

Búsqueda de fármacos multidiana para el tratamiento de Alzheimer

Rocío Benítez Fernández^a, Alberto Langtry Yáñez^b, Celia López Gutiérrez^c, Belén Ortiz del Castillo^d, Altea Soto Neira^e

Máster en Dianas Terapéuticas en Señalización Celular, Investigación y Desarrollo. Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá.

a. robenitezfdez@gmail.com b. alaya1992@hotmail.com c. celialogu@hotmail.com d. belenortiz2604@gmail.com e. alteasotoneira@gmail.com

II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017.
14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.
Sesión de paneles.

Palabras clave: Alzheimer; RAGE; β -amiloide; β -secretasa; multidiana; HTS (High Throughput Screening).

Resumen

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central con etiología idiopática, caracterizada por una pérdida progresiva de la función intelectual. Las repercusiones económicas son muy importantes ya que es un proceso patológico crónico que genera incapacidad laboral, carga física y psíquica de los cuidadores y además requiere atención social y sanitaria [1]. El mecanismo molecular que por el cual se produce la patología del Alzheimer no está completamente esclarecido, aunque sí se sabe que se caracteriza por la formación intracelular de ovillos neurofibrilares (NFTs) de agregados de proteína tau hiperfosforilada en las células del sistema nervioso central y por la deposición extracelular de placas formadas por agregados de la proteína β -amiloide ($A\beta$), debido al mal procesamiento por parte de la enzima b-secretasa. Estos agregados junto con la presencia de tejido dañado en el cerebro producen una estimulación de la inflamación crónica, en la que interviene el receptor de membrana RAGE [2]. Puesto que se trata de una enfermedad multifactorial, para la que no existe un tratamiento farmacológico eficaz, solo paliativo, la estrategia que propone este trabajo es la búsqueda de un fármaco multidiana que actúe sobre dos de los componentes más relevantes en el desarrollo de la enfermedad: b-secretasa y el receptor RAGE [3]. De este modo, hipotetizamos que se conseguirá un efecto sinérgico, ya que se frenará el progreso de la enfermedad al reducir la deposición de beta-amiloides y se reducirá la inflamación, mejorando la función cognitiva. Para ello, se plantea la realización de un ensayo HTS, mediante la técnica de transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET), que permita el cribado sobre una quimioteca, con el fin de encontrar posibles compuestos candidatos a inhibir las dos dianas seleccionadas. Para evitar los posibles efectos adversos, sería necesario realizar diversos ensayos tanto de toxicidad hepática como sistémica así como establecer una óptima vía de administración y vehiculización.

1. Huang, Y., Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 148(6), 1204-1222.
2. Shi, Z. M., et al. (2016). Upstream regulators and downstream effectors of NF- κ B in Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*, 366, 127-134.
3. Chen, M., et al. (2017). APP modulates KCC2 expression and function in hippocampal GABAergic inhibition. *eLife*, 6, e20142.

Cita: Benítez-Fernández R, Langtry-Yáñez A, López-Gutiérrez C, Ortiz-del Castillo B, Soto-Neira A (2017) Búsqueda de fármacos multidiana para el tratamiento de Alzheimer. *Actas del II Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2017*. 14-16 de marzo, 2017. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Sesión de paneles. *Dianas* 6 (1): e20170305p05. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e20170305p05. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: ©2017 Benítez-Fernández R, Langtry-Yáñez A, López-Gutiérrez C, Ortiz-del Castillo B, Soto-Neira A.

Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

