



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**DISEÑO Y SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE COX
EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: M^a Teresa Robles Rodríguez

Tutor: Juan Francisco González Matilla

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Introducción y antecedentes.....	3
1.1.Etiología.....	3
1.2.Cuadro clínico.....	4
1.3. Neuropatología.....	5
1.3.1. Proteina β amiloide.....	5
1.3.2.APP.....	6
1.3.3. Proteina Tau.....	7
1.3.4.ApoE.....	8
1.3.5.Presenilinas.....	8
1.4. Tratamiento.....	9
2. Objetivos.....	10
3. Material y métodos.....	10
4. Resultados y Discusión.....	11
4.1 Neuroinflamación y EA.....	10
4.2 Ciclooxigenasa.....	12
4.2.1. Características estructurales de la Cox 1 y 2.....	12
4.2.2. Mecanismo de acción.....	13
4.3. Inhibidores de la Cox	14
4.3.1. Inhibidores de la Cox como terapia en la EA.....	14
4.3.2.Mecanismo de acción y clasificación.....	14
4.1.1. Entodolac.....	15
5. Conclusión.....	16
6.Bibliografía.....	17

RESUMEN

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que representa entre el 60 y el 70% de los casos de demencia, hoy en día se considera un problema de salud pública con una prevalencia muy elevada². Atendiendo al momento de su aparición se puede clasificar en EA de tipo familiar o esporádico siendo la primera la menos frecuente y relacionada con la presencia de mutaciones mientras que la segunda cubre el 90% de los casos y tan solo se conocen factores de riesgo que contribuyen a su aparición. Las alteraciones más comunes de la EA son las placas amiloides, los ovillos neurofibrilares, la angiopatía amiloidea y el déficit de Acetilcolina³. También se ha puesto en evidencia el papel que juega la neuroinflamación en la EA, en la mediación de los procesos inflamatorios y neurotóxicos producidos por los Astrocitos y la Microglia. Los tratamientos disponibles en la actualidad tan solo son de carácter paliativo, sin posibilidad de cura. Las evidencias de una disminución en la incidencia de la EA³⁰ en pacientes tratados con AINES han hecho introducir estos fármacos para el tratamiento de la EA, como es el caso del Entodolac, un inhibidor selectivo de la Ciclooxygenasa 2³⁵.

1 .INTRODUCCIÓN Y ANTEDECENTES

1.1. Etiología

La enfermedad del Alzheimer (EA) fue descrita en 1907 por el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1907¹ y representa entre el 60 y el 70% de los casos de demencia, entendiéndose ésta como el deterioro de la función cognitiva mas allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal².

Se considera, actualmente un problema de salud pública a nivel mundial, pues 47,5 millones de personas padecen demencia, registrándose cada año 7,7 millones de casos nuevos. Se prevé para 2030 un registro de 75,6 millones de casos llegando en 2050 a cifras de 135.5 millones con un aumento en los países de ingresos de un nivel bajo-medio².

En función del origen, podemos clasificar la EA en dos tipos, atendiendo al momento de su aparición: familiar o EOAD y esporádico o LOAD³. La primera, EOAD (early-onset AD) es el tipo menos frecuente, representa aproximadamente el 10 % de todos los casos de Alzheimer y sigue un patrón hereditario, comienza antes de lo 60 años y se relaciona con mutaciones monogénicas. Estas mutaciones, ocurren principalmente en 3 genes responsables de la expresión de la proteína precursora del amiloide (APP) en el cromosoma 21, la presenilina-1 en el cromosoma 14 y la presenilina-2 en el cromosoma

1. Las mutaciones en PSEN-1 son las causas más comunes de ADAD mientras las mutaciones en PSEN-2 son las menos frecuentes⁴.

La segunda, de tipo esporádico o también conocida como LOAD (late-onset AD), es la forma más frecuente de la enfermedad, representando el 90 % de los casos. Su inicio es más tardío que en el caso anterior, entorno a los 65 años y su etiología se desconoce aun, no se distingue ningún patrón hereditario evidente⁵ pero se han determinado algunos factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de la enfermedad.

Entre estos factores de riesgo se encuentra la edad, el sexo siendo más común en mujeres, altos niveles de estrés oxidativo, infarto, hipertensión, diabetes, depresión, infecciones, tumores, deficiencias vitamínicas, exposición a químicos, traumatismos cráneo-encefálicos. Otros factores de riesgo incluyen la presencia de ciertos polimorfismos genéticos como la isoforma de la apolipoproteína E4, α 2-macroglobulina, variante K de la butiril-colinesterasa, así como mutaciones en el genoma mitocondrial relacionadas con susceptibilidad a estrés oxidativo. Estos factores mencionados no implican en sí mismos el inicio del proceso degenerativo, tan solo predisponen a la aparición de la enfermedad⁵.

1.2. Cuadro clínico

El cuadro clínico de la EA se caracteriza por síntomas precoces que suelen pasar inadvertidos: desinterés laboral, olvidos poco relevantes de acontecimientos cotidianos y descuidos en las tareas rutinarias. El enfermo no suele ser consciente de la pérdida gradual de sus habilidades cognitivas. En el comienzo de la enfermedad el paciente se vuelve más apático y desinteresado y suelen ser sus familiares o personas de su círculo cotidiano los que notan los cambios de personalidad y de comportamiento. Frecuentemente los síntomas y signos de la EA han comenzado meses, e incluso años, antes que el paciente sea evaluado por un profesional.

Las manifestaciones más comunes de la enfermedad son las alteraciones de la memoria, agnosias, alteraciones del funcionamiento ejecutivo, apraxia, afasias, deterioro capacidad de la orientación espacial, alteraciones de la conducta, pudiendo aparecer en las últimas etapas mioclonos, dificultad en la deglución, síntomas parkinsonianos, inestabilidad e incontinencia de esfínteres⁵.

