

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

Trabajo Fin de Grado
Autora: M^a Teresa Robles Rodríguez



Facultad de Farmacia UCM

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que representa entre un 60-70% de los casos de demencia, es considerada actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. Atendiendo al momento de inicio se pueden diferenciar dos tipos, EA tipo familiar o EOAD con inicio antes de los 60 años se asocia a mutaciones en tres genes responsables de la expresión de APP, PSEN-1 y PSEN-2. La EA tipo esporádico o LOAD tiene su inicio a los 65 años y su etiología se desconoce aún aunque si se conocen factores de riesgo que contribuyen a su aparición (sexo, edad, HTA, ApoE4, estrés oxidativo, infarto). Las alteraciones neuropatológicas más comunes son la degeneración neurofibrilar, las placas β -A, NFT, angiopatía amiloidea, disminución de la concentración de Ach, estrés oxidativo y neuroinflamación. Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad son alteraciones de la memoria, agnosias, apraxia, afasias, deterioro capacidad de la orientación espacial y alteraciones de la conducta. Los tratamientos actuales son los Inhibidores de la AChasa (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina), antagonistas del receptor de NMDA (Memantina) y los inhibidores de GSK3 (Tideglusib).

OBJETIVOS

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

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed-NCBI, Google Scholar, Elsevier, Scielo y Tesis ucm.



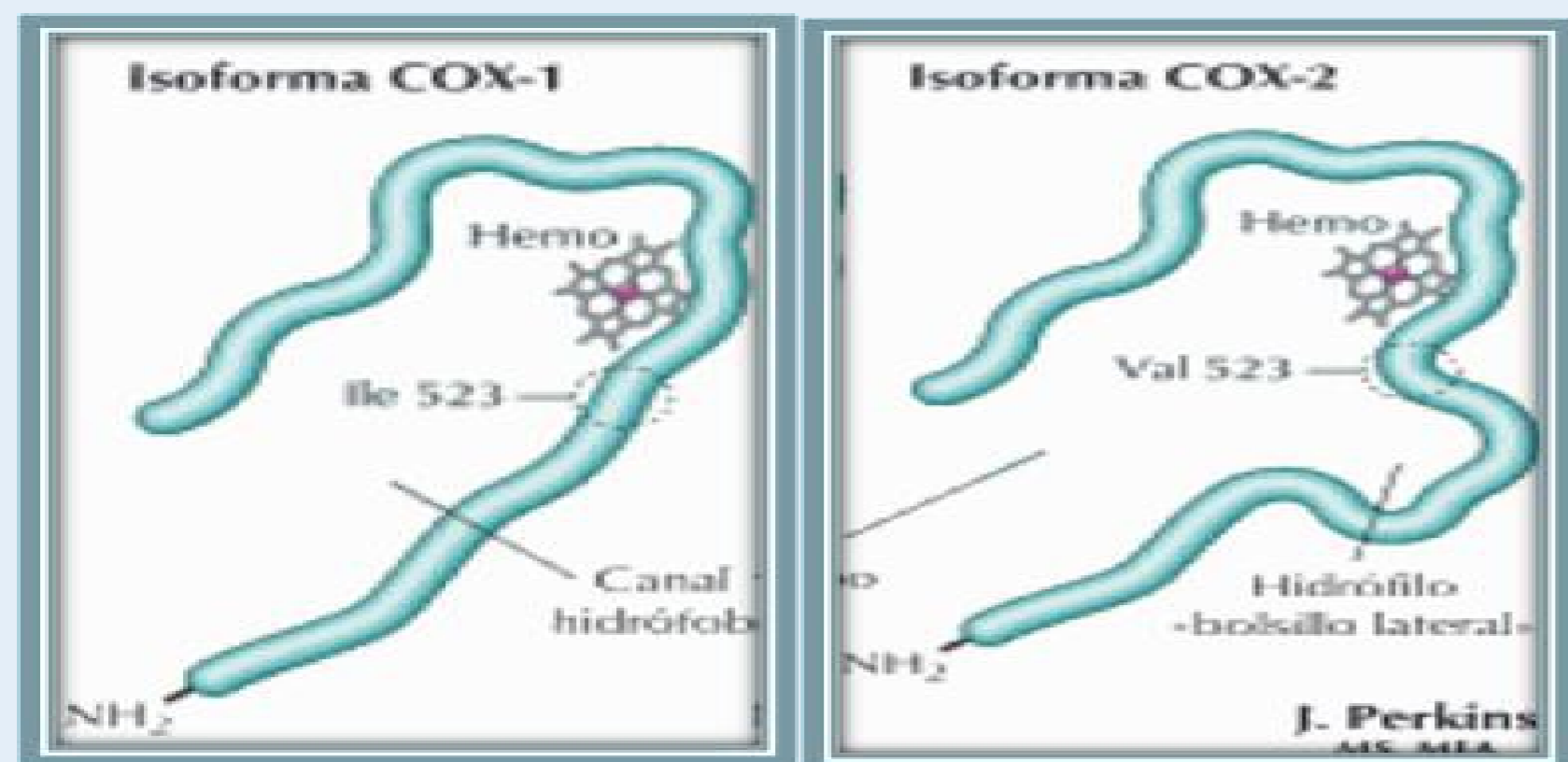
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

