



FÁRMACOS MULTIDIANA CON ESTRUCTURA N-BENCILPIPERIDINA EN LA TERAPIA ANTI-ALZHEIMER

María de Gracia González Martínez-Caro
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

HIPÓTESIS COLINÉRGICA, EL DONEPEZILO

FÁRMACOS MULTIDIANA MTDL

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una neurosis degenerativa caracterizada principalmente por una disfunción cognitiva y una pérdida de memoria. Diferentes revisiones sistemáticas sobre estudios epidemiológicos realizados en Europa han concluido que la prevalencia de la demencia oscila entre el 5-10% entre la población de más de 65 y que existen unos 5 millones de personas enfermas.

- Realizar un análisis sobre las distintas etiologías y tratamientos de la EA centrándose en el fallo colinérgico y en el donepezilo.
- Analizar las nuevas estrategias para el tratamiento de la EA, así como el proceso de investigación, diseño y creación de nuevos MTDL.
- Analizar la composición de algunos MTDL con estructura de bencilpiperidina destinados al tratamiento de la EA que todavía se están probando en ensayos clínicos, pero que constituyen una alternativa prometedora a la terapia.

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la utilización de diversas bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, revistas online y direcciones web oficiales como Google Books y Google Academics.

La acetilcolinesterasa (AChE) se expresa en las neuronas colinérgicas cuya función principal es la rápida ruptura de la ACh durante la neurotransmisión colinérgica.

En la actualidad, sólo cinco fármacos han sido aprobados por la FDA para el uso en la EA. Estos compuestos están principalmente basados en la hipótesis colinérgica y tratan de restablecer la neurotransmisión colinérgica.

Los fármacos multidiana constituyen entidades químicas únicas capaces de modular diferentes dianas simultáneamente. Hasta la fecha, el tratamiento con MTDL para enfermedades neurodegenerativas complejas no se ha realizado.

El donepezilo es un inhibidor reversible no competitivo de la acetilcolinesterasa y es, actualmente, el fármaco más prescrito para el tratamiento de la EA. Es altamente selectivo para la AChE.

