▪ ATRÁS

◦ PREMIO EXTRAORDINARIO DE DOCTORADO 2017-18 (Ciencias de la Salud)

GLYCOSYL AND ALKYL MODIFICATIONS ON POTENTIAL THERAPEUTIC DRUGS TARGETING PARASITIC, CANCER AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

Resumen

La tesis doctoral está centrada en el desarrollo de nuevos fármacos modificados con azúcares y ácidos grasos, para optimizar su actividad y selectividad terapéutica en enfermedades parasitarias, neurodegenerativas y cáncer.

Estas enfermedades suelen estar causadas por células con niveles de consumo de nutrientes muy altos. Por tanto, al conjugar fármacos con estos azúcares y/o ácidos grasos podemos usar esta característica avidez celular como “Caballo de Troya”. La intención es engañar a las células para que el fármaco sea preferentemente internalizado por aquellas más glotonas, obteniendo así más selectividad de la acción del fármaco. Esta conjugación además puede optimizar las propiedades del propio fármaco, incrementando su estabilidad, compatibilidad y acción en el medio biológico.

En colaboración con la Universidad de Pavia y el CNRS, empleamos esta estrategia para la preparación de conjugados de azúcares con moléculas capaces de estabilizar estructuras genómicas especiales, llamadas cuádruplex de guaninas, y así interferir en el proceso de multiplicación celular. Para ello, primero preparamos y caracterizamos la nueva familia de derivados, y después confirmamos su interacción con algunos de los cuádruplex asociadas al cáncer y parásitos. Después evaluamos su acción y selectividad, y exploramos como algunos los derivados interactúan con las diferentes células. Los mejores derivados lograron ser cerca de 4 veces más selectivos frente al cáncer, 5 veces más frente a los parásitos causantes de Leishmaniasis y Malaria, y 50 veces más frente al parásito causante de la enfermedad de sueño, que hacía las células humanas normales usadas de control.

Siguiendo una estrategia similar, en colaboración con grupos del CSIC, preparamos y evaluamos nuevas familias de derivados de fenoles naturales, presentes en el aceite de oliva y el vino tinto. Optimizamos derivados de Hydroxytyrosol como agentes antiparasitarios y el mejor candidato mostró una potente y selectiva actividad frente al parásito causante de la enfermedad de sueño. También optimizamos derivados de resveratrol como potenciales agentes neuroprotectores y anti-inflamatorios, con la idea de usar la avidez de las neuronas por el azúcar y los efectos antiinflamatorios de algunos ácidos grasos a nuestro favor. El mejor derivado demostró una actividad potente en modelos de la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y degeneración macular.

Esta tesis doctoral ha dado como resultado directo la publicación de cinco artículos en revistas científicas, y el desarrollo de dos patentes.

Aportaciones significativas

-G-quadruplex identification in the genome of protozoan parasites points to naphthalene diimide ligands as new antiparasitic agents. **E. Belmonte-Reche et al.**, *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 61, 1231– 1240.

-Alkylated resveratrol prodrugs and metabolites as potential therapeutics for neurodegenerative diseases. **E. Belmonte-Reche** *, P. Peñalver* *et al.*, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 146, 123– 138. (*Contributed equally)

-Tyrosol and hydroxytyrosol derivatives as antitrypanosomal and antileishmanial agents. **E. Belmonte-Reche et al.** *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 119, 132– 140.