NEUROINFLAMACIÓN Y EA

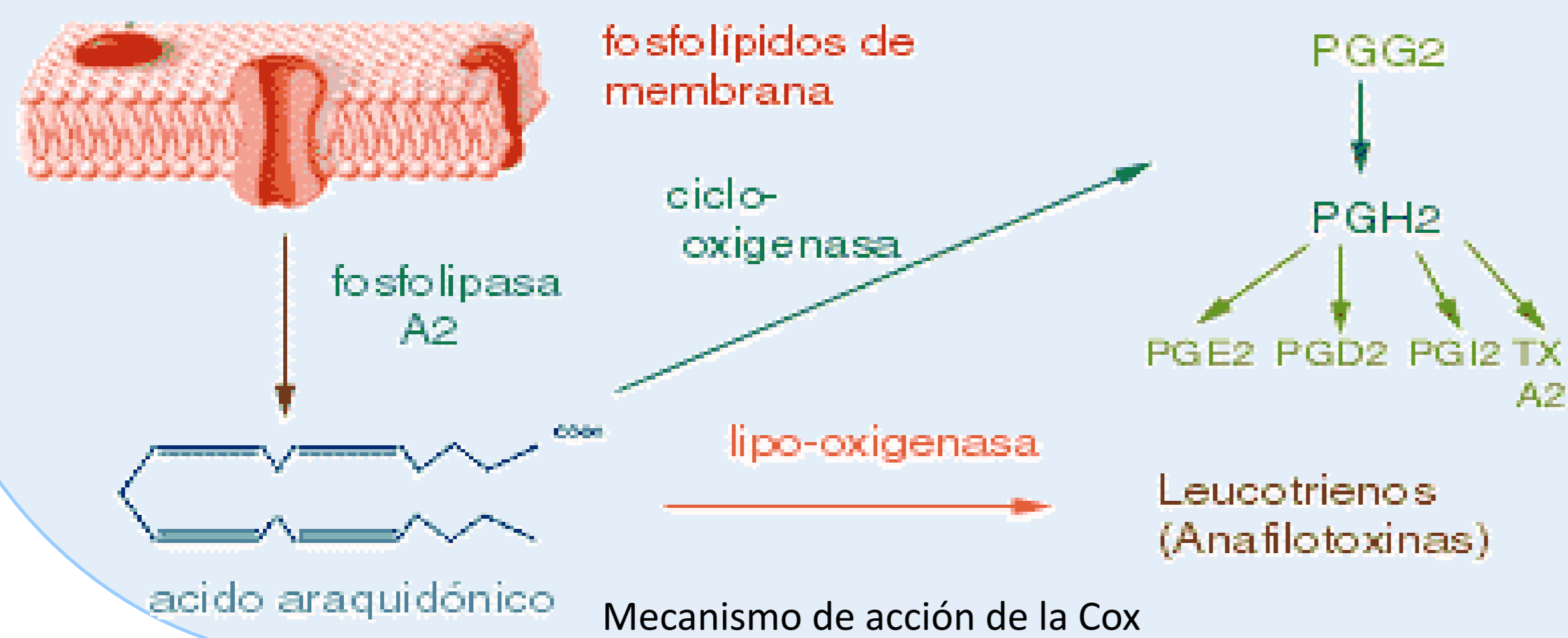
La neuroinflamación ha sido establecida en distintas enfermedades a nivel neurológico como es el caso de la EA.

