

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

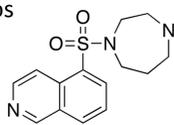
### DIANAS FARMACÉUTICAS EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

#### ROCK (Rho - kinase)

Pertenece a la familia Ras de tipo **serina/treonina kinasa** (Ser/Thr). Posee función fundamental en numerosos procesos celulares (proliferación, diferenciación, apoptosis celular...).

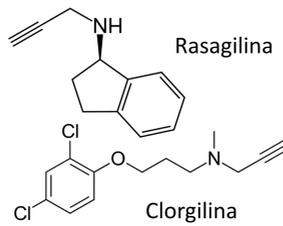


El **Fasudil** se utiliza en el tratamiento de vasoespasmos cerebral e isquemia. Posee **efecto neuroprotector**



#### MAO (Monoamino oxidasa)

Flavoproteína, con FAD como coenzima. Cataliza la desaminación oxidativa de catecolaminas (NT). Posee dos isoformas: MAO A y MAO B



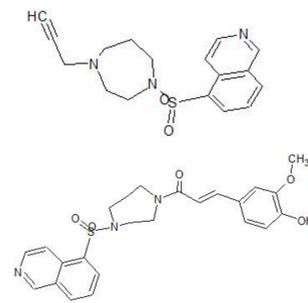
Los grupos **propargilos** producen una inhibición irreversible.

#### ESTRÉS OXIDATIVO (EO)

Se trata del **desbalance** entre radicales libres (RL) y mecanismos antioxidantes. Los **grupos fenólicos** son eficaces, inhibiendo la propagación de RL, debido a la resonancia y deslocalización.



### FÁRMACO MULTIDIANA PARA TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



### DOCKING MOLECULAR

Herramienta computacional. Determina conformación óptima y bioactiva del ligando para formación del complejo ligando - receptor

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

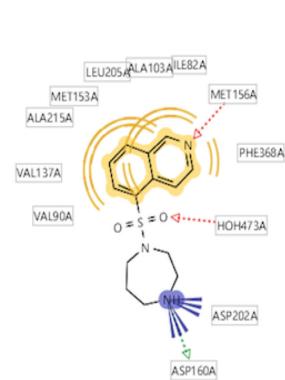
- Revisión bibliográfica sobre herramientas moleculares informáticas para el desarrollo de nuevos fármacos.
- Ensayo como sustento a la parte teórica. Aplicación de herramientas en busca de:
  - Conformación farmacófora
  - Modificación estructural del **Fasudil** con objetivo de obtener un fármaco multidiana (ROCK y MAO)
  - Ampliación de su uso mediante adición de grupos captadores de radicales libres

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Revisión bibliográfica
  - ScienceDirect
  - PubMed
  - bucea (biblioteca complutense)
- Docking molecular
  - PDB (PROTEIN DATA BANK)
  - UCSF Chimera
  - THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

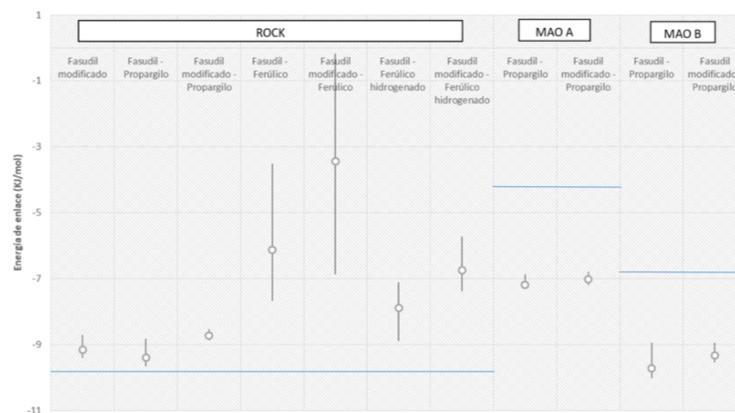
### CONFORMACIÓN FARMACÓFORA



El grupo farmacóforo del **Fasudil** se encuentra formado por:

- Nitrógeno de isoquinolina como aceptor de H<sup>+</sup> (Met156)
- Piridina como estructura hidrofóbica y contribución mediante fuerzas de Van der Waals (Val90 y Leu205)
- Nitrógeno de homopiperazina como donador de H<sup>+</sup> (Asp160 y Asp202)

### DOCKING MOLECULAR



Todas las moléculas probadas han resultado ser **activas** ( $\Delta E < 0$ ), siendo esta unión mayor (ambas MAO) o muy similar a los fármacos de referencia utilizados: Fasudil, Clorgilina, Rasagilina, respectivamente (función horizontal)

## 5. CONCLUSIÓN

Alternativa poderosa y potente debido a su capacidad de análisis

Altamente útiles como **screening** inicial

HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES

Datos obtenidos en cuarentena, debiéndose realizar ensayos y estudios clínicos posteriores

Implantación como protocolos necesarios en la investigación clínica emergente

AVANCE TERAPÉUTICO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MULTIFUNCIONALES

## 6. BIBLOGRAFÍA

- A. Ece y F. Sevin, «The discovery of potential cyclin A/CDK2 inhibitors: a combination of 3D QSAR pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies», *Med. Chem. Res.*, vol. 22, n.º 12, pp. 5832-5843, dic. 2013.
- M. Chen, A. Liu, Y. Ouyang, Y. Huang, X. Chao, y R. Pi, «Fasudil and its analogs: a new powerful weapon in the long war against central nervous system disorders?», *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 22, n.º 4, pp. 537-550, abr. 2013.
- J. P. M. Finberg, «Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release», *Pharmacol. Ther.*, vol. 143, n.º 2, pp. 133-152, ago. 2014.
- E. Graf, «Antioxidant potential of ferulic acid», *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 13, n.º 4, pp. 435-448, oct. 1992.