



INDUCTORES DE NRF2 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lucía Abeal Navarro. Tutor : Rafael León Martínez

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Junio 2020

INTRODUCCIÓN

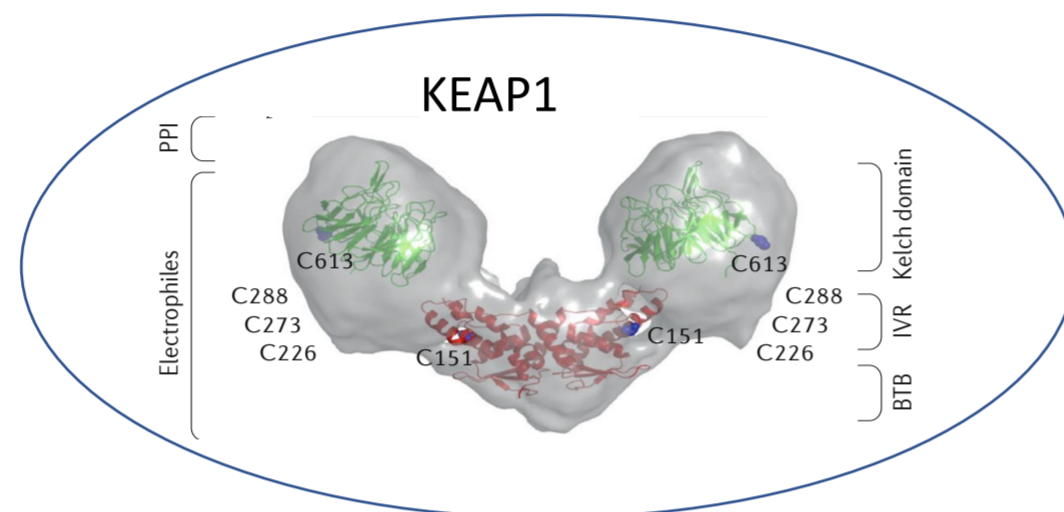
La **enfermedad de Alzheimer (EA)** es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que actualmente supone la principal causa de demencia en personas mayores de 65 años. Se caracteriza por un conjunto de alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas que interfieren en la capacidad para pensar, recordar o razonar hasta el punto de interferir con la vida y las actividades diarias. De momento, los tratamientos existentes para la enfermedad son limitados y se utilizan para proporcionar alivio sintomático, sin frenar el progreso de la enfermedad.

Actualmente se desconoce la etiología de la EA, aunque se han propuesto diferentes hipótesis, entre las que destacan la pérdida neuronal, la cascada amiloidea y la hiperfosforilación de la proteína tau pero además existen otras alteraciones histopatológicas como el **daño oxidativo o la neuroinflamación** que confirman la complejidad de esta enfermedad.

Nrf2 (factor nuclear eritroide-2) pertenece a la familia de factores de transcripción con estructura de tipo cremallera básica de leucina (bZIP: basic región leucine zipper). Regula la expresión de genes precedidos por secuencias ARE (elementos de respuesta antioxidante) estando implicado en proceso de respuesta antioxidantes y de inflamación.

REGULACIÓN NRF2

La proteína Keap1 es el principal represor de Nrf2, que actúa como sensor de estrés oxidativo en el interior de la célula.