Dentro del SNC se encuentran las células gliales, constituidas principalmente por astrocitos y microglia, ambos con capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria derivada de la interacción de ambos con la proteína Tau y el péptido β A, con la consecuente producción de factores inflamatorios como citoquinas, prostanoideas, quimiocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de la Ciclooxygenasa (COX).

CICLOOXIGENASA 1 Y 2



La Prostaglandina H2 sintasa (PGHS) o Ciclooxygenasa (Cox) es la enzima que cataliza la primera etapa de la biosíntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Existen diversas isoformas de la Cox siendo las más relevantes la 1 y 2. La Cox 1 o isoforma constitutiva, se encuentra en la totalidad de tejido mientras que la Cox 2 o isoforma inducible, se encuentra de forma constitutiva en el SNC y riñón mientras que su presencia en el resto de tejidos esta inducida por un proceso inflamatorio.



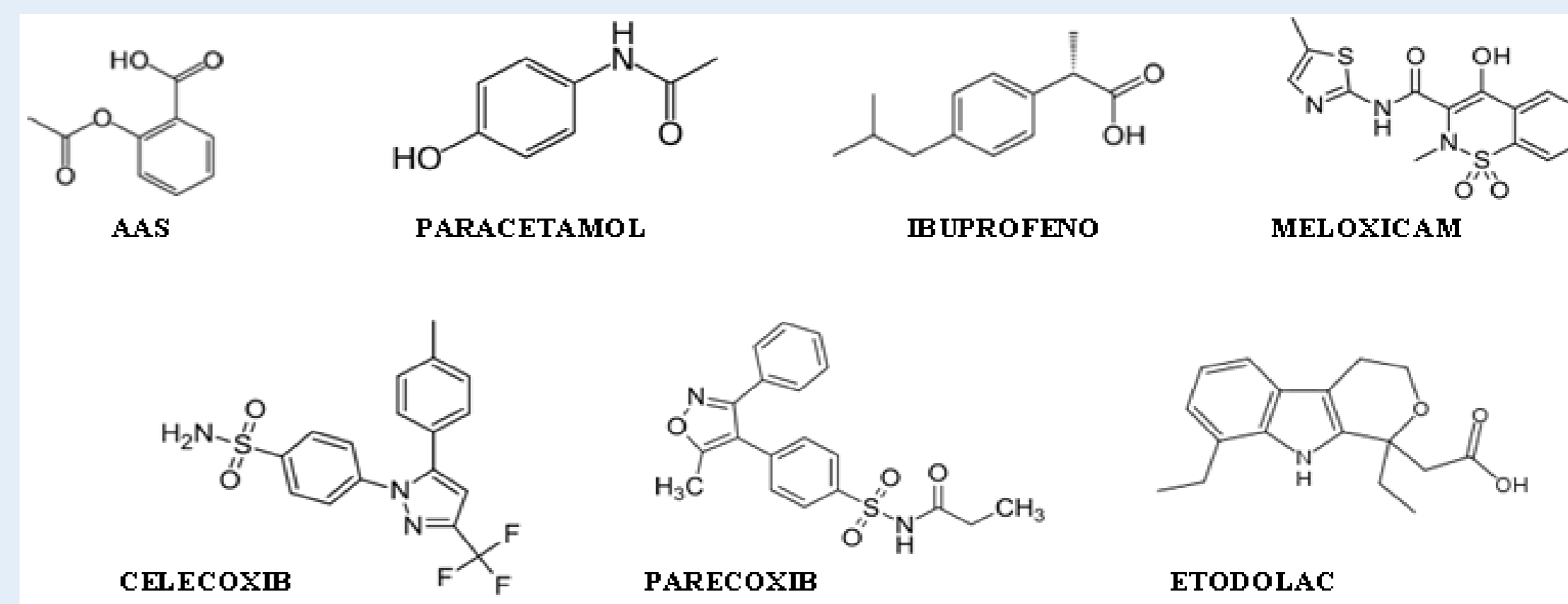
Mecanismo de acción de la Cox

INHIBIDORES DE LA COX EN LA EA

La menor incidencia de EA en pacientes con artritis u otras patologías que requieren tratamiento con AINEs han abierto un nuevo frente de tratamiento para la EA, poniendo de manifiesto la relación entre la Cox y la EA.

Estudios en ratones transgénicos APP han demostrado como el tratamiento con AINEs durante 6 meses es capaz de reducir el número de placas amiloides, la activación de la microglia y la acumulación del péptido β A.

