

Disseny i síntesi de nous compostos anti-Alzheimer modificadors de la malaltia

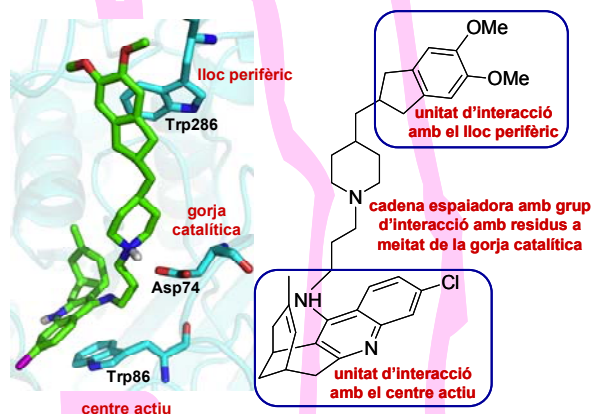
IP	Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra
Doctorands	Carles Galdeano Cantador Elisabet Viayna Gaza Irene Sola Lao Ornella Di Pietro
Becari de col·laboració	Antoni Viayna Gaza



Resum

Els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (AChE) de lloc d'unió dual són compostos capaços d'interaccionar simultàniament amb el centre actiu de l'enzim al fons d'una gorja d'uns 20 Å de longitud i amb un segon lloc d'unió, l'anomenat lloc perifèric, a l'entrada de la gorja. Aquest doble bloqueig resulta molt interessant per al tractament de la malaltia d'Alzheimer (MA), un dels principals problemes socio-sanitaris en països desenvolupats. D'una banda, el bloqueig del centre actiu produeix la inhibició de la hidròlisi del neurotransmissor acetilcolina, la qual cosa permet compensar el dèficit colinèrgic central responsable de la simptomatologia de la MA. D'altra banda, el bloqueig del lloc perifèric permet inhibir l'agregació del pèptid beta-amiloide, el procés que desencadena la cascada neurodegenerativa de la MA i que en bona part està facilitat per una interacció inicial entre el beta-amiloide i el lloc perifèric de l'AChE.

En el nostre grup de recerca estem dissenyant i sintetitzant diferents famílies d'inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual per connexió, a través de cadenes espaiadores de longitud adient, de fragments estructurals amb capacitat d'interacció amb els dos llocs d'unió de l'enzim, com a compostos multipotents amb potencial per alleujar els trastorns cognitius dels pacients amb MA, i més interessant encara, per modificar positivament el curs natural de la malaltia.



42% d'inhibició de l'agregació del beta-amiloide induïda per AChE a 100 µM

29% d'inhibició de l'autoagregació del beta-amiloide a 10 µM

IC₅₀ (BACE-1, involucrat en la formació del beta-amiloide) = 11 µM

IC₅₀ (AChE humana) = 2.61 nM

K_i (AChE humana) = 0.53 nM

IC₅₀ (Butirilcolinesterasa humana) = 349 nM

Permeabilitat barrera hematoencefàlica *in vitro* = CNS+

Estructura, interacció de lloc d'unió dual amb l'AChE humana i perfil farmacològic *in vitro* d'un dels inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual desenvolupats en el nostre grup de recerca

Publicacions seleccionades

- Galdeano, C.; Viayna, E.; Sola, I.; Formosa, X.; Camps, P.; Badia, A.; Clos, M. V.; Relat, J.; Ratia, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Salmona, M.; Minguillón, C.; González-Muñoz, G. C.; Rodríguez-Franco, M. I.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J.; Muñoz-Torrero, D. Huprine-tacrine heterodimers as anti-amyloidogenic compounds of potential interest against Alzheimer's and prion diseases, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 661-669.
- Muñoz-Torrero, D.; Pera, M.; Relat, J.; Ratia, M.; Galdeano, C.; Viayna, E.; Sola, I.; Formosa, X.; Camps, P.; Badia, A.; Clos, M. V. Expanding the multipotent profile of huprine-tacrine heterodimers as disease-modifying anti-Alzheimer agents, *Neurodegener. Dis.* **2012**, in press (DOI: 10.1159/000333225).
- Viayna, E.; Gómez, T.; Galdeano, C.; Ramírez, L.; Ratia, M.; Badia, A.; Clos, M. V.; Verdaguer, E.; Junyent, F.; Camins, A.; Pallàs, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Arce, M. P.; Rodríguez-Franco, M. I.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J.; Camps, P.; Muñoz-Torrero, D., Novel huprine derivatives with inhibitory activity toward beta-amyloid aggregation and formation as disease-modifying anti-Alzheimer drug candidates, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1855–1870.
- Camps, P.; Formosa, X. ; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Ramírez, L.; Gómez, E.; Isambert, N.; Lavilla, R.; Badia, A.; Clos, M. V.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Arce, M. P.; Rodríguez-Franco, M. I.; Huertas, O.; Dafni, T.; Luque, F. J., Pyrano[3,2-c]quinoline-6-chlorotacrine hybrids as a novel family of acetylcholinesterase- and beta-amyloid-directed anti-Alzheimer compounds, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5365–5379.
- Camps, P.; Formosa, X. ; Galdeano, C.; Gómez, T.; Muñoz-Torrero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M.V.; Camins, A.; Pallàs, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J., Novel donepezil-based inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3588–3598.

Contacta amb nosaltres

Adreça: Laboratori de Química Farmacèutica, Facultat de Farmàcia, Av. Diagonal, 643, 08028-Barcelona

Tel.: 934024533

Fax: 934035941

E-mail: dmunoztorrero@ub.edu

Pàgina web del grup:

http://www.ub.edu/farmacoc/ca/farmacoc/recerca/multipotent_antialzheimer_and_chemotherapeutic_compounds/3/

FACULTAT DE
FARMÀCIA