

Diseño y evaluación in silico de inhibidores de acetilcolinesterasa para el tratamiento del Alzheimer

Renata Maclovia Rodríguez Alcántara¹, Alexandra Morales Milpa¹, Mariana Moreno Trujillo¹, Lizete Fortozo Range¹, Marco Antonio Loza Mejía²

¹Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

renata.rodriguez@lasallistas.org.mx, a.morales@lasallistas.org.mx, mariana-moreno@lasallistas.org.mx, l.fortozo@lasallistas.org.mx, marcoantonio.loza@lasalle.mx

Resumen. La enfermedad de Alzheimer es un trastorno progresivo del cerebro caracterizado por alteraciones y degeneración en las neuronas y las terminaciones nerviosas de la corteza cerebral, lo cual provoca la formación de ovillos neurofibrilares anormales y de placas neuríticas de amiloide Beta. Las placas amiloide beta consisten en un depósito de una proteína tóxica que se produce entre las neuronas y afecta a la conducción nerviosa; los ovillos neurofibrilares comprenden una acumulación desorganizada de fragmentos de proteínas tau hiperfosforilación retorcidas en el interior de las neuronas. Asimismo, hay un déficit de la neurotransmisora acetilcolina, lo cual se relaciona con la pérdida neuronal. (Swearingen, P. L., 2009).

Se calcula que 60 millones de personas alrededor del mundo la padecen. Aunque el porcentaje sea relativamente bajo, el problema no sólo impacta en la persona que padece este tipo de trastorno, también afecta a la familia de este mismo, debido a que el paciente requiere de una atención especial. (Secretaría de Salud, 2021).

Se decidió analizar las moléculas de la Rivastigmina y la Galantamina (dos fármacos recetados para tratar esta enfermedad) como moléculas base, con el fin de proponer nuevas opciones de tratamiento; las nuevas propuestas fueron construidas y evaluadas en plataformas quimioinformáticas y posteriormente se evaluó su acoplamiento en el sitio activo de la acetilcolinesterasa y se realizó la predicción de sus propiedades toxicológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se diseñó una nueva molécula con un mejor perfil farmacológico que sería el punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos para el control de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras Clave: Alzheimer, tratamiento, farmacocinética, farmacodinámica

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El aumento de la expectativa de vida trae a consecuencia el incremento de las enfermedades crónicas en el adulto mayor, prevaleciendo entre ellas, las demencias. El proyecto contribuye a la ralentización de la enfermedad del Alzheimer (EA), la cual, empieza a afectar principalmente a la población de 60 años en adelante (Peña-Casanova, Jordi, and Fundación la Caixa, 2077). Según el Instituto de Neurología y Neurocirugía en México más de 350,000 personas están afectadas por esta enfermedad y mueren por ella anualmente 2.030 pacientes. En Estados Unidos hay 4 millones y mueren anualmente más de 100,000 convirtiendo a esta enfermedad en la cuarta causa de muerte entre adultos (Romano, M., et al., 2007).

La relación de este trabajo con la ODS 3 Salud y Bienestar este trata de garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades es esencial para el desarrollo sostenible, por lo que nosotros decidimos enfocarnos en los adultos mayores. Si bien no se ha encontrado una cura, se desea encontrar un tratamiento que no contenga tantos efectos toxicológicos, para que los pacientes y la familia tengan una vida más estable.

La acetilcolinesterasa, es una enzima que se encarga del hidrólisis de la acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor relacionado con la memoria, aprendizaje y concentración, por lo que en pacientes que padecen de Alzheimer se ve un nivel bajo de acetilcolina.

Actualmente, existen tratamientos como la Rivastigmina, que es un agente parasimpaticomimético o colinérgico, para el tratamiento de la demencia leve-moderada del tipo Alzheimer y la Galantamina, que es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa (Drug Bank, 2022).

2 Objetivo

Diseñar una nueva molécula para el tratamiento de EA, a través de la modificación de la Rivastigmina y la Galantamina evaluándose a nivel farmacocinético, toxicológico y farmacodinámico empleando herramientas computacionales.

3 Propuesta de solución

Para cumplir nuestros objetivos, se investigó acerca de los medicamentos más recetados para el control de EA, se trabajó con la Galantamina y Rivastigmina, debido a que se medica en todas las etapas de esta enfermedad. Después, se modificó la estructura química de la Galantamina y Rivastigmina, en donde, se creó una base de datos de 80 moléculas modificadas. Para escoger la mejor molécula modificada. Nos apoyamos de la Química computacional, para realizar los estudios necesarios, evaluando su acoplamiento con el sitio activo de la acetilcolinesterasa y su nivel toxicológico. Posteriormente, se escogió la modificación de la duplicación de la Galantamina, ya que fue la que mejor acoplamiento molecular y resultados toxicológicos obtuvo.

4 Discusión de resultados e impactos obtenidos



En este QR se presenta una tabla con las 80 modificaciones que se le realizaron a las moléculas de Rivastigmina y Galantamina, posteriormente se realizaron los estudios en las plataformas Swiss Target Prediction y ADMET Lab, así como los estudios de acoplamiento molecular con el programa Molegro Virtual Docker, se obtuvo que la duplicación de la Galantamina fue nuestra mejor modificación. Se puede utilizar tablas y figuras que aporten información importante, deben estar bien construidas. Las figuras se deben desplegar cerca de donde se les hace referencia en el texto y numerarlas secuencialmente a lo largo del texto.

En estas plataformas, la molécula de la imagen 1 tuvo un perfil toxicológico mejor que las moléculas base empleadas en la clínica, también, se obtuvo un mejor acoplamiento molecular en el sitio activo de la acetilcolinesterasa (enzima catalizadora del hidrólisis de la acetilcolina).

