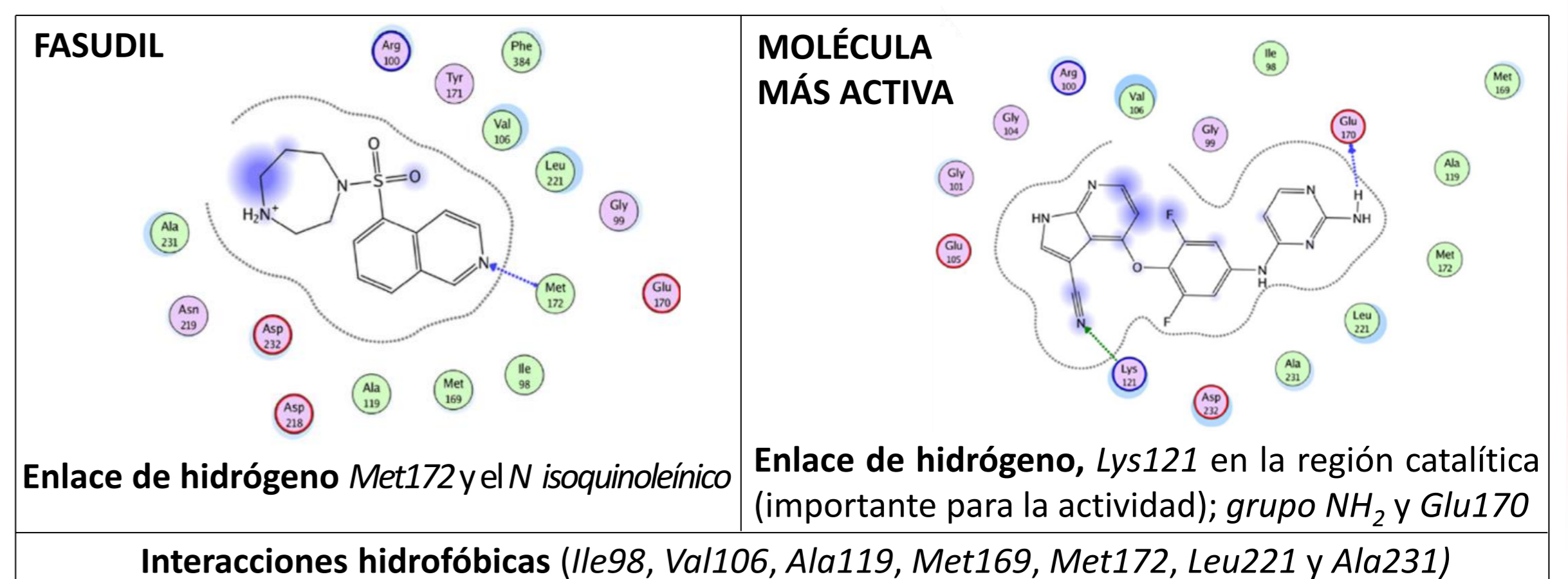
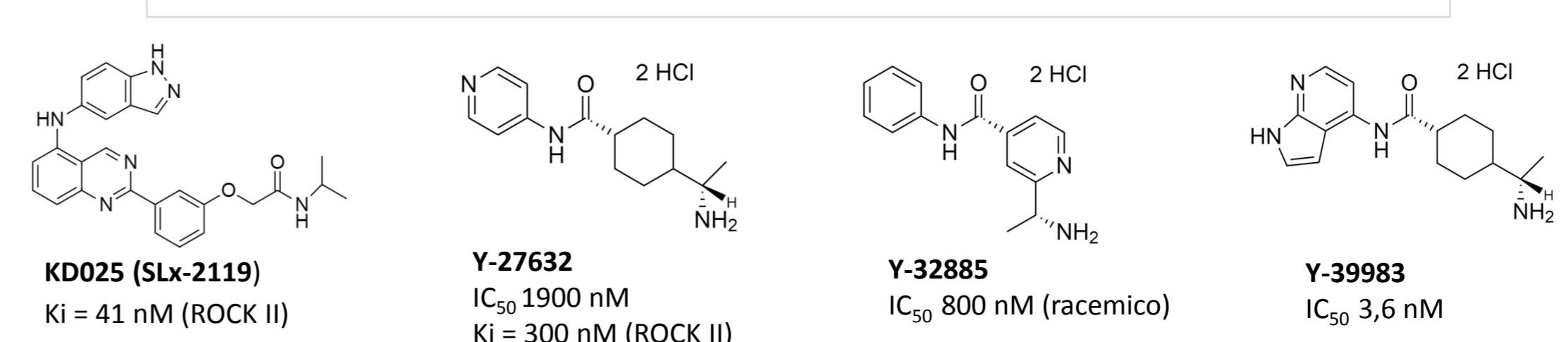
### SÍNTESIS DE FASUDIL



### SAR



### INHIBIDORES MÁS SELECTIVOS POR ROCK II



## CONCLUSIÓN

## BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

1 Vía Rho/ROCK presenta efectos inhibitorios del crecimiento axonal y dendrítico, y pro-inflamatorios por estimulación de liberación de CKs

2 ROCK: diana terapéutica para poder complementar el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

3 Fomentar el desarrollo y estudio de inhibidores selectivos de ROCK II. Técnicas de docking ayudan a estudiar las interacciones de la molécula con la enzima

- Chen M, Liu A, Ouyang Y, Huang Y, Chao X, Pi R. 'Fasudil and its analogs: a new powerful weapon in the long war against central nervous system disorders?' Expert Opinion on Investigational Drugs. 2013; 22(4):537-50.
- Koch JC, Tatenhorst L, Roser A-E, Saal K-A, Tönges L, Lingor P. 'ROCK inhibition in models of neurodegeneration and its potential for clinical translation'. Pharmacology & Therapeutics. 2018. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.03.008
- Li Y, Liu N, Luo H, Yuan Y, Xing Y, Chen L. 'Synthesis and Stability of Hydroxyfasudil Derivatives as Prodrugs'. Transactions of Tianjin University. enero de 2017; 23(1):87-92.
- Bobo-Jiménez V, Delgado-Esteban M, Angibaud J, Sánchez-Morán I, de la Fuente A, Yajeya J, et al. 'APC/C<sup>com1</sup>-Rock2 pathway controls dendritic integrity and memory. Proceedings of the National Academy of Sciences'. 2017; 114(17):4513-8.
- Cai C, Wu Q, Luo Y, Ma H, Shen J, Zhang Y, et al. 'In silico prediction of ROCK II inhibitors by different classification approaches'. Molecular Diversity. 2017; 21(4):791-807.
- Koch JC, Tatenhorst L, Roser A-E, Saal K-A, Tönges L, Lingor P. 'ROCK inhibition in models of neurodegeneration and its potential for clinical translation'. Pharmacology & Therapeutics. [Internet] 2018 [citado 20 de mayo de 2018]. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725818300561
- Kubo T. 'The therapeutic effects of Rho-ROCK inhibitors on CNS disorders'. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008; Vol. 4:605-15.
- Günther R, Saal K-A, Suhr M, Scheer D, Koch JC, Bähr M, et al. 'The rho kinase inhibitor Y-27632 improves motor performance in male SOD1G93A mice'. Frontiers in Neuroscience. 2014; 8:304.