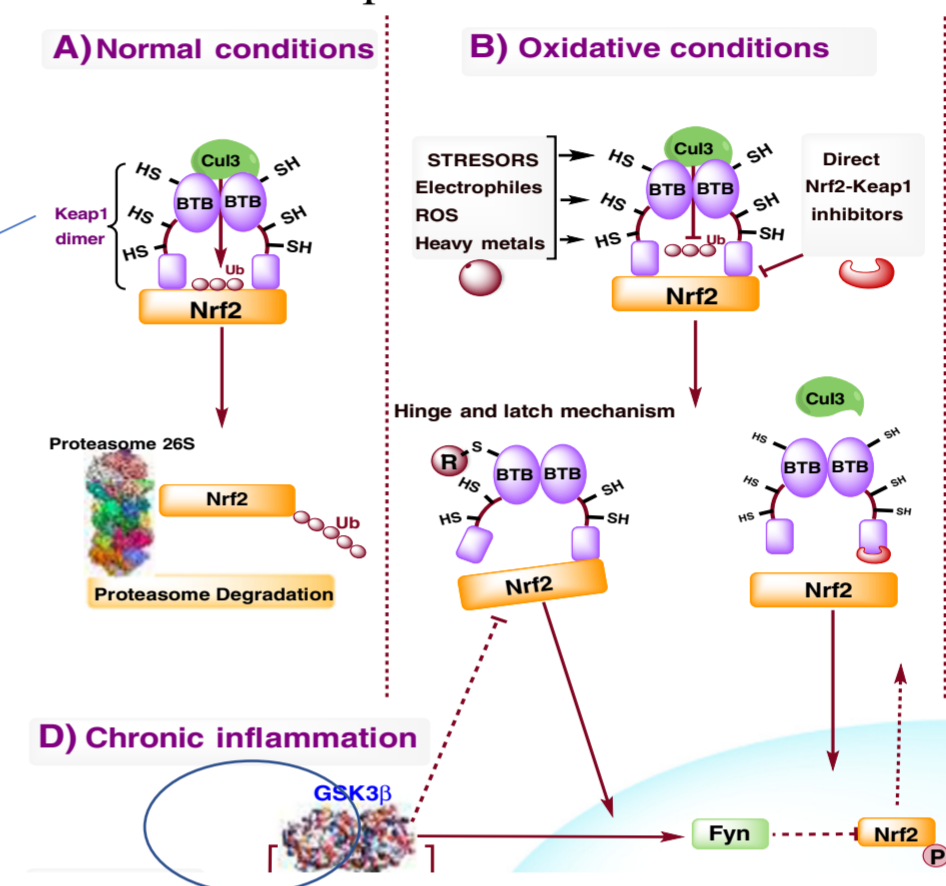


OBJETIVOS

- Conocer y analizar Nrf2 como potencial diana terapéutica en la EA, su estructura y los mecanismos de regulación de la misma
- Recopilar y describir detalladamente los diferentes inductores de Nrf2 desde una perspectiva actual

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica utilizando las bases de datos como NCBI-Pubmed, Neurología y SciFinder-Chemical. Además se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en la página web "clinicaltrials.gov".
- El programa Chemdraw fue utilizado para representar estructuras químicas.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

INDUCTORES NRF2				
Modificadores de Keap1		Estructura	CD (μM)	
ELECTRÓFILOS	Ésteres de ácido fumárico Dimetilfumarato (DMF)	• Mecanismo de acción : modifican covalentemente Keap1 a través de la formación de aductos con C151 + activación de Nrf2 independiente de Keap1 • Uso clínico : DMF exhibió un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad	DMF (1) MMF (3)	10
	Compuestos polifenólicos Curcumina Resveratrol Galato de epigallocatequina. Extractos de Rosmarinus officinalis	Uno de los inductores de Nrf2 polifenólicos más estudiados para el tratamiento de la EA es la curcumina: • Mecanismo de acción : grupos carbonilo α,β-insaturados, capaces de reaccionar con nucleófilos como los grupos tiol de las cisteínas presentes en keap1 • Uso clínico : limitados debido a su escasa biodisponibilidad por vía oral	Curcumina (4) 	2,7
	Sulforafano (SFN)	• Mecanismo de acción : isotiocianato con potente carácter electrófilo • Inestable a temperatura ambiente, mejora con encapsulación en ciclodextrina • Híbrido de SFN y melatonina ITH12674	SFN (2) 	0,2
	Triterpenoides	• Mecanismo de acción : grupos carbonilo α,β-insaturados reaccionan mediante adición de Michael con los grupos tiol presentes en residuos de cisteína de Keap1 • Todavía no existen estudios clínicos con triterpenoides en la EA.	CDDO-Me (11) 	0,0033
Independiente de Keap1				
Inhibidor GSK-3β	• Actividad excesiva en EA • Regulación de Nrf2 a través de la fosforilación de residuos de Ser, lo que lleva a su degradación independiente de Keap1	PDTC (13) 		
Compuestos multidiana	Capaces de inhibir GSK-3β e inducir Nrf2	6-amino-4-(4-bromofenil)-3-metil-2,4-dihidropirano[2,3-c]pirazol-5-carbonitrilo (15) 	9,37	

CONCLUSIÓN

- El daño oxidativo y la neuroinflamación da lugar al desarrollo de patologías severas como la EA. La inducción de Nrf2 es una estrategia interesante como diana terapéutica y/o preventiva.
- Los compuestos más estudiados son **1**, **2** y sus derivados para una mejora de la biodisponibilidad. A pesar de los buenos resultados y aunque muchos de los compuestos ya presentan estudios clínicos, actualmente ninguno de estos compuestos se ha aprobado para la EA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fao, L.; Mota, S.I.; Rego, A.C. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ageing Res. Rev.* **2019**, *54*, 100942.
2. Buendia, I.; Michalska, P.; Navarro, E.; Gameiro, I.; Egea, J.; León, R. Nrf2-ARE pathway: an emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Therapeut.* **2016**, *157*, 84-104.
3. Cuadrado, A.; Rojo, A.I.; Wells, G.; Hayes, J.D.; Cousin, S.P.; Rumsey, W.L. *et al.* Therapeutic targeting of the Nrf2 and Keap1 partnership in chronic diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18(4)*, 295-317.