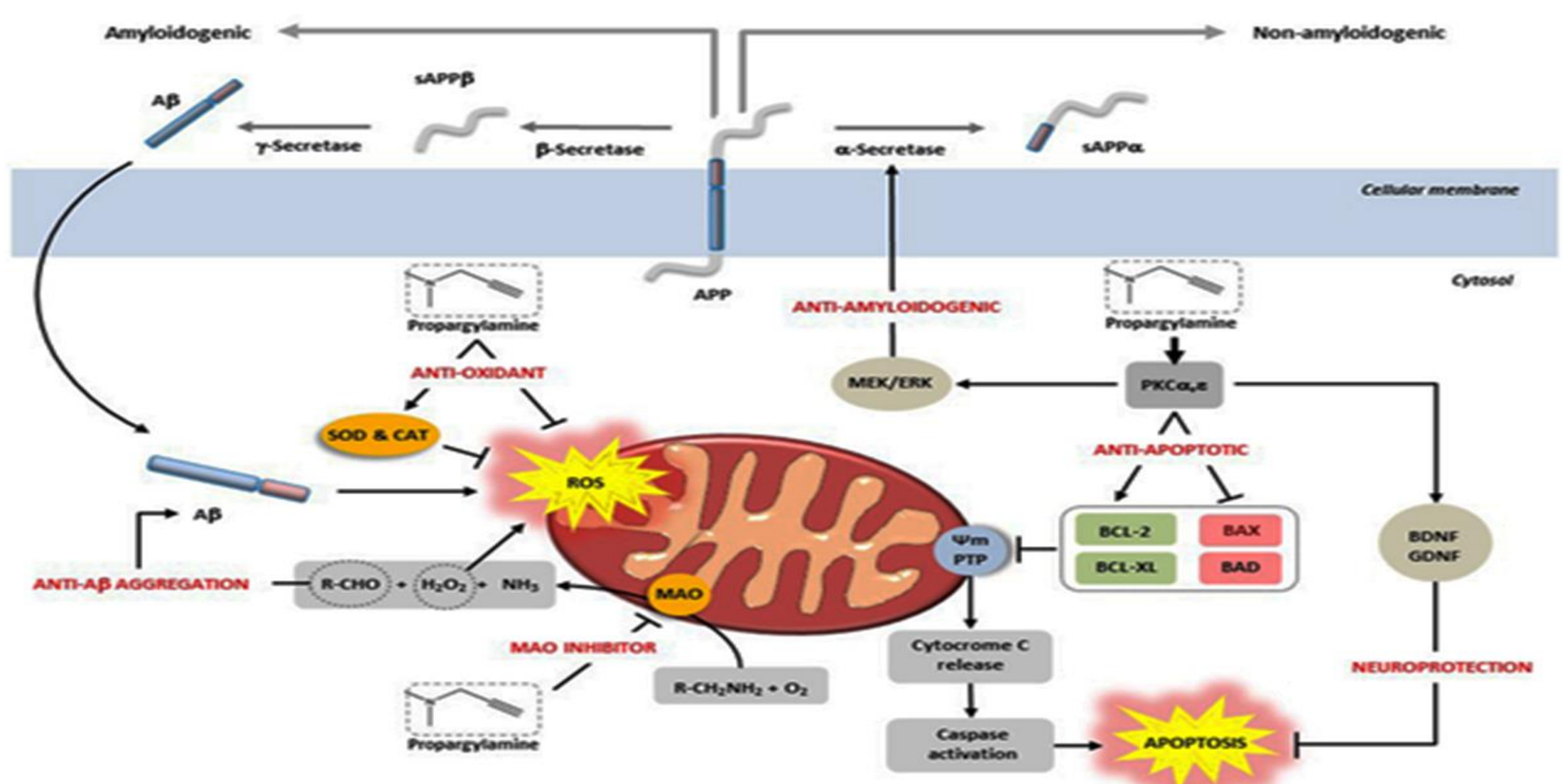
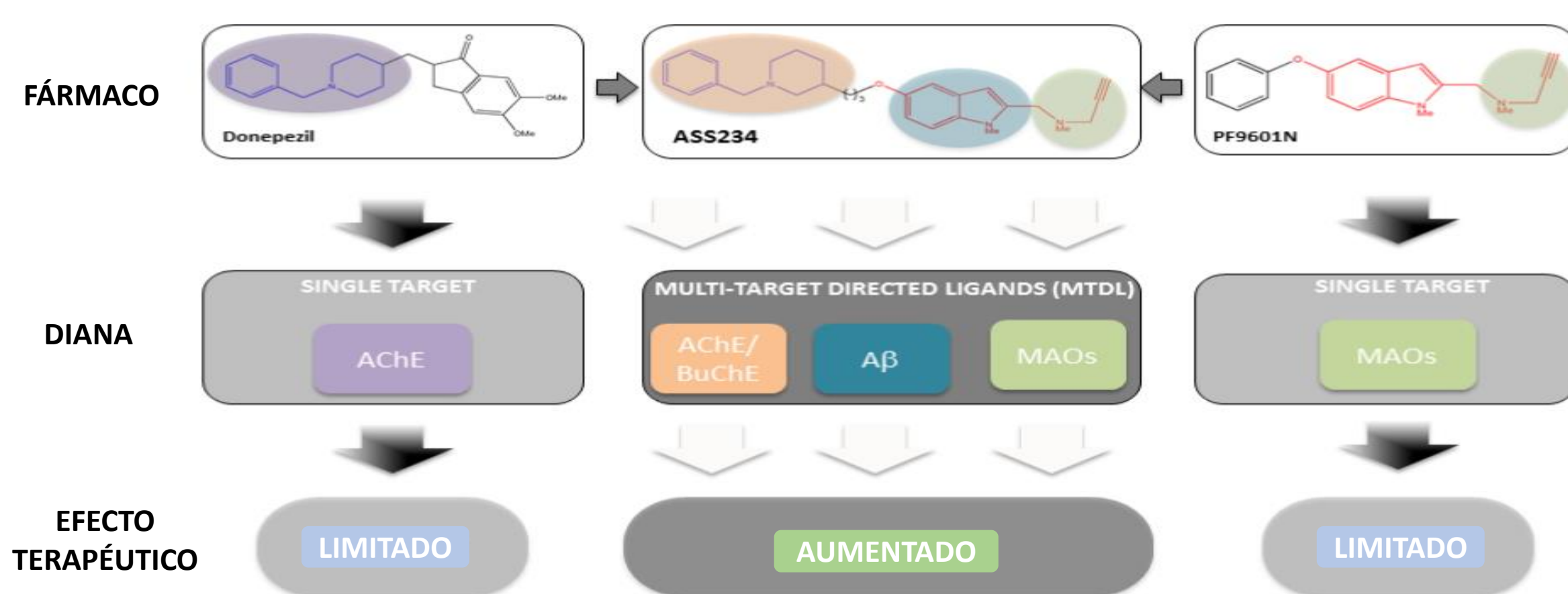
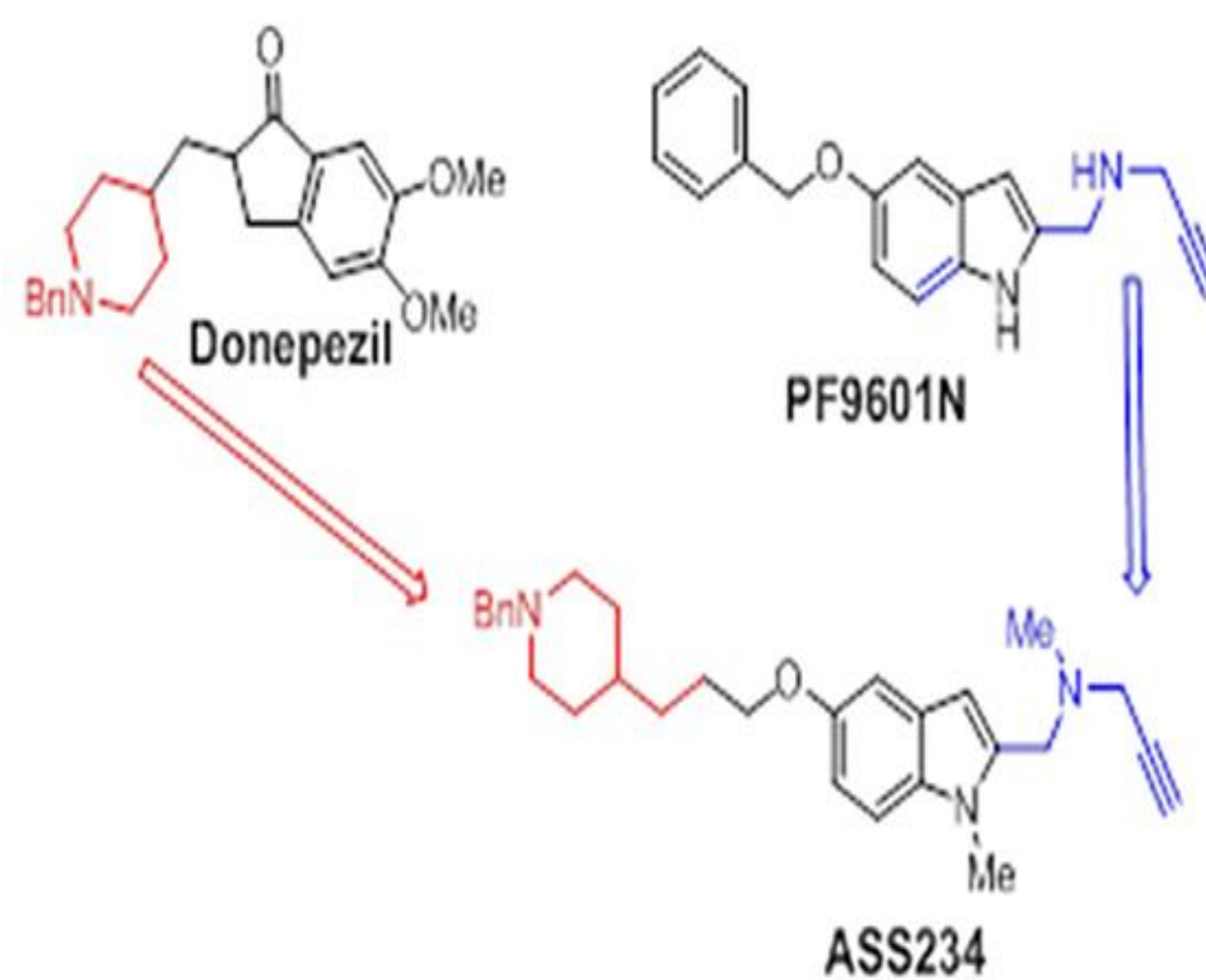