1.3. Neuropatología

La EA se caracteriza por ser un proceso neurodegenerativo que cursa con anomalías que afectan a regiones cerebrales específicas: neocórtex, área entorrinal, hipocampo, núcleos

amigdalinos, núcleo basal de Meynert, tálamo anterior y núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico (locus coeruleus y complejo del rafe)³. En los primeros estadios, se ven afectadas las neuronas colinérgicas del hipocampo, mas adelante, las neuronas piramidales de la corteza cerebral, afectando a los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos en estadios posteriores.

Las alteraciones neuropatológicas propias de la enfermedad están determinadas por ciertas lesiones moleculares, entre las cuales se encuentra la degeneración neurofibrilar, las placas β -amiloides, ovillos neurofibrilares hiperfosforilados (NFT), la angiopatía amiloidea, la degeneración granulovacuolar, disminución de la concentración de acetilcolina debido a la degeneración del núcleo basal de Meyert, estrés oxidativo, neuroinflamación, gliosis, pérdida neuronal, entre otras³.

1.3.1. Proteína β amiloide

El término amiloide refiere a un conjunto de péptidos, sin relación entre sí, procedentes, generalmente de una proteína precursora, que en determinadas condiciones patológicas se va agregando para finalmente formar agregados insolubles de 7 a 9 μ m de ancho⁶. Esta proteína β amiloide (β A) se secreta en el espacio extracelular donde interacciona con otras proteínas y adopta una configuración plisada insoluble, depositándose fuera de las neuronas y formando una placa amiloide. Esto es debido al acúmulo de péptido β A con el que cursa la patología, tanto en el interior de las placas amiloides como en el parénquima extracelular, junto con la formación de ovillos dentro de las neuronas, procedentes de una fosforilación anormal de los microtúbulos asociados a la proteína tau⁷⁸.

Estas lesiones, denominadas placas amiloides, son depósitos de péptidos β amiloides rodeados de axones y dendritas distróficas, así como de astrocitos y microglia activada. Las placas se localizan principalmente en regiones límbicas (hipocampo y amígdala) y también en regiones corticales y subcorticales. También pueden situarse alrededor de los vasos sanguíneos afectando a su funcionalidad, lo que se conoce como angiopatía amiloidea⁹.

1.3.2. APP

La proteína β A anteriormente mencionada es el resultado de un procesamiento proteolítico de la proteína precursora β A (APP) por la intervención de las enzimas β y α secretasa. Hay dos vías de procesamiento de esta proteína, lo que determina la

formación del péptido β A que dará lugar a las placas amiloides desencadenando así en la enfermedad (Figura 1).

En la vía no amiloidógena, la escisión se produce por la α -secretasa en el aminoácido 687, y por la γ -secretasa obteniéndose 3 fragmentos: un fragmento extracelular de gran tamaño, de carácter soluble y de fácil eliminación por el organismo (sAPP α), un fragmento transmembrana de 83 aminoácidos que tiene una vida media de 4 horas que terminará siendo internalizado por endosomas para finalmente ser degradado y el AICD (APP intracelular domain)³.

Por el contrario, en la EA tiene lugar la vía amiloidógena, actuando en primer lugar la β -secretasa, la cual escinde la APP en el aminoácido 671 dando lugar a un fragmento de dominio extracelular (sAPPB) y a continuación es la γ -secretasa la que procesa el fragmento de APP restante dando lugar al AICD (APP intracelular domain). La γ -secretasa puede actuar sobre tres aminoácidos: 712, 714 o 715, de manera que pueden resultar péptidos de distinto tamaño como el β A-40, β A-42 o β A-43. De estos tres péptidos mencionados, es el β A-42 el que tiene carácter insoluble con mayor tendencia a depositarse y agregarse formando las placas amiloides en el parénquima cerebral. El resultado de esta vía es el daño neuronal que desencadenara la EA¹⁰.

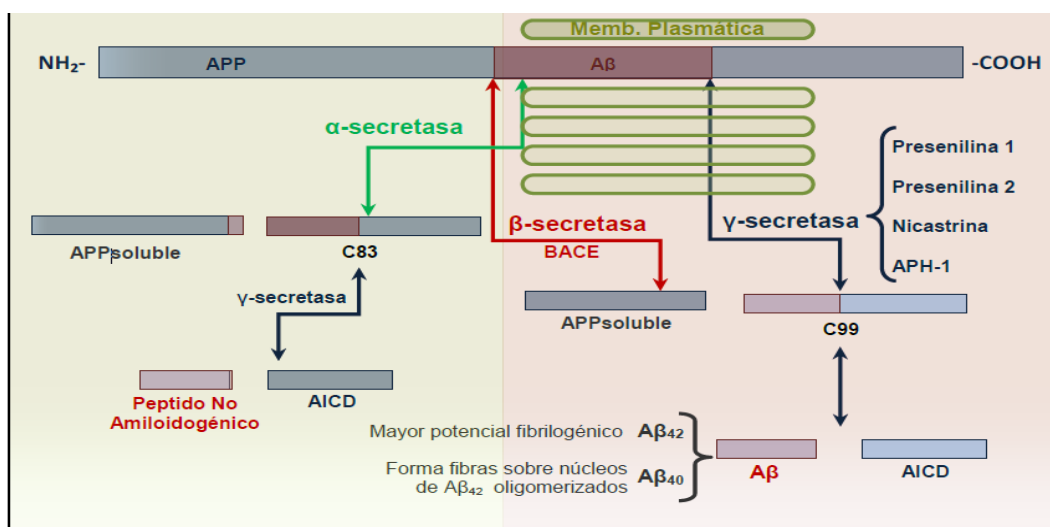


Figura 1: procesamiento del APP en la vía amiloidógena y no amiloidógena.

