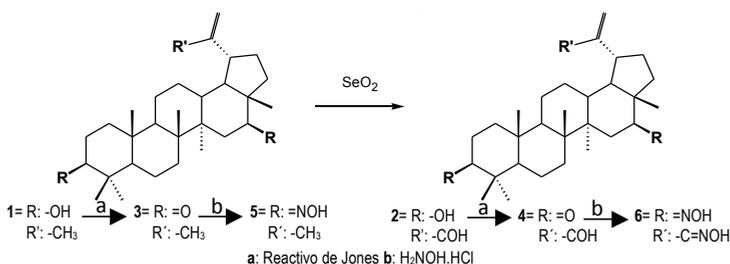


C013 Productos naturales para el diseño de compuestos líderes con utilidad en la enfermedad de Alzheimer

M. Julia Castro^a, Ana Estévez Braun^b, Ángel G. Ravelo^b, A. Paula Murray^a, M. Belén Faraoni^{a,c}

^a INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. julia.castro@uns.edu.ar. ^b Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González", Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. ^c Miembro de CIC.

La Enfermedad de Alzheimer (EA), caracterizada por el envejecimiento cerebral patológico producido por la pérdida de neuronas colinérgicas, se encuentra entre los nuevos problemas a los cuales se enfrenta la humanidad, comparable a los cambios ecológicos, al SIDA o al peligro nuclear. Esta enfermedad representa uno de los más importantes problemas de la neurociencia actual e interesa tanto a neurólogos, psiquiatras y geriatras como a investigadores básicos de la misma. La importancia de su estudio radica en el incremento de la prevalencia de la enfermedad a medida que aumenta la esperanza de vida en la población. Una de las estrategias diseñadas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA está orientada al uso de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (iACE) debido a que esta enzima es la encargada de catalizar la hidrólisis de la acetilcolina una vez que ésta es liberada al espacio sináptico, disminuyendo la disponibilidad del neurotransmisor libre en el cerebro de los pacientes con Alzheimer. La corrección de los niveles bajos de acetilcolina no implica una cura, sino simplemente un tratamiento tendiente a mejorar la cognición, los síntomas psiquiátricos y el rendimiento en las actividades de la vida diaria de los pacientes. Los fármacos anticolinesterásicos están indicados, por el momento, en las fases leves y moderadas de la enfermedad que además de mejorar la capacidad cognitiva, también pueden mejorar los trastornos psicológicos y del comportamiento. Sin embargo, los iACE presentan efectos secundarios indeseables. Es por esto que la búsqueda de nuevas moléculas que puedan ser utilizadas como líderes para el desarrollo de terapias contra la EA constituye un tema de interés en la investigación básica. Varios estudios recientes muestran la participación de los productos naturales en el descubrimiento de fármacos revelando que el diseño de nuevas estructuras sobre moldes provistos por la naturaleza provee una fuente importante de diversidad estructural muy difícil de alcanzar por medio de la síntesis orgánica total. En los últimos años hemos estado trabajando en la obtención de nuevas entidades moleculares⁽¹⁾ sintetizadas a partir de un triterpeno lupano (calenduladiol, 1) de origen natural aislado de la especie *Chuquiraga erinacea* D. Don. subsp. *erinacea*, perteneciente a la familia Asteraceae, endémica de Argentina, con el objetivo de hallar nuevos inhibidores de ACE. Se llevaron a cabo modificaciones químicas selectivas sobre los puntos de diversidad estructural del triterpeno pentacíclico. En el pasado, la oxidación de la posición alílica (C-30) para dar un aldehído α , β insaturado ya reportado (compuesto 2)⁽²⁾, nos condujo a un derivado con una actividad inhibitoria interesante. Sobre esta estructura molecular (2) y sobre el triterpeno natural (1) se decidieron abordar las próximas modificaciones químicas valiéndonos de la presencia de los OH libres en las posiciones C₃ y C₁₆. La oxidación con el reactivo de Jones nos proporcionó dos nuevos compuestos: la dicetona 3, y la dicetona 4 con un aldehído α , β insaturado en el C-30. Ambos compuestos fueron utilizados para preparar las respectivas oximas (compuesto 5 y compuesto 6), con el fin de estudiar el efecto en la actividad inhibitoria de ACE por la incorporación de nitrógeno en las moléculas triterpénicas.



La actividad inhibitoria de ACE será determinada por el método de Ellman⁽³⁾ siguiendo la técnica ya reportada para determinación de actividad de los triterpenos naturales¹. Se analizará la relación entre la modificación química estructural realizada y los cambios observados en la actividad biológica. De esta manera se podrá decidir sobre una base racional qué grupo funcional es fundamental en este tipo de estructura para la obtención de compuestos bioactivos.

Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por la UNS, CIC, CONICET, ULL.

Referências: 1. Vela Gurovic M.S. et AL. (2010) *Planta Med* 76, 607-610. 2-Barroso-González J. et AL. (2009) *J Biol Chem* 284, 16609-16620. 3. Ellman, G.L. et al. (1961) *Biochem Pharmacol* 7, 88-95.