



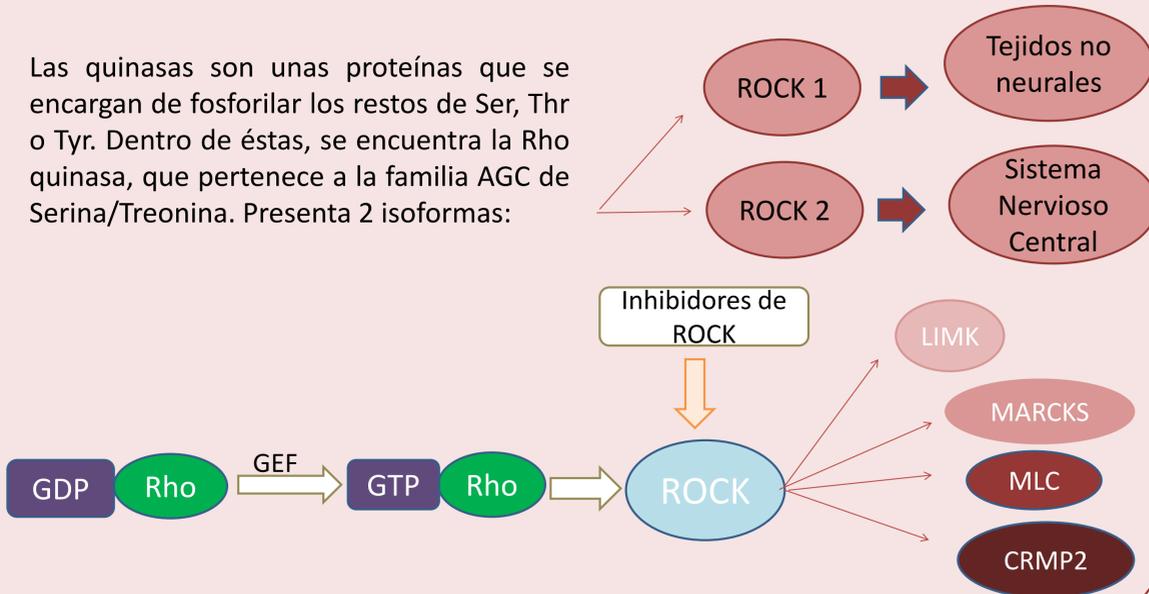
Fármacos Neuroprotectores para el Tratamiento de Enfermedades Neurodegenerativas: Inhibidores de Rho-quinasa

Autor: Laura Hernández Jiménez
Universidad Complutense de Madrid

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas abarcan diversas patologías que causan la muerte progresiva de las neuronas y pérdida sináptica en distintas regiones del sistema nervioso, quedando así afectado.

Las quinasas son unas proteínas que se encargan de fosforilar los restos de Ser, Thr o Tyr. Dentro de éstas, se encuentra la Rho quinasa, que pertenece a la familia AGC de Serina/Treonina. Presenta 2 isoformas:



Objetivos

Analizar las nuevas estructuras de distintas moléculas que inhiban ROCK-II encaminadas al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

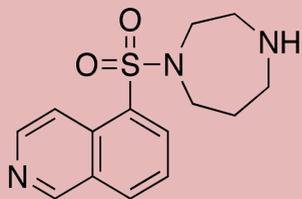
Material y métodos

Búsqueda bibliográfica de artículos relacionados con la enzima en distintas bases de datos como SciFinder y PubMed utilizando palabras como "Rho-kinase inhibitors" o "fasudil".

Resultados y discusión

❖ Inhibidores basados en la isoquinolina

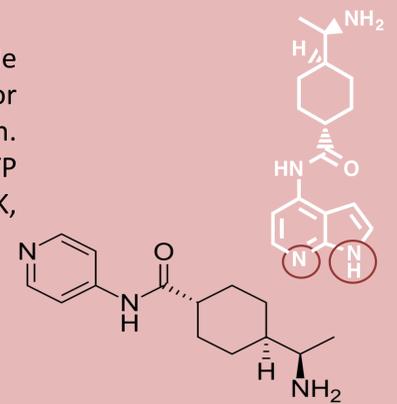
Inhibidores clásicos de la ROCK en los que el nitrógeno de la isoquinolina se une a la región bisagra. El fasudil es un potente inhibidor de ROCK útil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, mejora la memoria y el pronóstico de los pacientes con Alzheimer. También inhibe la degeneración axonal característica de la enfermedad de Parkinson. Esto junto a su efecto neuroprotector, resulta clave para atacar la progresión de la enfermedad.



❖ Inhibidores derivados de 4-aminopiridina

Inhibidores clásicos con una potencia algo superior al fasudil frente a ROCK-II.

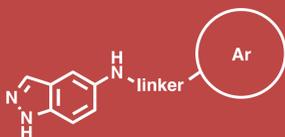
Y-27632 es un inhibidor de ROCK que es internalizado por las células mediante difusión. Actúa en el sitio de unión a GTP del dominio catalítico de ROCK, inhibiendo así su actividad



❖ Otros inhibidores

Basados en el indazol

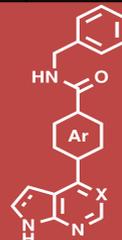
El indazol se une a la región bisagra y el grupo aromático en posición terminal a la bolsa hidrofóbica



Basados en

4-carboxiamido-aril-piridina

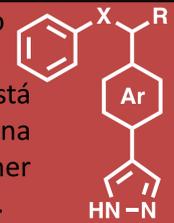
En 4 puede haber una piridina, pirrolopiridina o pirimidina, que se une a la región bisagra. La zona aromática se une a la bolsa hidrofóbica.



Basados en

pirazol sustituido con metileno fenil.

El carbono sp^3 está unido a un grupo aromático. Este carbono está sustituido con una cadena alquílica que suele tener un heteroátomo (N o O).



Conclusiones

- ❖ La inhibición farmacológica de la Rho-quinasa por fasudil y por Y-27632 mejora la regeneración y la supervivencia de neuronas del SNC lesionadas *in vivo* e *in vitro*.
- ❖ La inhibición de ROCK da como resultado la activación de rutas intracelulares que median en la supervivencia neuronal
- ❖ El potencial neuroprotector de la inhibición de ROCK se emplea para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
- ❖ Y-27632, fasudil e hidroxifasudil promueven la regeneración neuronal y bloquean el proteoglicano sulfato de condroitina, sugiriendo que pueden usarse como fármacos candidatos para tratar enfermedades neurodegenerativas

Bibliografía

En este código QR viene toda la bibliografía utilizada para la realización del trabajo.