Además de la formación de placas amiloides, como consecuencia del acúmulo del péptido β A, la presencia del mismo aumenta la actividad de la enzima Acetilcolinesterasa (Achasa), lo que da lugar a un aumento de la hidrólisis del neurotransmisor Acetilcolina (Ach) y un déficit del mismo¹¹. La Ach es un neurotransmisor con un papel muy importante en los procesos cognitivos, en pacientes

con Alzheimer se aprecia una disminución del neurotransmisor con la hipofunción del sistema colinérgico, viéndose cada vez más agravado con el transcurso de la enfermedad. Al mismo tiempo, el glutamato, un neurotransmisor excitatorio se ve aumentado en la enfermedad, lo que produce un daño tóxico a nivel cerebral.

La localización cromosómica del gen de la APP, ha sido determinada por diversos estudios en la región intermedia del brazo largo del cromosoma 21¹². Su determinación, permitió relacionar el hecho de que los pacientes con Síndrome de Down terminasen desarrollando EA de forma inevitable a la edad de 50 años, lo que supone unos 10 años antes del inicio normal de la EA de tipo ADAD. El Síndrome de Down se debe a una trisomía del cromosoma 21, donde se localiza el gen de la APP, esto supone un aumento de la dosis génica con el consecuente aumento de los metabolitos de la APP resultantes, característico de sujetos con síndrome de Down. Todo ello da lugar a una serie de cambios neuropatológicos que son los determinantes para la aparición de la EA en el síndrome de Down^{13 14}. Más tarde, entorno a los años 90 fueron descubiertas las primeras mutaciones en este mismo gen, relacionadas con la EA familiar¹⁵.

1.3.3. Proteína Tau

Tau es una proteína codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Tiene un peso molecular de 50 a 60 kDa. Actúa como estabilizadora de los microtúbulos, en condiciones fisiológicas promueve el ensamblaje de la de la tubulina a los microtúbulos¹⁶.

Esta proteína es susceptible de ser fosforilada por algunas quinasas, cuando esto sucede y sufre fosforilaciones en diversos puntos de su estructura que le lleva a una pérdida de la capacidad para unirse a los microtúbulos, quedando estos desestabilizados e imposibilitados para realizar su función de transporte de proteínas a lo largo del axón hasta la terminación nerviosa (Figura 2). De esta forma, queda comprometido el transporte axonal y alterada la morfología de las terminaciones neuríticas, desencadenando en la muerte neuronal. Esto es lo que sucede en la EA, donde la enzima Glicógeno sintasa quinasa-3B (GSK-3B), entre otras quinasas, lleva a cabo la hiperfosforilación de Tau, lo que desencadena en la pérdida de la afinidad por los microtúbulos y la separación de ellos, tal y como se ha dicho anteriormente, dando lugar a precipitados insolubles, de difícil degradación que quedan almacenados, dando lugar a los ovillos neurofibrilares (NFTs)¹⁷. Las localizaciones más comunes para los NFT son las neuritas distróficas, compartimento axonal de neuronas sanas, en denteritas tras la desfosforilación y en células gliales.

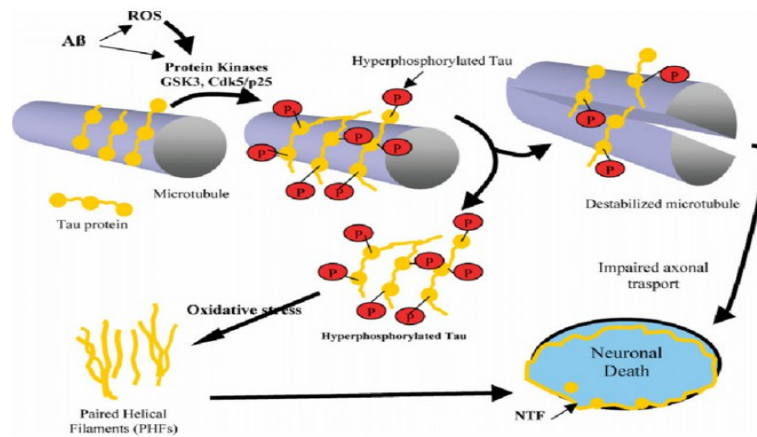


Figura 2: Hiperfosforilación de Tau, desestabilización de los microtúbulos y formación de los NFTs.

Es importante remarcar que estos complejos de fosforilación no son exclusivos de la EA⁶. También pueden encontrarse en la parálisis supranuclear, demencia pugilística, enfermedad de Pick, parkinsonismo postencefálico, demencia frontotemporal (Hardy and Orr, 2006)³.

1.3.4. ApoE

La ApolipoproteínaE (ApoE) es una glicoproteína expresada en varios tipos celulares teniendo niveles de expresión más altos en hígado y cerebro, donde predominan en astrositos y microglia. El gen encargado de su codificación se localiza en el cromosoma 19 y se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la EA de tipo LOAD. Este gen presenta distintos polimorfismos, siendo los más comunes: ApoE2 (cys112, cys158), apoE3 (cys112, arg158), y apoE4 (arg112, arg158)^{5 18}. La isoforma $\epsilon 4$ está involucrada en la neuropatología de la enfermedad al estimular la producción y acúmulo de βA , hiperfosforilación de la proteína tau, neuroplasticidad e inflamación. Tras numerosos estudios, se ha comprobado como los portadores de este alelo tienen mayor proporción de depósitos βA , en comparación con los no portadores¹⁹.

