



# INHIBIDORES DE RHO QUINASA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Patricia Esteban Lozano

Facultad de Farmacia (UCM)  
Junio/Julio 2020

## INTRODUCCIÓN

El **Parkinson** es una enfermedad neurodegenerativa multisistema. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la *sustancia nigra*. Las proteínas **Rho** forman una de las subfamilias de la superfamilia Ras GTPasas pequeñas. El principal efector es Rho, que activa a una proteinquinasa de serina/treonina llamada **ROCK**. La vía Rho/ROCK interviene en numerosas funciones fisiológicas, la **sobreexpresión de ROCK** interviene en múltiples mecanismos causantes de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas:

Microglía (Aumento de la expresión del fenotipo M1)

Organización del citoesqueleto

Supervivencia celular, apoptosis y autofagia

Degeneración axonal

Los **inhibidores de ROCK** descritos son **inhibidores competitivos del ATP** de las proteínas quinasas Ser/Thr. Es muy importante desarrollar inhibidores más **potentes** y **selectivos** hacia **ROCK2**, que es la isoforma que se encuentra en el cerebro.

## OBJETIVOS

Estudiar la vía de señalización Rho/ROCK y su participación en los mecanismos involucrados en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas.

Analizar los inhibidores de Rho quinasa como una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos de libre acceso publicados en las bases de datos: Pubmed y Sciendirect

Las palabras clave utilizadas: "ROCK and neurodegenerative disease", "Parkinson's Disease", "Rho kinase inhibitors"

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

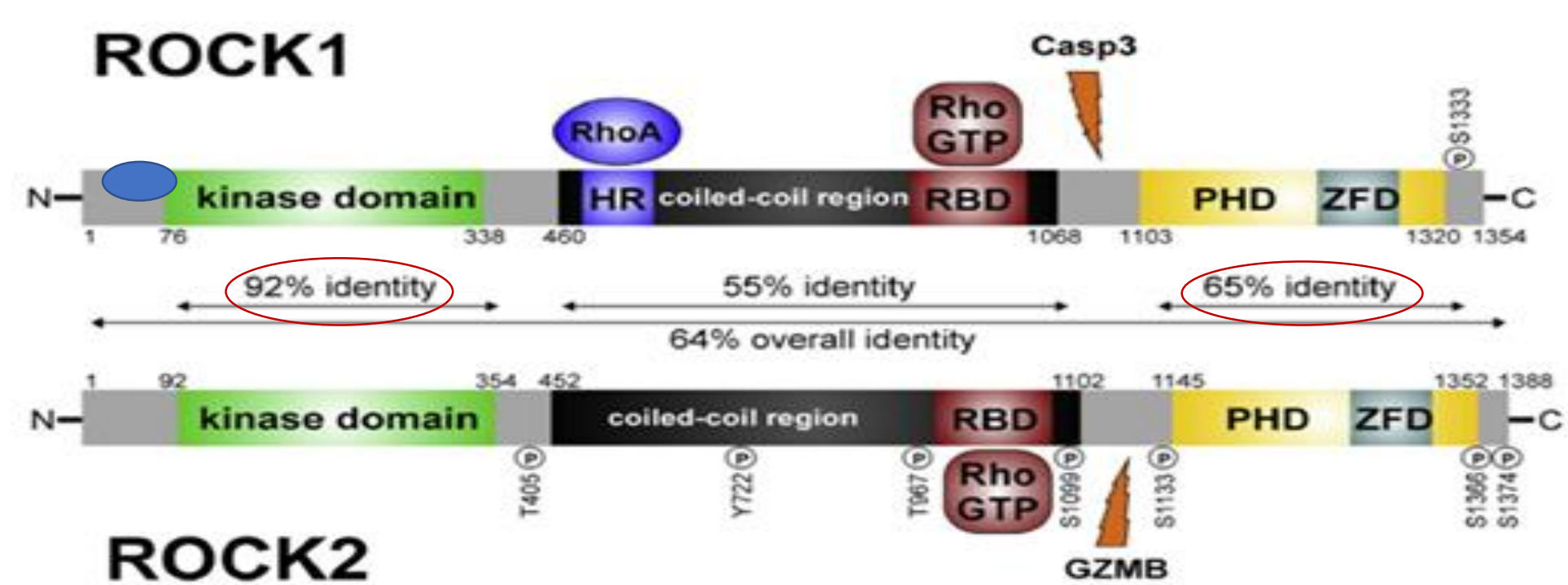
### 1. ROCK

Existen dos isoformas, ambas proteínas son quinasas de serina/treonina.

