

Trabajos presentados en el XI congreso de Farmacología y Terapéutica

Nuevos agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa con fragmentos estructurales de lignanos

Diego Rolando Merchán, Leonor Y. Vargas, Vladimir V. Kouznetsov

INTRODUCCIÓN

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, de la Universidad Industrial de Santander, ha preparado durante los últimos años novedosas moléculas heterocíclicas, con la estructura base de los lignanos y ha comenzado con la exploración de nuevos campos, intentando complementar su labor en el área de la síntesis orgánica, con el desarrollo de ensayos de bioactividad, tal es así, que la primera técnica en la que se ha avanzado es la de inhibición cuantitativa de la enzima acetilcolinesterasa.

Actualmente en Colombia la estrategia en el tratamiento de la demencia de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, EA) usa las bases de la *neurotransmisión colinérgica*, porque a pesar del reciente desarrollo de inhibidores de la agregación de placas amiloides, estas aproximaciones están aún en su desarrollo inicial, y no hay datos clínicos al respecto^{1,2}.

La llamada “hipótesis colinérgica”, postula que los síntomas que presentan los pacientes de EA son el resultado de la deficiente transmisión colinérgica y el déficit en el nivel de neurotransmisores, principalmente acetilcolina. Ésta es la única estrategia farmacoterápica, que ha demostrado, hasta ahora, cierta eficacia para detener el progreso de la EA y está encaminada a evitar la degradación de la acetilcolina, con la pretensión de contrarrestar su déficit cerebral².

Los fármacos que inhiben de forma reversible la acetilcolinesterasa (AChE) cerebral, como

la tacrina (fue retirada del mercado por su alta hepatotoxicidad), el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, evitan la degradación del neurotransmisor y de esta manera favorecen la elevación de los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica. En términos generales se puede decir que estos fármacos han demostrado que son capaces de proporcionar una mejoría modesta, y transitoria de la sintomatología del Alzheimer, y de estabilizar durante algunos meses el deterioro progresivo de la situación cognitiva, y funcional de estos pacientes². *Salud UIS* 2008; 40: 166-168

JUSTIFICACIÓN

Las neuropatologías asociadas a la pérdida de las funciones cognitivas como la EA, han logrado afectar aproximadamente al 5% de la población mundial mayor de 65 años³, en Colombia la prevalencia de enfermedades de tipo demencial dentro de las cuales se encuentra la EA, afecta a 13.1 individuos de 1000 valorados⁴.

Se puede observar que a pesar del progreso considerable en la terapia de la EA, subsisten todavía muchos problemas sin resolver, y teniendo en cuenta que en nuestro país no hay desarrollos “*proprios*” encaminados al desarrollo de fármacos para el tratamiento de las demencias, el LQOBio abordó el reto de desarrollar compuestos con bases estructurales novedosas, que sirvan como inhibidores de la acetilcolinesterasa, y que puedan llegar a convertirse en potenciales agentes en el

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander
E-mail: kouznet@uis.edu.co.

tratamiento de la demencia de Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Química

La síntesis de los nuevos aza-análogos de lignanos, se llevó a cabo mediante una reacción de química de cicloadición “one pot” empleando benzaldehidos, anilinas sustituidas, iso-eugenol y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador (Figura 1). La elucidación estructural se realizó mediante técnicas instrumentales (UV, IR, CG-EM y RMN).

Bioactividad

La inhibición cuantitativa de la enzima acetilcolinesterasa

se realizó mediante una modificación del procedimiento espectrofotométrico propuesto por Ellman⁵, utilizando un lector de microplacas VersaMax. Los reactivos utilizados fueron proveídos por SIGMA-ALDRICH. Las IC_{50} se calcularon con el programa informático Probit.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En las plantas, los lignanos y neolignanos juegan un papel importante en su defensa: se han descrito diversas propiedades, antibacterianas, antifúngicas y antinutritivas para numerosas moléculas de este grupo. Otras moléculas, como el (+)-matairresinol, poseen especial interés en la inhibición enzimática de la fosfodiesterasa del AMPc. Del grupo de los neolignanos,