1.3.5. Presenilinas

Las presenilinas constituyen el componente catalítico del complejo γ -secretasa, encargado de la producción del péptido βA . En mamíferos encontramos dos proteínas homólogas: PSEN1 y PSEN2 cuyas mutaciones están relacionadas con la EA familiar, siendo el factor crítico la alteración de la relación $A\beta 42/A\beta 40$. Estas mutaciones modifican la interacción con APP produciendo fragmentos de βA más largos más propensos a la agregación²⁰.

1.4. Tratamiento

A la hora de afrontar los distintos tratamientos para la EA, hay que tener en cuenta la presencia de la Barrera Hematoencefálica (BHE), una estructura que rodea al cerebro y restringe el paso de tóxicos y sustancias dañinas para el SNC, de la sangre al tejido cerebral lo que a su vez supone un obstáculo para el acceso de fármacos al tejido nervioso. Se compone de células endoteliales especializadas, la membrana basal capilar y terminales sinápticos de astrositos y pericitos. Además en la BHE se encuentra la glicoproteína P, encargada del transporte del péptido β A desde el tejido cerebral a la sangre, en la EA este proceso se ve afectado lo que contribuye a un acúmulo del péptido β A a nivel cerebral²¹.

Los tratamientos disponibles hasta el momento, tan solo son paliativos sin capacidad de evitar el desarrollo o retraso de la enfermedad. También hay que tener en cuenta que es una enfermedad llamada “multitarget” (multidiana), de forma que dirigir la terapia a una única diana impide lograr los resultados deseados. Los fármacos disponibles para el tratamiento de la EA son los siguientes:

-Inhibidores de la Acetilcolinesterasa: La AChasa es la enzima encargada de hidrolizar la ACh, con la administración de inhibidores de la misma se consigue mantener por más tiempo la ACh y que esta actúe en sus receptores. Son los fármacos mas efectivos hasta el momento, se emplean en los primeros estadios de la enfermedad. Entre ellos se encuentran Tacrina (Cognex®), Donepezilo (Aricept®), Rivastigmina (Exelon®), Galantamina (Reminyl®), Huperzine (Hup A®).

-Antagonistas del receptor de N-metil-D-Aspartato (NMDA): En la EA el péptido $A\beta$ desencadena un flujo de iones de Ca hacia el interior de las neuronas, lo que activa los receptores NMDA dando lugar a la activación de una cascada de citotoxicidad oxidativa y apoptosis. Estos fármacos se emplean con el fin de solventar la hiperfunción glutamérgica y evitar así los efectos tóxicos del glutamato. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra la Memantina, un antagonista no competitivo (Akatinol®, Auxura®, Ebixa/Abixa®, Memox® y Namenda®) y una forma farmacéutica que combina un antagonista NMDA con el Donepezilo (Namzaric®).

-Inhibidores de la GSK3: La Glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una quinasa, que junto con otras muchas se encarga de la fosforilación de la proteína tau. Este tratamiento se basa en evitar la hiperfosforilación de la proteína tau y la consiguiente neurodegeneración neuronal¹⁷. Un ejemplo de estos fármacos es el Tideglusib.

Para mejorar la calidad de vida de los pacientes, también se pueden incorporar en el tratamiento antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (iSRS), neuroprotectores como Inhibidores de la Monoamino Oxidasa B (iMAOB), ansiolíticos o antipsicóticos.

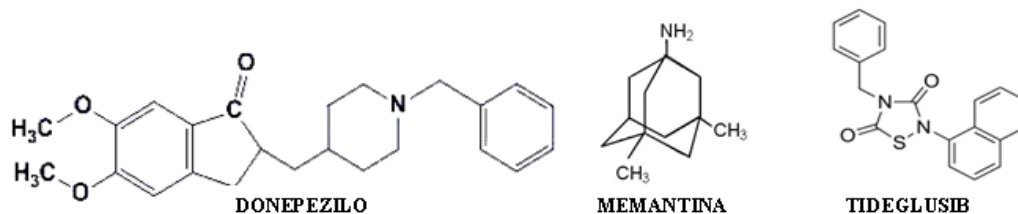


Figura 3: Estructura de algunos fármacos para el tratamiento de la EA

2. OBJETIVOS

1. Conocer la etiología de la EA, sus tipos así como las mutaciones y factores de riesgo que contribuyen a su aparición
2. Conocer el papel de la neuroinflamación en la EA
3. Revisión de los distintos tratamientos actuales de la EA
4. Revisión de la eficacia de los inhibidores de la Cox como tratamiento en la EA

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en la base de datos PUBmed-NCBI, scholar.google.es, Elsevier, Scielo y tesis ucm con las palabras clave “Alzheimer Disease”, “Neuroinflamación”, “Ciclooxigenasa”. Además se ha revisado revistas y artículos científicos, también se han revisado las fichas técnicas en la AEMPS de los principios activos mencionados en el trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Neuroinflamación y EA

En la EA tiene lugar un proceso inflamatorio, lo que implica la activación a nivel del SNC del sistema inmune innato. Cualquier proceso inflamatorio tiene como fin la protección del organismo frente a una agresión, pero una respuesta inflamatoria en exceso puede jugar el papel contrario y resultar dañina para el organismo, como ocurre en la EA, donde contribuye a la disfunción y muerte neuronal¹.

Dentro del SNC se encuentran las células gliales, encargadas de mantener un ambiente óptimo para las células neuronales. Estas células están constituidas principalmente por astrocitos y microglia, ambos con capacidad de llevar a cabo una respuesta inflamatoria con la consecuente producción de factores inflamatorios como citoquinas, prostanoïdes, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de la ciclooxigenasa (COX)^{1 23}.