- ROCK1** → se expresa preferentemente en pulmón, hígado, bazo, riñón y testículos
- ROCK2** → es la isoforma dominante en neuronas y corazón

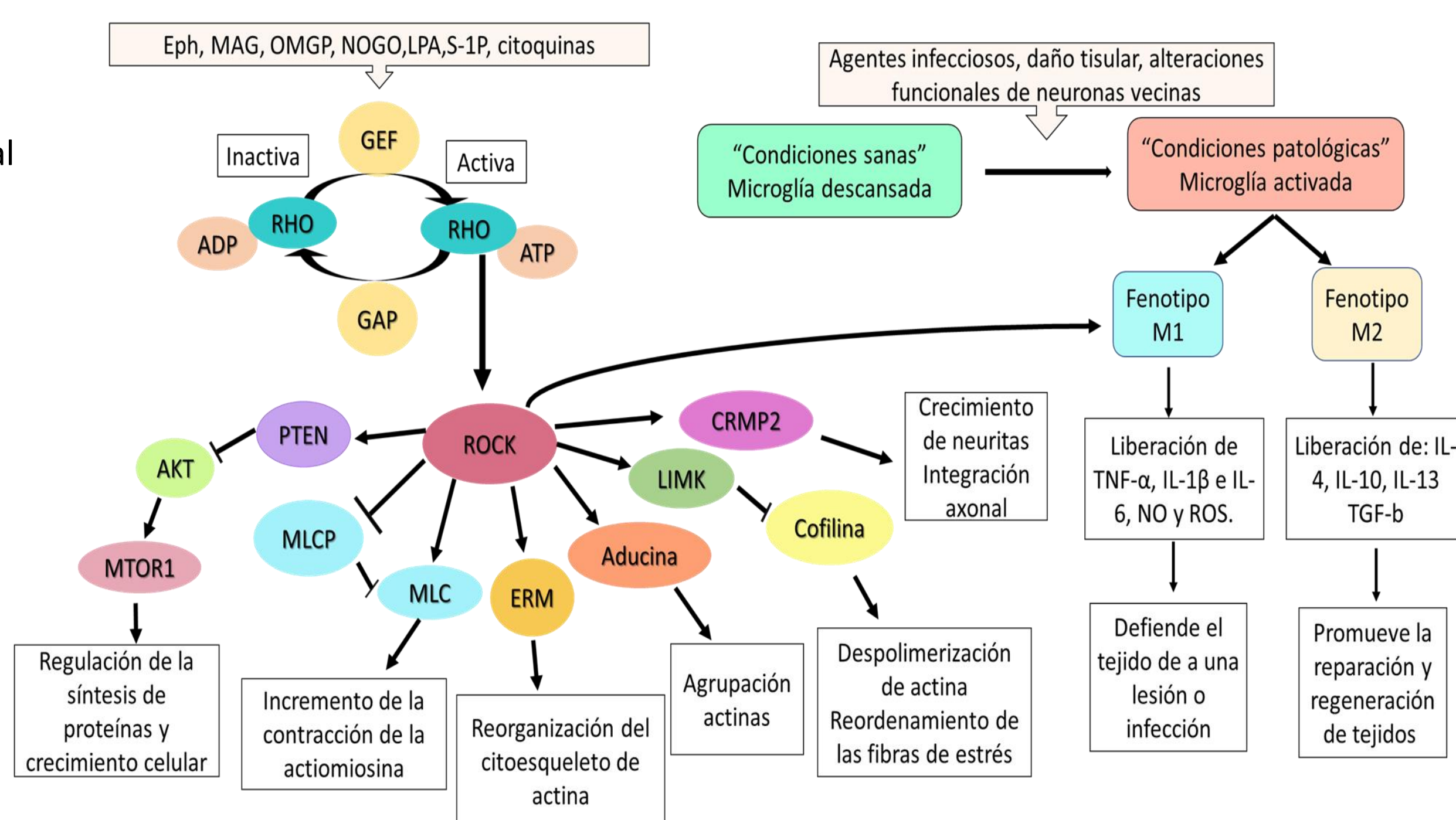
De forma natural se encuentran inactivas → auto-inhibición: unión entre el extremo N-terminal (dominio catalítico) con el extremo C-terminal (dominio auto-inhibición)

Modo de activación: unión de Rho o escisión por caspasa 3 en ROCK1 y granzima B en (ROCK2)



