

TÍTULO: NOVEL NRF2 INDUCERS WITH MULTITARGET ACTIVITIES FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES.

AUTORA: Patrycja Michalska Dziama

DIRECTOR: Dr. Rafael León y Dra. Manuela G. López

FECHA: 05/04//2019

CALIFICACIÓN: Sobresaliente Cum laude

RESUMEN:

Las enfermedades neurodegenerativas (del inglés, NDDs) se caracterizan por una pérdida progresiva de neuronas en el cerebro o en la médula espinal, que conducen a una pérdida de la función de las áreas afectadas. La falta de tratamientos efectivos, el incremento de la esperanza de vida y el creciente número de personas afectadas, junto con los elevados costes socio-sanitarios, ponen de manifiesto una necesidad urgente de encontrar tratamientos modificadores de estas enfermedades (DMT, por sus siglas en inglés).

La investigación durante las últimas décadas ha aumentado el conocimiento general sobre los mecanismos patológicos subyacentes que conducen a la muerte celular en las NDDs. Sin embargo, existe una enorme brecha entre la biología básica y la clínica que obstaculiza el desarrollo de nuevos DMTs. Basándonos en mecanismos patológicos comunes existentes entre las distintas NDDs, propusimos la síntesis de compuestos dirigidos a múltiples dianas con el objetivo de reducir el estrés oxidativo, la neuroinflamación y el plegamiento aberrante de proteínas. Finalmente, la combinación de estas actividades proporcionaría efecto neuroprotector capaz de modificar favorablemente el avance de estas enfermedades al prevenir la muerte celular y restaurar la función de las neuronas dañadas, dando lugar a un DMT efectivo. En este trabajo seleccionamos la vía Nrf2-ARE que regula la respuesta antioxidante celular y la expresión de enzimas citoprotectoras, como diana principal de los nuevos compuestos. En segundo lugar, basamos el diseño de nuevos compuestos en melatonina, una neurohormona con actividad antioxidante y neuroprotectora, y cuyos niveles se reducen durante el envejecimiento.

El compuesto ITH12674, un derivado de melatonina con actividad inductora de Nrf2, sirve como prueba de concepto de la combinación de actividades propuestas. Además, se desarrollaron dos familias de compuestos basadas en este derivado. El estudio farmacológico de estas familias condujo a la selección del compuesto 103 como líder para su desarrollo preclínico; sin embargo, la falta de estabilidad de esta molécula supuso un inconveniente para su estudio. Finalmente hemos desarrollado un compuesto optimizado basado en el derivado 103, el compuesto 119, con una estabilidad mejorada y un perfil de seguridad adecuado. La evaluación del compuesto 119 en un modelo in vivo de esclerosis múltiple indican que es un potencial candidato para el tratamiento de esta enfermedad.