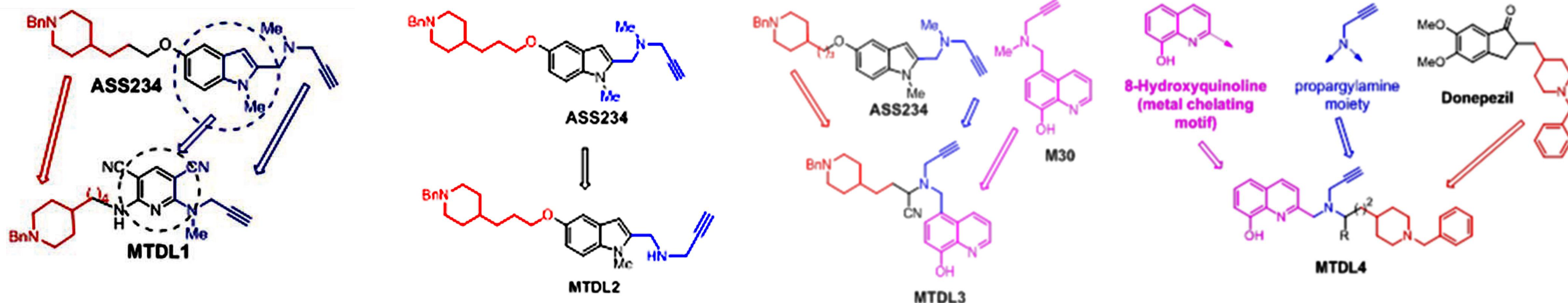
Figura 1: Representación de las distintas dianas sobre las que actúa la molécula ASS234