La Microglia representa entre un 5 y un 10% de las células del SNC. Tiene capacidad de liberar sustancias potencialmente citotóxicas como citoquinas, NO, derivados del ácido araquidónico proteasas, intermediarios reactivos de oxígeno y aminoácidos excitatorios. Esta liberación de moléculas citotóxicas y proinflamatorias se produce por la interacción de la microglia con los polímeros Tau y con el péptido β A, lo que implica su activación. Por ello se le involucra en la muerte neuronal y en el déficit cognitivo propio de la EA²⁴.

Los astrocitos representan el 35% de las células del SNC. Entre sus funciones se encuentra la de eliminación de desechos del LCR, regulación de los neurotransmisores y el mantenimiento del potencial redox. Al igual que ocurre con la microglia, que la interacción con el péptido β A resultaba con la liberación de moléculas proinflamatorias, los astrocitos activan el factor transcripcional Kappa B (NF-kB) y llevan a cabo una regulación positiva del TNF- α , IL-1 β y COX-2. A su vez la liberación de estos factores proinflamatorios contribuye a la expresión de secretasas, lo que potencia la conversión de APP en β A²⁴. De forma paralela, los astrocitos activados también expresan BACE, enzima responsable de la generación del péptido β A, por lo que todos estos procesos se traducen en una mayor formación y acumulación del péptido β A²⁵.

4.2. Ciclooxigenasa

La prostaglandina H2 sintasa (PGHS), también denominada Ciclooxigenasa (Cox) es la enzima que cataliza la primera etapa de la biosíntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos²⁶.

Existen 5 isoformas diferentes de la enzima: Cox1, Cox 2, Cox3, Cox 4 y Cox5 siendo las más relevantes fisiológicamente las dos primeras.

La Cox 1 o también denominada isoforma constitutiva se encuentra en prácticamente la totalidad de los tejidos, encontrando concentraciones más altas en riñón, tracto

endotelial, células endoteliales y plaquetas, dentro de la célula se localiza en el Retículo Endoplásmico. Esta isoforma se encarga de la producción de prostaglandinas que participan en procesos fisiológicos como protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria y la migración de neutrófilos.

La Cox 2 es denominada también como la isoforma inducible, ya que a pesar de estar presente de forma constitutiva en el SNC y riñón su presencia en el resto de tejidos esta inducida por un proceso inflamatorio. A nivel celular esta isoforma se localiza en la envoltura nuclear ²⁶.

4.2.1. Características estructurales de la Cox 1 y 2.

Tanto la isoforma 1 como la 2 se encuentran ancladas a la membrana, su estructura primaria consta de 600 aa que se divide en 3 dominios: un primer dominio de tipo EGF o dominio de dimerización que permite la formación de puentes disulfuro, puentes salinos e interacciones hidrofóbicas. El dominio de unión a membrana (dominio MBD) con cuatro hélices que permiten el anclaje a la cara luminal de la bicapa lipídica y a su vez rodea la entrada al sitio catalítico de la enzima. Por último, el dominio catalítico que consta de dos sitios activos uno con actividad peroxidada y otro ciclooxigenasa, este último es un canal hidrofóbico donde se lleva a cabo la primera etapa de la síntesis.

A pesar de las similitudes entre las dos isoformas, la forma de interactuar con el grupo carboxilo del Ácido Araquidónico (AA) difiere en ambas. En la Cox 1 son la Arg120 y la Tyr355 los encargados de reconocer e interactuar con el AA mientras que en la Cox 2 con la Arg513 y la His90. Otra diferencia entre ambas isoformas es la sustitución de la Ile523 en Cox 1 por una valina en Cox 2, esta sustitución es la causante de la diferencia de tamaño del sitio activo, quedando en la Cox 2 mayor apertura (Figura 4)²⁷.

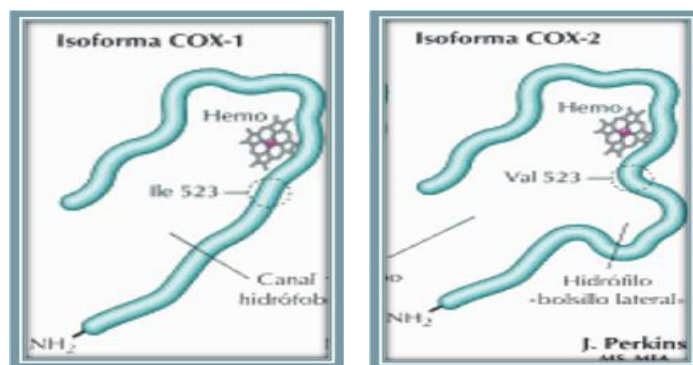


Figura 4: Diferencia estructural ambas isoformas de la Cox

4.2.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la Cox reside en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Las prostaglandinas resultantes de la actuación de la Cox proceden de ácidos grasos de 20 átomos de Carbono (eicosanoides), en lo mamíferos el precursor mayoritario es el AA. El AA se encuentra esterificado en los fosfolípidos de las membranas celulares y es la Fosfolipasa A2 la encargada de hidrolizar los enlaces éster y liberar así el AA (Figura 5). Una vez liberado el AA tiene lugar la reacción llevada a cabo por la Cox que comprende dos etapas. Primero tiene lugar la ciclación del AA que da lugar a la formación del endoperóxido PGG₂, para esta etapa se requiere el aporte de dos moléculas de Oxígeno. A continuación la reacción continúa con la reducción del hidroperóxido de carbono en la posición 15 que da lugar a la formación de la prostaglandina PGH₂, precursora del resto de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Según tenga lugar la actuación de la prostaciclina sintetasa o la tromboxano sintetasa se obtiene la prostaciclina (PGI₂) o el tromboxano A₂ (TXA₂) respectivamente^{28 29}.