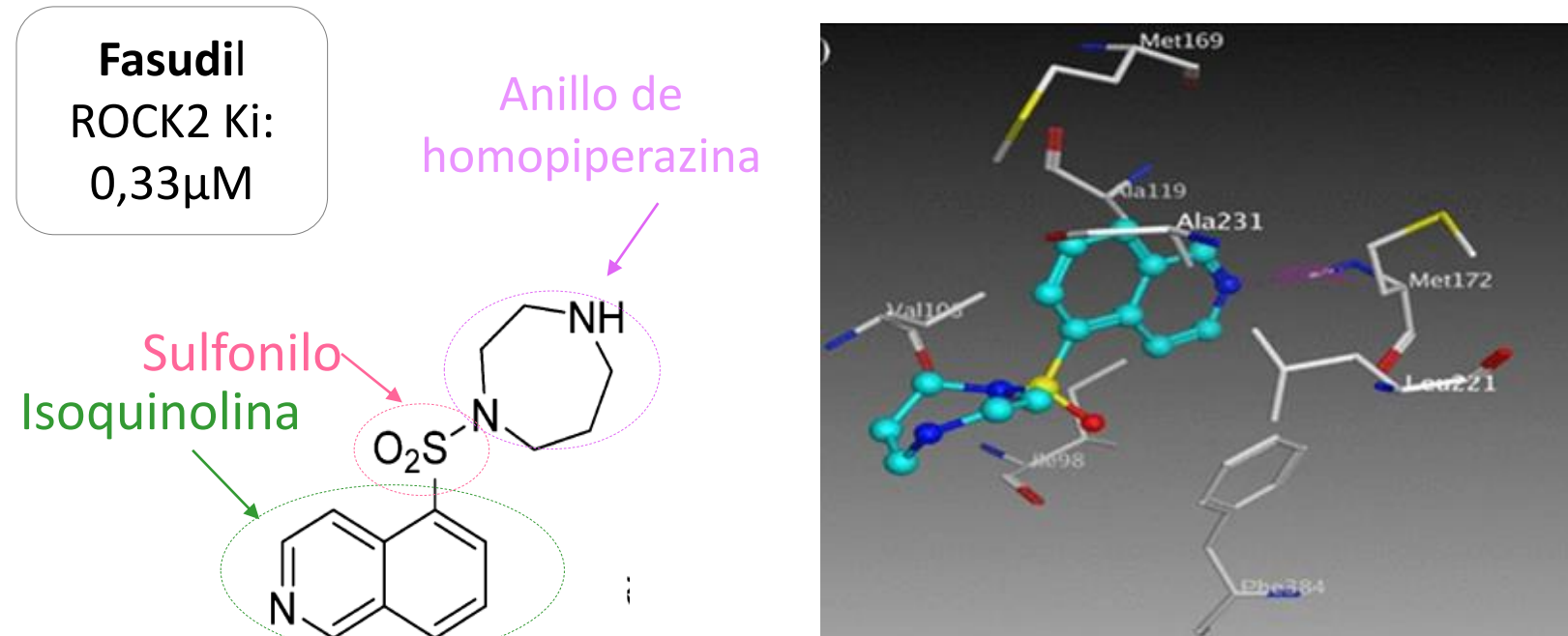
Dominio de unión a Rho (RBD), dominio de homología de pleckstrina (PHD), dominio similar a un dedo de zinc rico en cisteína (ZFD).