ASS234: N-BENCILPIPERIDINA + N-PROPARGILAMINA

Características:

- Inhibidores de la AChE y MAO
- Comportamiento antioxidante
- Propiedades anti-beta-agregantes
- Antiinflamatorios
- Propiedades anti-apoptóticas



MTDL-1 es un potente inhibidor de la AChE y un inhibidor moderado de la BuChE con total selectividad hacia la MAO B humana.

MTDL-2 es un inhibidor potente de la MAO A y moderado de la MAO B, AChE y BuChE.

MTDL-3 es un inhibidor irreversible de la MAO y un inhibidor de la colinesterasa. Además, el grupo ciano, que solo está presente en algunos derivados, potencia la unión a dichas enzimas. Estudios han demostrado que tiene menos toxicidad que el donepezilo en las células HepG2.

MTDL-4 tiene un comportamiento similar en cuanto a su inhibición de las enzimas colinesterasas y MAO y puede ser considerada para un screening farmacológico inicial para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

El compuesto **ASS234** es el MTDL base para la creación de nuevos fármacos anti-EA.

MTDL-3 es el que más beneficios potenciales presenta para el tratamiento de la EA, incluyendo el equilibrio en la inhibición de las enzimas MAO y colinesterasas, su potente actividad quelante de metales, propiedades neuroprotectoras y antiapoptóticas, capacidad antioxidante y acción antiinflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

- José Marco-Contelles, Mercedes Unzeta, Irene Bolea, Gerard Esteban, Rona R. Ramsay, Alejandro Romero, Ricard Martínez-Murillo, M. CarmoCarreiras and Lhassane Ismaili. 2016. ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy
- Mercedes Unzeta, Gerard Esteban, Irene Bolea, Wieslawa A. Fogel, Rona R. Ramsay, Moussa B. H. Youdim, Keith F. Tipton and José Marco-Contelles. 2016. Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease