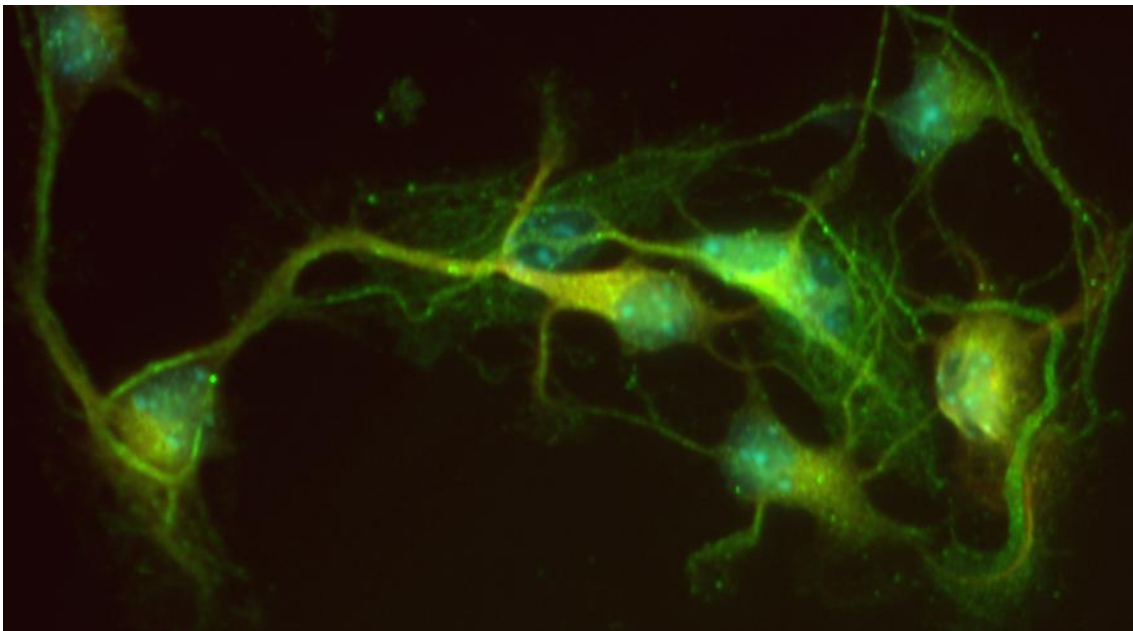


Madrid, jueves 5 de julio de 2018

Un estudio muestra nuevas propiedades de una molécula multipotente para el posible tratamiento del Alzheimer

- La molécula Contilisant ha sido identificada como un agente neuroprotector, antioxidante y no tóxico
- La molécula, protegida por patente, ha sido descrita en modelos experimentales 'in vivo' e 'in vitro'



Muestra de neuronas. / CSIC Comunicación

Contilisant es una molécula pequeña que ha sido identificada como un potente agente neuroprotector en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer, según ha demostrado un equipo multidisciplinar internacional liderado desde el Instituto de Química Orgánica General de Madrid, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), por el doctor José Luis Marco Contelles. Los resultados, publicados en la revista *Journal of Medicinal Chemistry*, confirman el potencial terapéutico de esta molécula y abren nuevas perspectivas para el inicio de

los estudios pre-clínicos para evaluar su potencial uso en la terapia de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa y de la edad, caracterizada por una pérdida progresiva de la memoria y otros déficits cognitivos, con efecto devastador en todos los órdenes, ya sea individual, familiar y sanitario, como socio-económico. “En la búsqueda de nuevos fármacos para su tratamiento, por tratarse de una enfermedad muy compleja y multifactorial, el diseño de moléculas multipotentes, capaces de actuar simultáneamente en diversos sistemas enzimáticos o receptores implicados en el progreso y desarrollo de la enfermedad, es sin duda una de las estrategias terapéuticas más atractivas”, explica 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 funcionales y estructurales, que sean capaces de desencadenar, simultáneamente, respuestas positivas en diversas dianas biológicas implicadas en el progreso y desarrollo la enfermedad”, añade.

La pregunta clave es, pues, decidir cuáles y cuántas dianas biológicas se van a seleccionar para su diseño, partiendo de que sea una pequeña molécula, permeable, antioxidante, con capacidad neuroprotectora. “La respuesta la hemos abordado identificando Contilisant como una molécula tetrapotente, por lo menos, de la que sabíamos que era capaz de inhibir las colinesterasas (enzimas que catalizan la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina, en la sinapsis, en colina y ácido acético), las monoamino oxidasas A/B (enzimas que catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores, como serotonina, noradrenalina), capaz de actuar como antagonista del receptor de histamina H3R, cuya regulación permite la liberación de estos neurotransmisores, y que en este trabajo hemos encontrado que se comporta como un agonista del receptor sigma 1, cuya modulación tiene un efecto conocido y eficaz en procesos relacionados con el aprendizaje y memoria”, explica el investigador.

“Además, hemos confirmado en otro modelo *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer que Contilisant tiene un efecto neuroprotector superior al observado en Donepezilo (Aricept), fármaco usado actualmente en clínica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, frente al daño ocasionado por el péptido beta-amiloide en la capacidad cognitiva de animales modelo de experimentación”, concluye.

Estos resultados se han recogido y protegido en la patente: *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* (201731044), presentada por el CSIC y Universidad Camilo José Cela.

Óscar M. Bautista-Aguilera, Josiane Budni, Francielle Mina, Eduarda Behenck Medeiros, Winnie Deuther-Conrad, Jose-Manuel Entrena, Ignacio Moraleda, Isabel Iriepa, Francisco López-Muñoz, and José Marco-Contelles. **Contilisant, a Tetratarget Small Molecule for Alzheimer's Disease Therapy Combining Cholinesterase, Monoamine Oxidase Inhibition and H3R Antagonism with Sigma 1R Agonism Profile.** Journal of Medicinal Chemistry. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00848