### 2. VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE RHO/ROCK

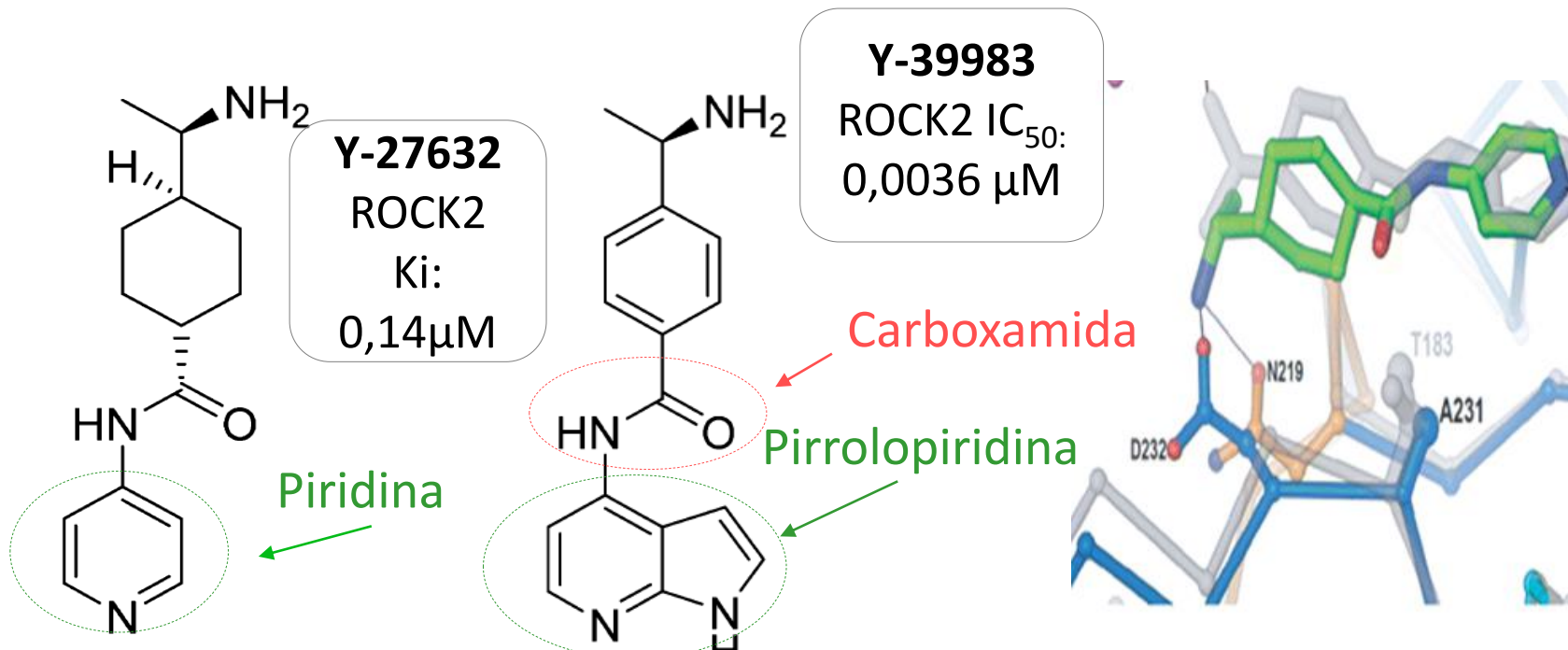


### 3. INHIBIDORES