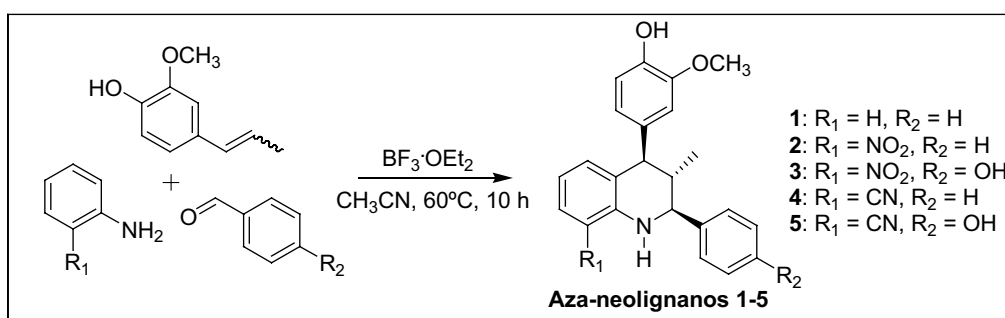


Figura 1. Síntesis de nuevos aza-análogos de neolignanos 1-5.

la kadsurenona aislada de los tallos de una planta china reputada como antialérgica y antirreumática, es un inhibidor específico del PAF (*Platelet Activating Factor*), mediador implicado en el choque anafiláctico, la inflamación y la respuesta alérgica. Los lignanos también poseen actividades antimitóticas, es el caso de los derivados hemi-sintéticos de la podofilotoxina, el tenipósido y el etopósido, que inhiben el crecimiento de tumores experimentales inducidos en ratón⁶.

En la búsqueda de aza-análogos sintéticos de los lignanos se logró preparar una nueva serie de ellos (1-5), en un reacción de cicloadición Diels-Alder de tres componentes con buenos rendimientos (Figura 1). Estas moléculas presentaron afinidad con sistemas de disolventes polares y puntos de fusión mayores a 170 °C.

Las moléculas obtenidas se analizaron por

métodos instrumentales presentando características correspondientes a la estructura propuesta. De igual forma se estableció la estereoquímica de la molécula mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , presentando un isómero favorecido.

Dentro de la literatura científica, no se mencionan estudios de bioactividad de los lignanos sobre algún tipo de demencia, por esto, las moléculas obtenidas fueron sometidas el ensayo de la inhibición enzimática de la AChE (Tabla 1).

Los ensayos realizados a cada una de las muestras, proporcionan resultados favorables con IC_{50} hasta de 15.35 μM para el compuesto 4. Éste es un buen “lead” o compuesto cabeza de serie para seguir desarrollando la búsqueda de nuevos modelos farmacológicos contra la EA.

Tabla 1. Resultados de inhibición enzimática de las THQ 1-5 frente a la AChE de *electric eel*.

Compuesto	IC_{50}	
	μM	$\mu\text{g/mL}$
1	86,90	30,02
2	81,65	31,88
3	56,95	23,15
4	15,35	5,69
5	172,6	66,70
Galantamina	0,75	0,22
Fisostigmina	0,05	0,014

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación cuenta con el apoyo financiero del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología “Francisco José de Caldas”, COLCIENCIAS-CENIVAM (Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de especies Vegetales Aromáticas y Medicinales Tropicales) (contrato N° 432-2004).

REFERENCIAS

1. Talaga P., beta-Amyloid Aggregation Inhibitors for the Treatment of Alzheimer Disease Dream or Reality? *Mini Rev. Med Chem.* 2001, 1: 175-86.
2. (a) Alés E. y García R. G. La galantamina: desde la Odisea hasta el Alzheimer *Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2003, 1: 41-3. (b) Cummings J. L., Askin-Edgar, S. Evidence for Psychotropic Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors. *CNS Drugs*, 2000, 13: 385-95. (c) Boyd B. Ongoing Progress in the Alzheimer’s Disease Arena. *Drug News Perspect.* 2000, 13: 425-29. (d) Cacabelos R., *et al.* Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease: From Psychotropic Drugs and Cholinesterase Inhibitors to Pharmacogenomics. *Drugs Today*, 2000, 36: 415-99. (e) Haas C., Selkoe D.J. Alzheimer’s disease A technical KO of amyloid-? peptide *Nature*, 1998, 391: 339-40. (f) Bartus R. T., Dean III R. L., Beer B., Lippa A. S. *Science.* The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. 1982, 217: 408-14.
3. Klafki H-W., Staufenbie M., Kornhuber J., Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer’s disease, *Brain*, 2006, 129: 2840-55.
4. Pradilla G., Boris E., Vesga A., Fidas E. y Grupo Geneco. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Pan. Am. J. Public. Health*, 2003, 14: 104-11.
5. Ellman G., Courtney D., Andres V. Jr., Featherstone R. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, p.88-95.
6. Bruneton J. Lignanós, neolignanós y compuestos relacionados. *Farmacognosia*, Acribia ed., Zaragoza-España, 2001, 277-91.