



Madrid, lunes 4 de septiembre de 2017

Identificada una nueva molécula ‘multipotente’ para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

- Un estudio internacional liderado por el CSIC identifica la molécula MBA354 como un agente neuroprotector, antioxidante y no tóxico
- El trabajo confirma el potencial terapéutico de esta molécula y abre una nueva vía para evaluar su uso en la terapia de la enfermedad de Alzheimer

Un equipo multidisciplinar europeo liderado desde el Instituto de Química Orgánica General de Madrid, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha identificado la molécula MBA354 como un potente agente neuroprotector en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer. El trabajo, publicado en la revista *Angewandte Chemie, International Edition*, confirma el potencial terapéutico de esta molécula y abre nuevas perspectivas para el inicio de los estudios pre-clínicos para evaluar su potencial uso en la terapia de la enfermedad de Alzheimer.

“Los datos globales de 2015 indican que 44 millones de personas se vieron afectadas por la enfermedad de Alzheimer, número que se estima se duplicará en 2030. Desgraciadamente, todavía no se ha encontrado un fármaco eficaz para su terapia, siendo los inhibidores de las enzimas colinesterasas (Aricept, Exelon, Reminyl) o un antagonista del receptor NMDA (Ebixa), los únicos disponibles en clínica, pero con un efecto limitado y paliativo, que no cura ni detiene el avance de la enfermedad”, explica el doctor José L. Marco-Contelles, investigador del Instituto de Química Orgánica General.

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa y de la edad, caracterizada por una pérdida progresiva de la memoria y otros déficits cognitivos, para la que todavía no hay una terapia eficaz. Su incidencia es abrumadora, y su efecto, devastador, en todos los órdenes, ya sea individual, familiar, sanitario como socio-económico. “En la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento del Alzheimer, una de las estrategias terapéuticas preferidas es el diseño de moléculas *multipotentes*, capaces de actuar simultáneamente en diversos sistemas enzimáticos o

receptores implicados en el progreso y desarrollo de la enfermedad, por tratarse de una patología extremadamente compleja y multifactorial”, detalla el doctor Marco-Contelles.

“De hecho, las hipótesis clásicas para tratar la enfermedad de Alzheimer, como la colinérgica, del beta-amiloide y de la proteína tau, no han sido capaces hasta ahora de identificar una molécula eficaz y eficiente, y no lo harán posiblemente mientras no se aborde su diseño integrando en una sola molécula motivos farmacóforos, funcionales y estructurales, que sean capaces de desencadenar, simultáneamente, respuestas positivas en diversas dianas biológicas implicadas en la enfermedad”, añade el investigador.

La pregunta -advierte Marco-Contelles- estriba en decidir *cuáles y cuántas dianas biológicas se van a seleccionar* para su diseño, partiendo de unas premisas simples y generales, como, por ejemplo, que sea una pequeña molécula, permeable, antioxidante, con capacidad antagonista de biometales, y neuroprotectora. “Esta pregunta la hemos abordado diseñando *moléculas TRiopotentes*, que sean capaces de inhibir las colinesterasas (enzimas que catalizan la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina, en la sinapsis, en colina y ácido acético), y las monoamino oxidasas A/B (enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores, como serotonina, noradrenalina), y que fueran antagonistas del receptor de histamina H3R, cuya regulación es bien sabido que permite la liberación de estos neurotransmisores, tanto en condiciones normales como patológicas, lo que supone que las moléculas que actúen sobre H3R pueden tener uso terapéutico en la enfermedad de Alzheimer.

Esta apuesta original nos ha permitido identificar la molécula MBA354, con el perfil farmacológico *in vitro* deseado, equilibrado, y con potencias de inhibición o interacción a nivel nanomolar, y como un *compuesto-hit*, pues, permeable a la barrera-hematoencefálica, antioxidante y neuroprotector”, explica el investigador. “La molécula ha mostrado un significativo efecto pro-cognitivo en un modelo *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer, resultado que nos van a permitir ulteriores desarrollos encaminados a encontrar un *compuesto-lead* para su terapia”, concluye.

Sobre esta investigación se ha presentado una solicitud de patente el pasado 23 de agosto en la Oficina Española de Patentes y Marcas (Madrid), con el título: *Nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminoxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina 3, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen*, siendo los inventores: José Luis Marco Contelles, Francisco López Muñoz, Holger Stark, Stefanie Hagenow, y Rona R. Ramsay, y los solicitantes: Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Universidad Camilo José Cela.

Óscar M. Bautista-Aguilera, Stefanie Hagenow, Alejandra Palomino-Antolín, Víctor Farré-Alins, Lhassane Ismaili, Pierre-Louis Joffrin, María L. Jimeno, Ondřej Soukup, Jana Janočková, Lena Kalinowsky, Ewgenij Proschak, Isabel Iriepa, Ignacio Moraleda, Johannes S. Schwed, Alejandro Romero Martínez, Francisco López-Muñoz, Mourad Chioua, Javier Egea, Rona R. Ramsay, José Marco-Contelles, and Holger Stark. **Directed Ligands Combining Cholinesterase and Monoamine Oxidase Inhibition with Histamine H3R Antagonism for Neurodegenerative Diseases.** *Angewandte Chemie International Edition*. DOI: 10.1002/anie.201706072R2

Abel Grau | Comunicación CSIC