Figura 5: Cascada del AA y síntesis de las distintas prostaglandinas.

4.3. Inhibidores de la Cox

4.3.1. Inhibidores de la Cox como terapia en la EA

Diversas observaciones epidemiológicas en pacientes con artritis u otras patologías que requieren tratamiento con AINEs han encontrado una menor incidencia de EA en estos sujetos^{7 30}. Estas observaciones han abierto un nuevo frente de tratamiento para la EA, poniendo de manifiesto la relación entre la Cox y la EA.

Estudios realizados en ratones transgénicos APP han puesto de manifiesto como el tratamiento con AINEs durante 6 meses es capaz de reducir el número de placas amiloides, la activación de la microglia alrededor de las placas, y la acumulación del

péptido β A. En estos ratones APP transgénicos, otros estudios han indicado como los AINEs son capaces de activar el PPAR γ disminuyendo el procesamiento amiloidogénico de APP al deprimir la actividad de BACE. Numerosos estudios in vitro han demostrado también la capacidad de los AINEs para disminuir la actividad de NF- κ B y la consecuente disminución de la abundancia de β A⁷.

En base a estos estudios se plantea la existencia de otras dianas para los AINEs además de la vía clásica de actuación sobre la Cox 1 y Cox 2, existiendo evidencias de que los resultados observados son independientes de Cox 1 y Cox 2, pudiendo actuar sobre el complejo γ -secretasa y las presenilinas³¹.

4.3.2. Mecanismo de acción y clasificación

El mecanismo de acción de los inhibidores de la Cox se basa en la inhibición reversible o irreversible (como es el caso del Ácido acetilsalicílico) de la enzima mediante la interacción con la Cox imitando a la que protagonizaría el AA con la misma. Las acciones farmacológicas de estos fármacos son: antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetario³².

La selectividad de los inhibidores frente a la Cox es la responsable de los efectos colaterales de estos fármacos, de forma que los inhibidores de Cox 2 carecen de los efectos gastrointestinales y renales derivados de la inhibición de Cox 1. A nivel intestinal se debe a que una inhibición de la Cox 1 inhibe la síntesis de la PGE-2 que tiene un papel fisiológico en la mucosa gástrica. A nivel renal, la inhibición de la PGE-2 se pierde el papel fisiológico que lleva a cabo en la autorregulación del flujo sanguíneo pudiendo ocasionar hipertensión arterial, oliguria, insuficiencia renal aguda, hiponatremia, edema, nefritis intersticial, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Para evitar estos efectos no deseados, la tendencia actual es la de la síntesis de inhibidores de Cox 2^{33 34}.

Clasificación de los AINEs:

- Salicilatos: AAS, diflunidal, salicilato sódico
- Paraaminofenoles: Paracetamol, Proparacetamol y Fenazopiridina
- Pirazolonas: Metamizol, Propifenazona, Fenilbutazona
- Ácidos propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno
- Ácidos acéticos: Indometacina, Sulindaco, Diclofenaco, Ketorolaco, Aceclofenaco, Etodolaco

-Ácidos antranílicos: Ac. Mefenámico, Ac. Meclofenámico

-Oxicams: Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam

-COXIBs: Rofecoxib, Celecoxib.

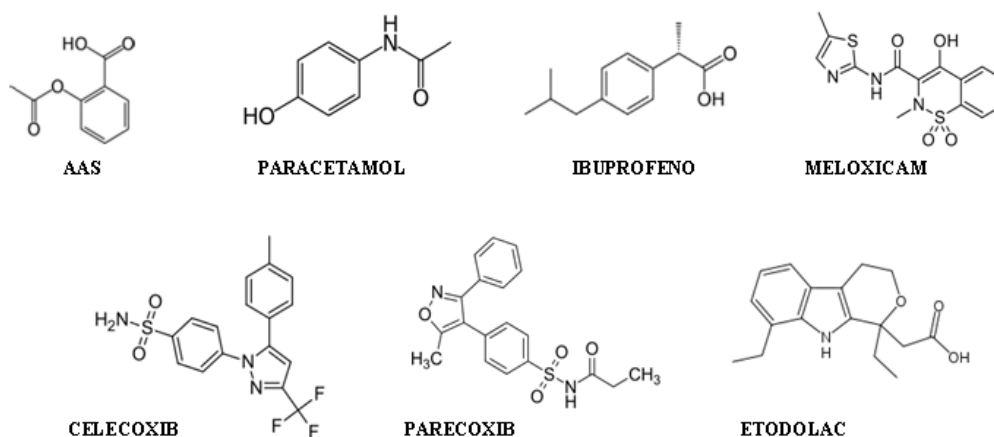


Figura 5: Estructura de algunos AINES

4.3.3. Etodolac

El Etodolac o ácido (\pm)1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol-1-acético pertenece al grupo de los AINES selectivo de la Cox 2³⁵.

La forma farmacéutica de administración son cápsulas o comprimidos via oral que contiene una mezcla racémica de los enantiómeros +S y -R, su biodisponibilidad en el organismo del 80%³⁵.

Se trata de un compuesto cristalino, blanco, insoluble en agua pero soluble en alcohol, cloroformo, sulfóxido de metilo y propilen glicol³⁵. Tiene un PM de 283,335400, un Punto de fusión de 145-148°C, un pKa de 4,66 y un coeficiente de reparto octanol:agua de 11,4 a pH=7,4 a Temperatura ambiente se encuentra en estado sólido.