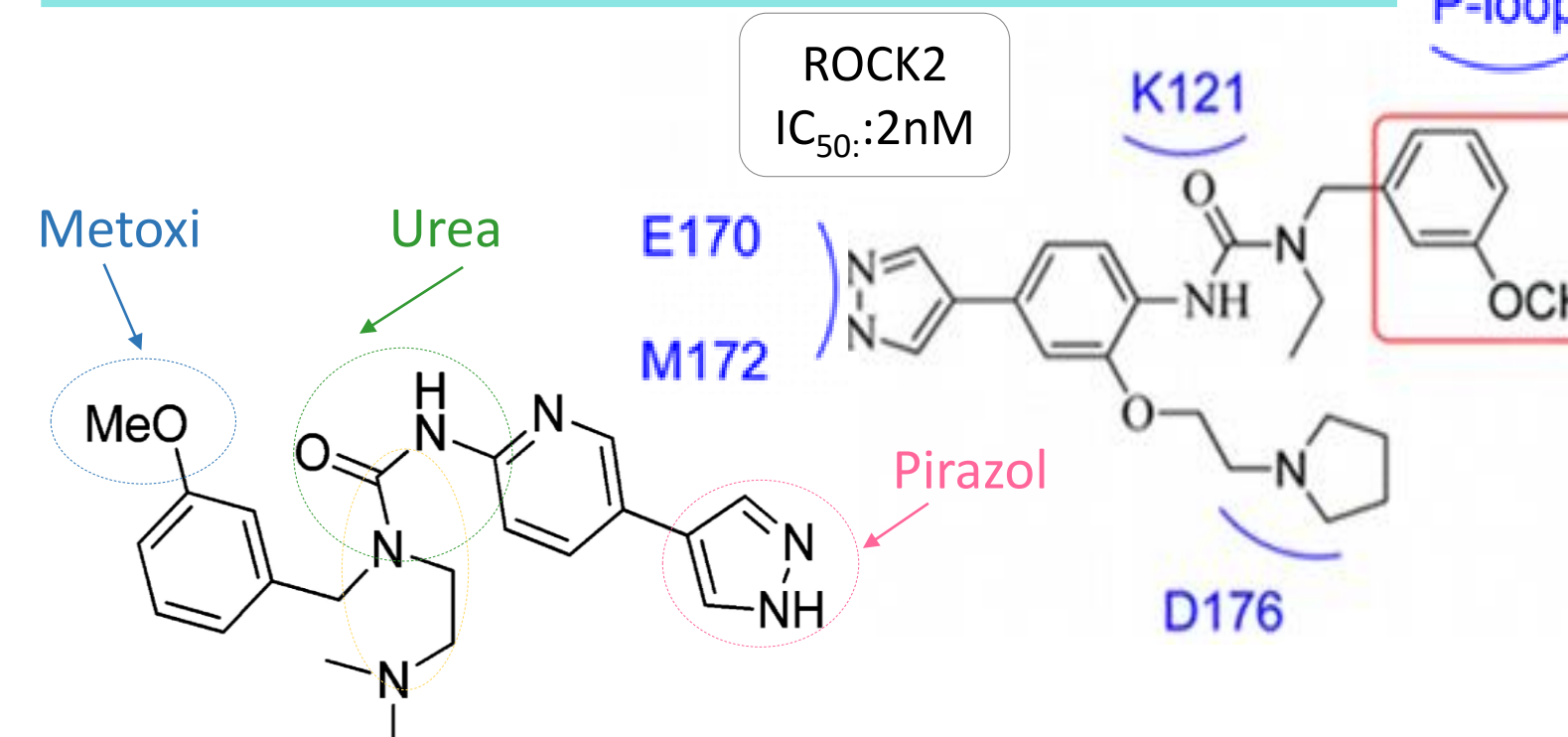
#### Derivados de isoquinolina



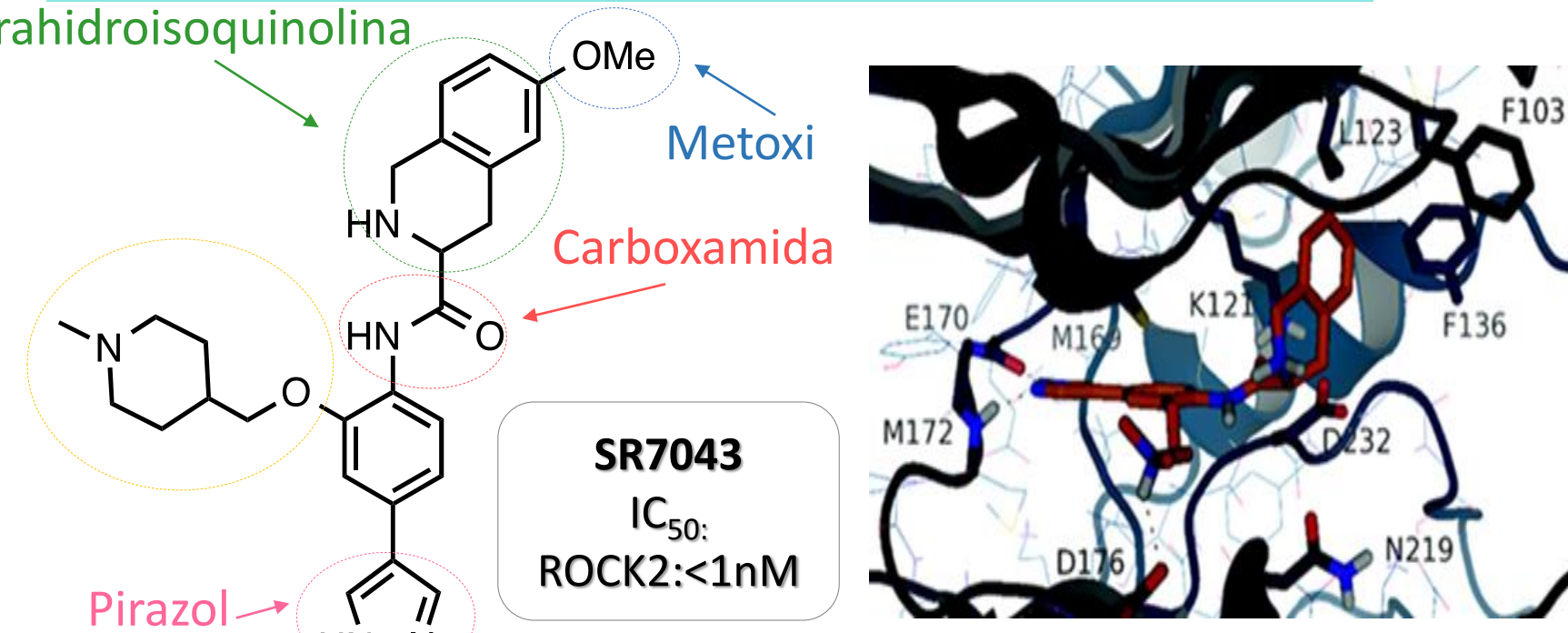
#### Derivados piridina/pirrolpiridina



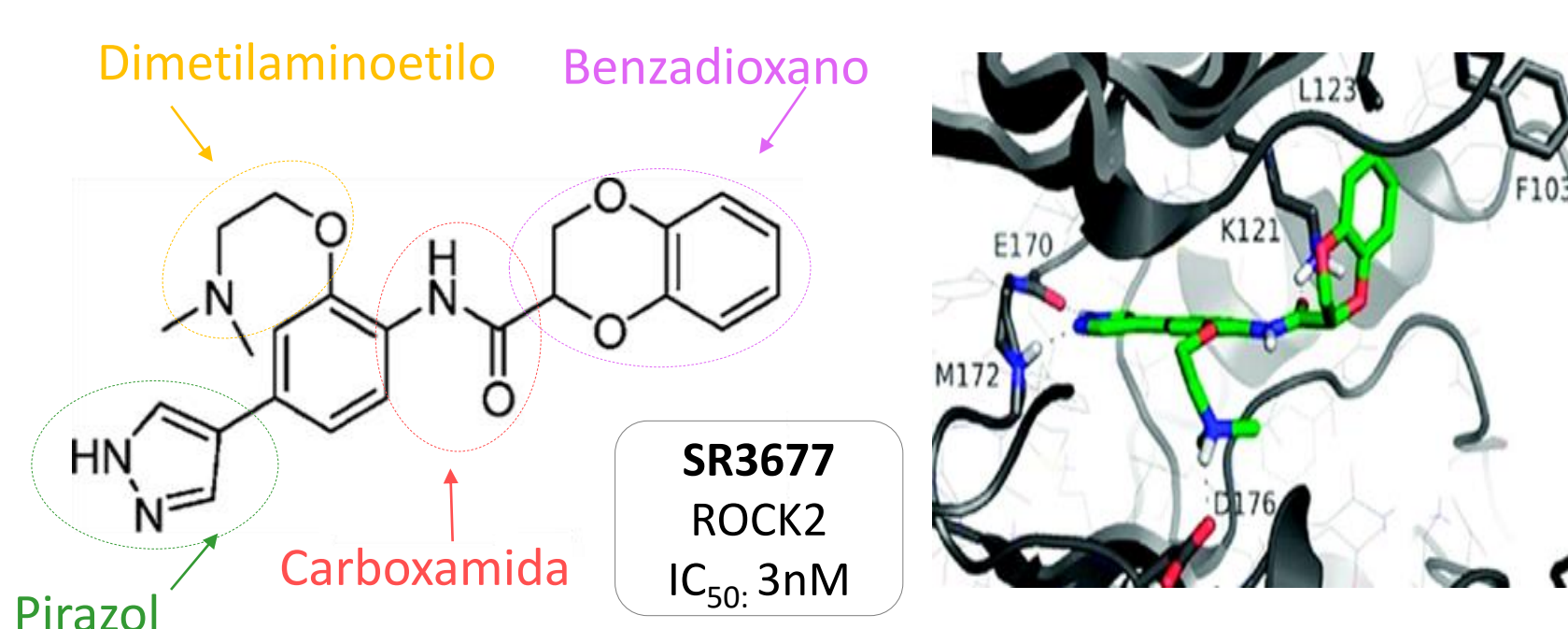
#### Derivados de urea



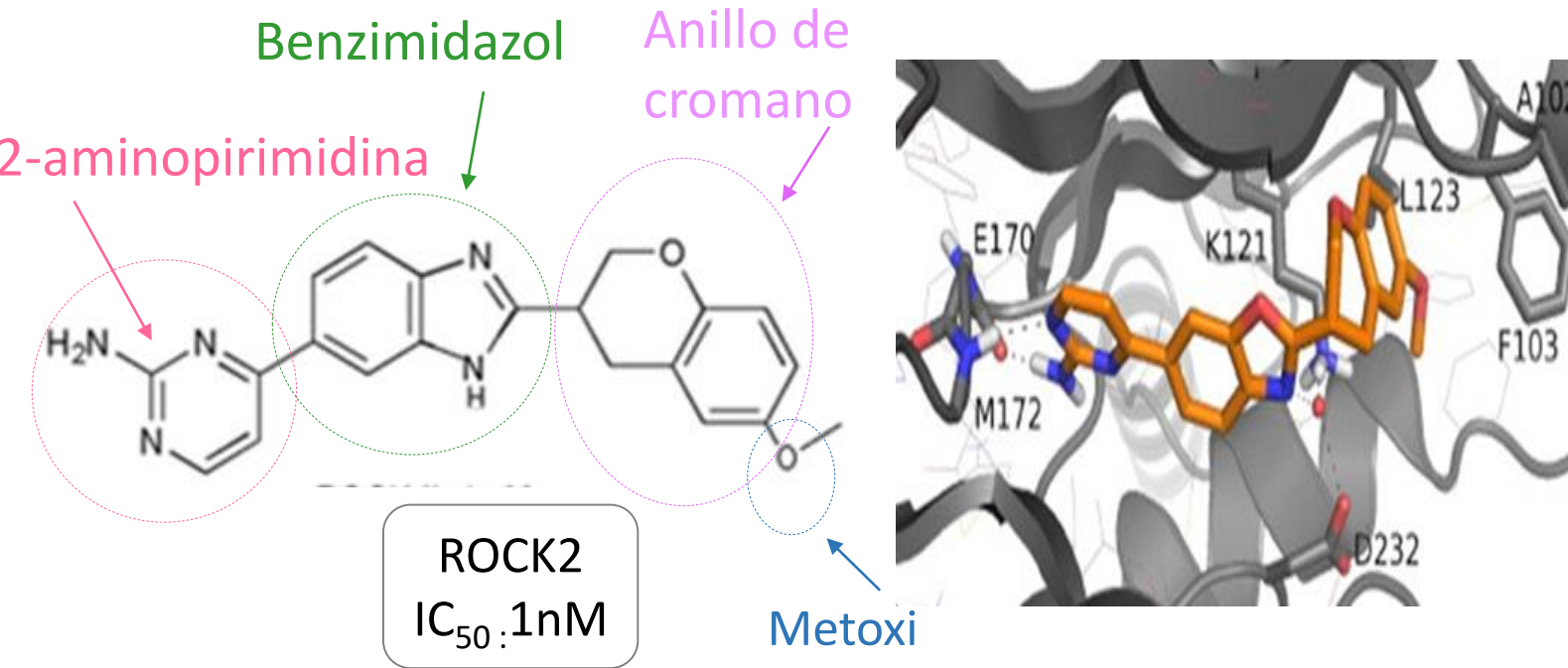
#### Derivados de tetrahydroisoquinolina