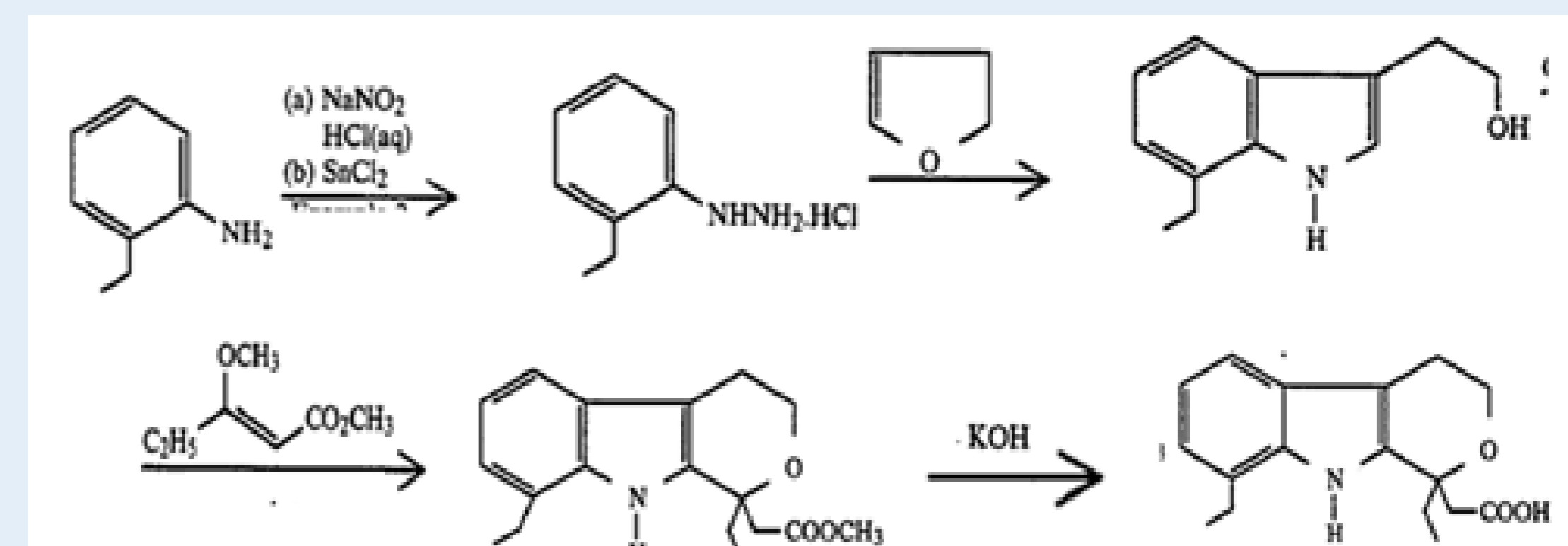
El mecanismo de acción de los inhibidores de Cox se basa en la interacción con la Cox imitando a la que protagonizaría con el AA. La selectividad de los inhibidores frente a la Cox es la responsable de los efectos colaterales de estos fármacos, de forma que los inhibidores de Cox 2 carecen de los efectos gastrointestinales y renales derivados de la inhibición de Cox 1.



Estructuras de algunos AINEs

ETODOLAC

Es un inhibidor Cox 2 selectivo empleado en el tratamiento de la EA. La forma farmacéutica de administración son cápsulas o comprimidos via oral que contiene una mezcla racémica de los enantiómeros +S y -R



Síntesis del Etodolac

CONCLUSIONES

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 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 del cual 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 APOE4.
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 astrocitos como consecuencia, de la interacción de ambos con el péptido 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. Diversos estudios han demostrado la capacidad de los inhibidores de la Cox 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited, *Alzheimer's & Dementia*, 48, 2016
- Tony Wyss Coray, Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response?, *Nature medicine*, 12, 9, 2006, pág: 1005-1011.
- Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Harbor Perspectives in Medicine*, 2, 2012.
- Masaki Tachibana, Naoki Inoue, Eri Yoshida, Masami Matsui, Yojiro Ukai Junichi Yano, Anti-Inflammatory Effect and Low Ulcerogenic Activity of Etodolac, a Cyclooxygenase Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, on Adjuvant-Induced Arthritis in Rats *Pharmacology*, vol.68, 2003, pág: 96-104.