A continuación, a modo de ejemplo se desarrolla la síntesis de Etodolac (Figura 6):

En primer lugar se sintetiza la z-etilfenilhidralazina a partir de la reacción de la z-etilanilina con NaNO₂ en medio ácido y SnCl₂. A continuación la z-etilfenilhidralazina reacciona con 2,3-dihidropirano obteniendo así el 7-etilriptofol.

El 7-etiltryptofol por reacción con el 3-metoxi-2-pentenoato de metilo da lugar al ester precursor del Etodolac, al tratarlo con KOH tiene lugar una desmetilación obteniéndose así el ácido (\pm)1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol-1-acético (Etodolac).

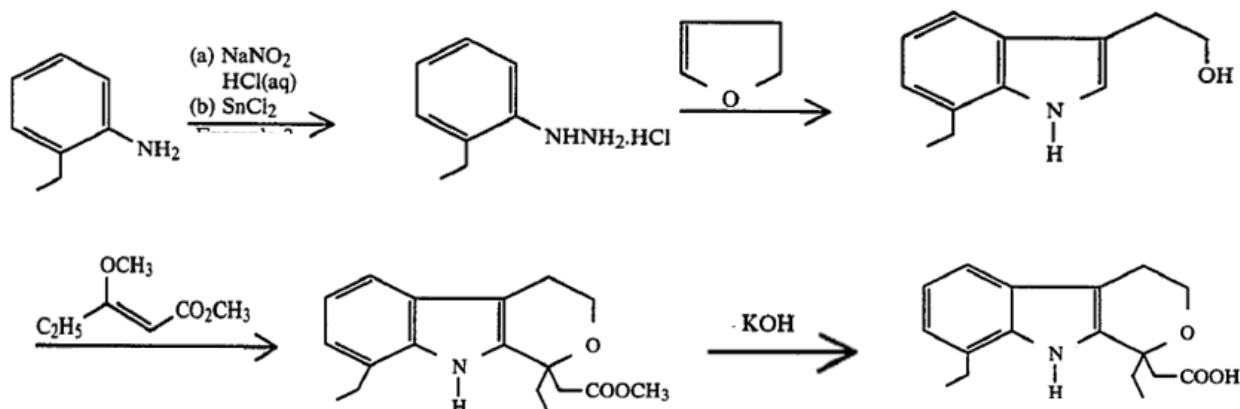


Figura 6: Síntesis del Etodolac

5. CONCLUSIÓN

1. La EA es una enfermedad neurodegenerativa de elevada prevalencia a nivel mundial, atendiendo a su etiología se puede diferenciar dos tipos. La EA familiar o EOAD, es el menos frecuente, con inicio antes de los 60 años, se relaciona con mutaciones localizadas principalmente en 3 genes, implicados en la expresión de APP, PSEN-1 y PSEN-2. Y la EA de tipo esporádico o LOAD, representa el 90% de los casos de EA, su inicio es más tardío que la anterior y tan solo se conocen algunos factores de riesgo que pueden contribuir a su aparición como el: sexo, altos niveles de estrés oxidativo, infarto, hipertensión, diabetes, depresión, infecciones, tumores e isoforma de la APOE4³.
2. En la EA tiene lugar un proceso inflamatorio con la consecuente liberación moléculas proinflamatorias que promueven la excitotoxicidad y la neurodegeneración. Esta respuesta viene protagonizada por la Microglia y los astrositos como consecuencia, en cierto modo, de la interacción de ambos con el péptidos β A y la proteína Tau.
3. Actualmente los tratamientos disponibles para la EA tan solo son paliativos, la EA es una enfermedad “multitarget” por lo que requiere distintos abordajes para su tratamiento. Los fármacos disponibles actualmente son los inhibidores de la AChasa, los antagonistas del receptor NMDA y los inhibidores de la GSK3.

4. La relación entre la administración de AINES y la menor incidencia de EA en los mismos plantea los inhibidores de la Cox como una posible terapia para la EA. Diversos estudios han demostrado la capacidad de estos fármacos para reducir el número de placas amiloides, la activación de la microglia, y la acumulación del péptido β A. Además la actuación de estos fármacos podría ser sobre el complejo γ -secretasa y las presenilinas, lo que pone de manifiesto la existencia de vías alternativas a la clásica para estos inhibidores. Un ejemplo de estos fármacos para el tratamiento de la EA es el Etodolac, un inhibidor selectivo de la Cox 2.

BIBLIOGRAFIA

1. Fengjin Zhang, Linlan Jiang Disease and Treatment. Neuroinflammation in Alzheimer's disease , Neuropsychiatric, 2015.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016.
Acceso en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
3. Ana María Martín Moreno. Director: María L. de Ceballos la Farga, Mecanismos de la acción neuroprotectora de los Cannabionoides en la enfermedad de Alzheimer, Tesis doctoral, Facultad de ciencias biológicas, 2011, pág: 9-17.
4. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited, Alzheimer's Dement, 48, 2016.
Acceso en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
5. Lorena Dos Santos, Prof. Dr. Pedro R, Torales Enfermedad del Alzheimer, Revista de Posgrado de la Cátedra VI a Medicina N°, n°108, 2001, pág: 6-11.
Acceso en <http://med.unne.edu.ar/revista/revista108/alzheimer.html>
6. Sara B. Fernández Guinea. Directo: D. Javier González Marqués. Pacientes con demencia de tipo Alzheimer: un estudio de las diferencias entre las imágenes y las palabras y la influencia. Facultad de Psicología, 2008 pág: 18-41.
7. Tony Wyss Coray, Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response?, Nature medicine, 12, 9, 2006, pág: 1005-1011.
Acceso en <http://www.nature.com/naturemedicine>
8. Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. Harbor Perspectives in Medicine, 2, 2012.

Acceso en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

9. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*.