En comparación con la Galantamina y la Rivastigmina, nuestra modificación carece de un efecto hepatotóxico y se obtuvo una mejor interacción con el sitio activo de la acetilcolinesterasa. Es importante mencionar que, los fármacos empleados en la clínica actualmente tienen efectos colaterales más agresivos que nuestra nueva molécula, ya que la Galantamina puede causar hepatitis tóxica y la Rivastigmina puede provocar secreciones gástricas.

En la evaluación que se realizó del perfil ADMET lab, se analizó primero la absorción, donde se pudo observar dos puntos importantes, que son el Sustrato p-gp este es una glicoproteína Pgp-P que cumple un importante rol en la regulación del transporte de fármacos a través de las membranas celulares, sus sustratos favoritos son ligados con 5 o más grupos formadores de puentes de hidrógeno. El parámetro F30%, es la biodisponibilidad, que es la cantidad y la velocidad con la cuales un fármaco ingresa al organismo (se absorbe) y llega a estar disponible en el sitio de acción, con esto podemos observar que en nuestro compuesto sería de impacto positivo en nuestro organismo

Por otro lado, se tiene la distribución, que en este punto se analizó el PPB, que es la Plasma Protein Binding; este mide la eficacia de un fármaco, que puede ser afectada por el grado de unión a las proteínas dentro del plasma sanguíneo normalmente a albúmina (abajo de 90% es el óptimo). También, el Vd es el volumen de distribución, es decir, es la cantidad de agua corporal, que se requiere para disolver el

fármaco, como podemos observar en la Tabla 1 tanto el PPB como el Vd fueron verdes esto quiere decir, que tiene un impacto positivo en el organismo.

Por último, la excreción que este perfil, fue lo único que se salió de rango en nuestra evaluación in silico, esta es la velocidad con la que se elimina el fármaco. Se obtuvo este valor en negativo por el log P de la molécula, este fue de 2.24 está un poco más bajo del óptimo, pero por eso nuestra eliminación sería por vía urinaria.

Un cambio que podrías realizar a nuestra molécula, es incrementar el Log P para que se quede en circulación enterohepática y sea por eliminación biliar, esto se aplicaría, ya que se está tratando una enfermedad crónica degenerativa se requiere que el fármaco esté más en el organismo

Estas plataformas computacionales te ayudan a predecir las características de las moléculas, de acuerdo a su similitud con estructuras ya conocidas, esto involucra un menor costo en la investigación.

Swiss Target Prediction permite estimar los objetivos macromoleculares más probables de una molécula pequeña, asumida como bioactiva. La predicción se basa en una combinación de similitud 2D y 3D con una biblioteca de 370.000 activos conocidos en más de 3,000 proteínas de tres especies diferentes.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Se evaluó una molécula diseñada a partir de una modificación de duplicación de la Galantamina, que mostró un perfil farmacológico in silico superior a dos moléculas actualmente empleadas en la clínica. Las mejoras se registraron con una menor hepatotoxicidad y mayor afinidad teórica hacia el sitio activo de la acetilcolinesterasa.

Se recomienda la preparación de la molécula en el laboratorio para confirmar los resultados in silico en modelos in vitro.

Las futuras perspectivas para este fármaco es que a largo plazo sea un tratamiento más eficaz para el paciente, disminuyendo la toxicidad que puede llegar a afectar a largo plazo y el deterioro que causa la enfermedad, sino, también, disminuir los efectos adversos que los pacientes pueden presentar.

6 Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Marco Antonio Loza Mejía por su orientación y apoyo a lo largo de este proyecto.

7 Referencias

1. Swearingen, P. L. (2009). Manual de enfermería médico-quirúrgica. Elsevier Health Sciences.
2. Secretaría de Salud. (2021) Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores. Recuperado de: <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es>
3. J. Peña-Casanova. (s/f). Enfermedad de Alzheimer, del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos. Recuperado de: https://fiapam.org/wp-content/uploads/2012/10/Enfermedad_Alzheimer_de_diagnostico_a_terapia.pdf
4. Romano, M., Nissen, M. D., Del Huerto, N., & Parquet, C. (2007). Enfermedad de alzheimer. Revista de posgrado de la cátedra de medicina, 75, 9-12.
5. Drug Bank. (s/f). Galantamine. Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00674>

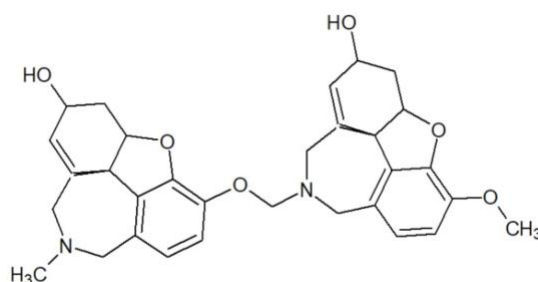


Imagen 1. Duplicación de la Galantamina**Tabla 1.** Comparación de las moléculas base con la duplicación de la Galantamina.

Compuesto	Re-rank score	LogP	Solubilidad	Perfil ADMETlab	Advertencias toxicológicas
Galantamina	-105.007	1.19	-2.67	Sustrato P-gp,F30%,PPB,Vd Excreción	Hepatotoxicidad
Rivastigmina	-105.016	1.196	-1.62	Sustrato P-gp,F30%,PPB,Vd Excreción	Secreciones gástricas
Galantamina-Galantamina	-166.598	2.24	-5.48	Sustrato P-gp,F30%,PPB,Vd Excreción	-