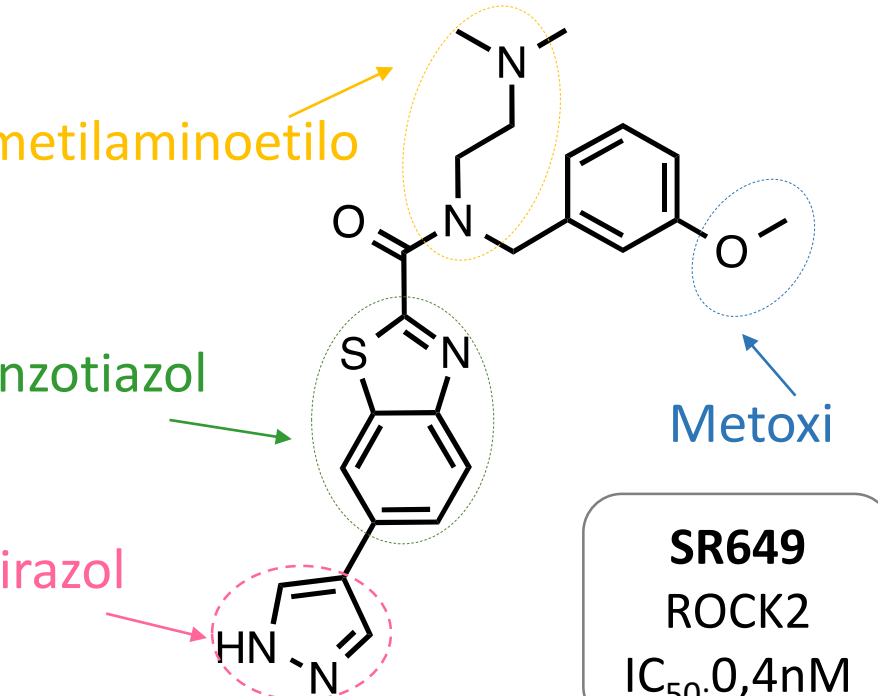
#### Derivados de pirazol



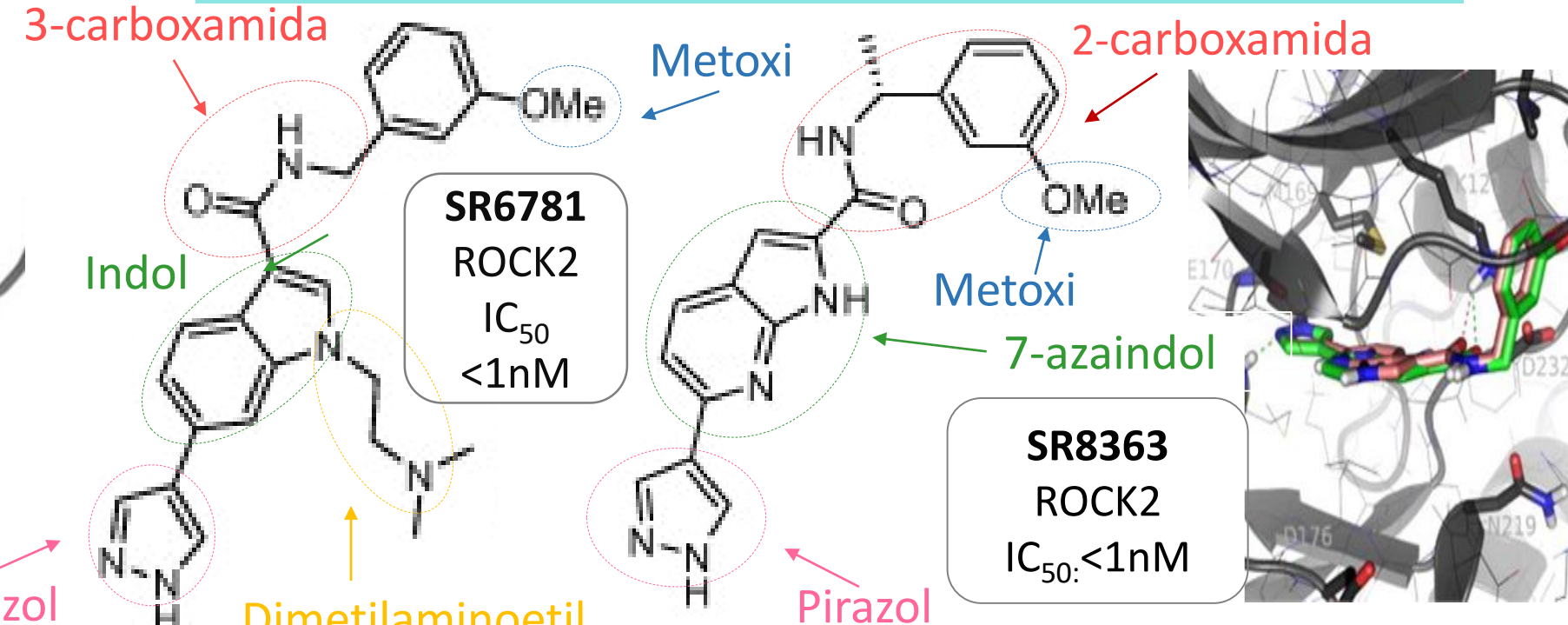
#### Derivados de benzimidazol y benzoxazol