Acceso en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

10. [William J. Netzer](#), [Karima Bettayeb](#), [Subhash C. Sinha](#), [Marc Flajolet](#), [Paul Greengard](#), [Victor Busto](#), shifts APP processing from a β -cleavage to a nonamyloidogenic cleavage, *114*, 6, 2016, pág: 1389-1394.

Acceso en: <http://www.pnas.org/content/114/6/1389.full.pdf>

11. Natalia Manzano-León, Jaime Mas-Oliva Gac, Estrés oxidativo, péptido β -amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Instituto de Fisiología Celular, UNAM*, 142, 3, 2006. Acceso en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016

12. Dr. Patrick L. McGeer, Kinsmen Laboratory of Neurological, Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Field in Its Infancy, Kinsmen Laboratory of Neurological Research, University of British Columbia. *Press Journal of Alzheimer's Disease*, 19, 2010, pág: 355-361.

13. Yu Choong X et al. Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front. Behav. Neurosci*, 2015.

Acceso en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

14. Masters, CL, Simms, G, Weinman, NA, Multhaup, G, McDonald, BL, Beyreuther, K, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82, 1985, pág: 4245-4249.

Acceso en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

15. Joseph Rogers, Diego Mastroeni, Brian Leonard, Jeffrey Joyce, and Andrew Grover. The L.J. Roberts. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: are Microglia Pathogenic in either disorder?, *International Review of Neurobiology*, 82, 2007, pág: 245-243.

16. Alonso del Carmen A, Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas, *Alzheimer. Real Invest Demenc*, 31, 2009, pág : 23-31.

17. Prati F, De Simone A, Bisignano P, Armirotti A, Summa M, Pizzirani D et al. Multitarget Drug Discovery for Alzheimer's Disease: Triazinones as BACE-1 and GSK-3 β Inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed*, 2015.

18. Khan W, Giampietro V, Banaschewski T, Barker Gareth J.a, Bokde Arun L.W.i, Büchel C et al, Multi-Cohort Study of ApoE ϵ 4 and Amyloid- β Effects on the

- Hippocampus in Alzheimer's Disease, 56, 2017, pág: 1159-1174. Acceso en: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad161097>
19. Tien-Phat V. Huynh, Albert A. Davis, Jason D. Ulrich, and David M. Holtzman Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: The influence of apoE on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. Washington University, Dept. of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders, Knight Alzheimer's Disease Research Center, St. Louis, 2017. Acceso en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed,
20. Bart De Strooper, Takeshi Iwatsubo, Michael S. Wolfe Presenilins and γ -Secretase: Structure, Function, and Role in Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med, 2, 2012. Acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253024/>
21. William A. Banks, Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: considerations of the blood-brain barrier, Drug Deliv. Rev. 64, 2011, pág: 629-639.
22. Umer Rashid and Farzana L. Ansari, Challenges in Designing Therapeutic Agents for Treating Alzheimer's Disease-from Serendipity to Rationality, Drug and Discovery in Alzheimer's disease, 2014, pág: 40-141.
23. I. Lopategui Cabezas, A. Herrera Batista, G. Pentón Rol, The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications, 29, 2014, pág: 305-309. Acceso en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312002757
24. Donna, M.; A, changing Perspective on the role of neuroinflammation in Alzheimer's disease. Int. j. Alzheimer's Disease, 2012, pág: 1-7.
25. Tuppoa, E.E.; Arias, H.R. the role of inflammation in Alzheimer's disease. Int. J. Biochem. Cell Biol, 37, 2005, pág: 289-301.
26. María Soledad Álvarez, Director: Dra. Marta Casado Pinna, Papel de la Cox-2 en la Fisiopatología, Unidad de Patología Metabólica Experimental (UPME), 2014, pág: 10-23.
27. Juan A García Meijide^a, Juan J Gómez-Reino Carnota^a The physiopathology of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 Rev Esp Reumatol, 27, 2000, pág: 33-5.
28. García Moreno A, Reyes Téllez-Girón J, Flores Carrillo MR, Revisión farmacológica. Acceso en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfm105/rev-farma.html>
29. Carlos Zepactonal Gómez Castro. Síntesis caracterización y afinidad por Docking de derivados del 1-fenilbenzimidazol por la ciclooxigenasa. Instituto Politécnico Nacional. Escuela superior de Medicina México, 2006, pág: 6-14.

30. Zotova E, Nicoll J.A.R, Holmes C. Boche, Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy, *Alzheimers Res. Ther.*, 2010, pág: 1-9.
31. International Application published under the patent cooperation treaty (PCT), World Intellectual Property Organization, 2005, pág: 5-22.
32. Ángel Rodríguez Bernardino Bajo la dirección del Doctor: Emilio Vargas Castrillón, Asociación entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y la aparición o descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva, estudio de casos y controles, Facultad de Medicina, UCM, 2003.
33. Castañeda Castañeda Benjamin, Terapia razonada del dolor: Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), *Rev. Cirujano, Libro de ciencias básicas*, 2006, pág: 49-55.
34. Masaki Tachibana, Naoki Inoue, Eri Yoshida, Masami Matsui, Yojiro Ukai Junichi Yano, Anti-Inflammatory Effect and Low Ulcerogenic Activity of Etodolac, a Cyclooxygenase-2 Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, on Adjuvant-Induced Arthritis in Rats *Pharmacology*, vol.68, 2003, pág: 96-104.
35. <http://www.rxlist.com/lodine-drug.htm>
36. <http://pharmacycode.com/fda/Etodolac>
37. Demerson et al, Process for preparing 1,8-diethyl-1,3,4,6-tetrahydropyrano(3,4-B)-indole-1-acetic, Acid, Etodolac United States Patent, 1986.