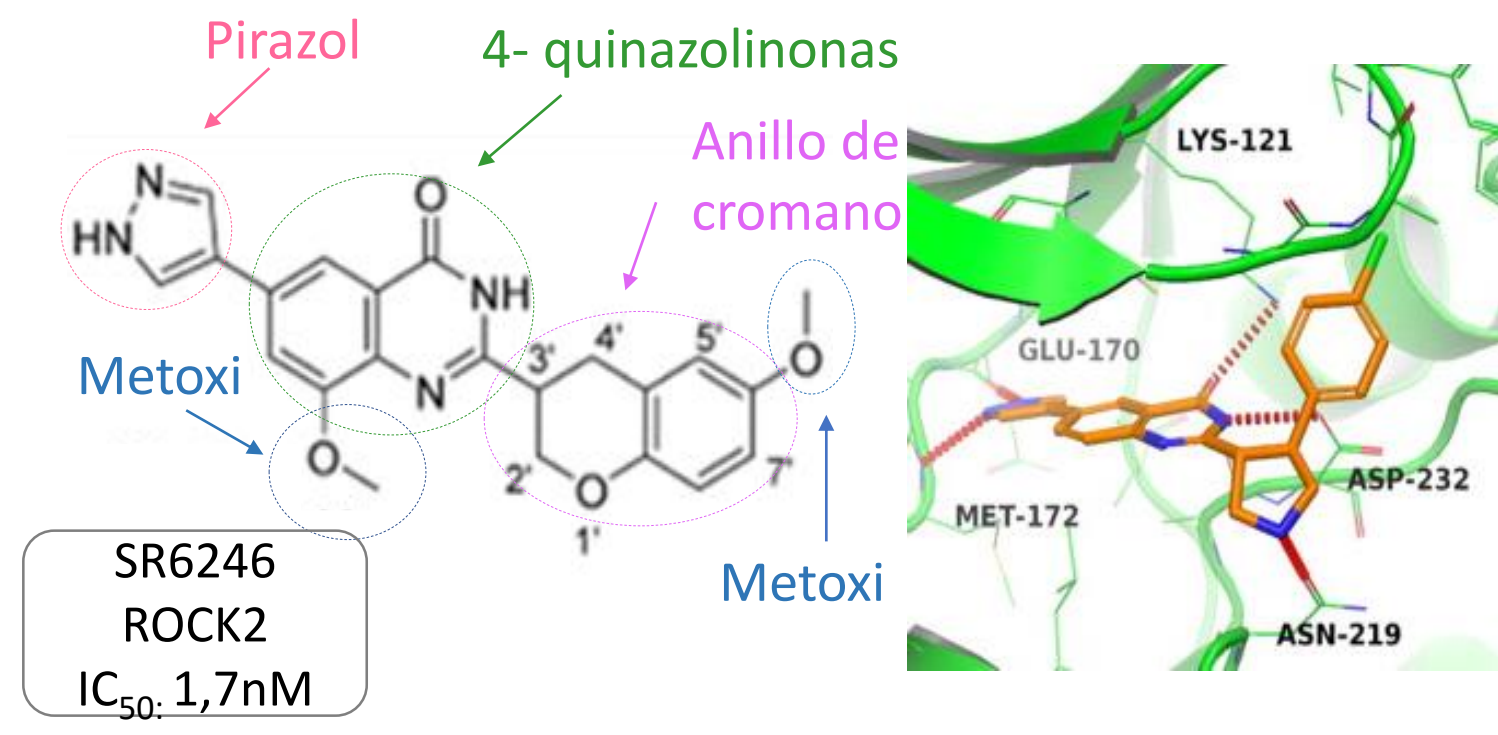
#### Derivados de benzotiazol



#### Derivados de indoles y 7-azaindoles



#### Derivados de 4-quinazolinonas



## CONCLUSIONES

## BIBLIOGRAFÍA

- Se han desarrollado numerosos inhibidores derivados de distintas estructuras, el inconveniente es que la falta de selectividad hacia ROCK2 provoca la inhibición de otras quinasas y con ello la aparición de efectos secundarios. Por ello se utilizan estudios QSAR para optimizar las estructuras de los inhibidores y mejorar así la potencia y selectividad hacia ROCK2. También es muy importante analizar los aminoácidos que conforman el sitio de unión de ATP de ROCK2 para reforzar las interacciones.
- Aunque actualmente no se ha logrado conseguir un inhibidor totalmente eficaz, los estudios realizados en modelos de animales han demostrado que estos compuestos son una terapia prometedora para el tratamiento del Parkinson.

- Koch, J.C., 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;189:1–21.
- Julian, L., Olson, M.F. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): Structure, regulation, and functions. *Small GTPases*. 2014;5(2):e29846.
- Roser, A.E., Tönges, L., Lingor, P. Modulation of microglial activity by Rho-kinase (rock) inhibition as therapeutic strategy in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:1–8
- Feng, Y., LoGrasso, P.V., Defert, O., Li, R. Rho kinase (ROCK) Inhibitors and their therapeutic potential. *J. Med. Chem*. 2016;59(6):2269–2300.
- Shah, S., Savjani, J. A review on ROCK-II inhibitors: From molecular modelling to synthesis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(10):238–2391.