



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives

PROGRAMA DE CRIBATGE RACIONAL DE COMPOSTOS ESTABILITZADORS DE LA UNIÓ TRANSTIRRETINA-A β COM A POTENCIALS FÀRMACS MODULADORS DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Gemma Arsequell Ruiz

Institut Química Avançada de Catalunya - CSIC. Barcelona

Isabel Cardoso

Institute for Molecular Biology and Cell Biology. Porto

Jordi Llop Roig

CICbiomaGUNE. Sant Sebastià

Jesús Jiménez Barbero

CIC bioGUNE

Jordi Ramon Quintana Ruiz

Parc Científic de Barcelona - UB. Barcelona

Quin era l'objectiu del projecte?

Establir un programa de descobriment de fàrmacs (*Drug Discovery*) per a la malaltia d'Alzheimer gràcies al treball coordinat d'un consorci transdisciplinari. En concret, es pretenia identificar noves molècules petites que actuessin augmentant la interacció entre la proteïna transtirretina i el pèptid A β amiloide. Un altre objectiu era l'estudi del mecanisme d'aquesta interacció a diferents nivells.

Què han descobert?

En aquest programa de descobriment de fàrmacs, el consorci ha integrat estudis computacionals amb assaigs biològics *in vitro* i això ha permès obtenir molècules petites que es comporten com a xaperones de la interacció. El cribratge de noves molècules petites, xaperones, s'ha realitzat gràcies al desenvolupament durant el

projecte d'un assaig ternari d'alt rendiment (*HTS screening*). Per corroborar l'activitat xaperona s'han dut a terme estudis biofísics i estructurals per fer una selecció final de xaperones. Finalment, s'ha realitzat l'estudi longitudinal *in vivo* d'imatge molecular (PET) amb animals transgènics de la malaltia, en grups d'animals als quals s'ha administrat, via oral, un fàrmac com el Tolcapone i el nostre *lead compound*, el iododiflunisal, en diferents grups d'animals.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Hem mostrat que existeixen molècules petites, xaperones, que milloren la interacció entre la transtirretina i el pèptid A β amiloide. Aquesta descoberta és una nova estratègia de descobriment de fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer i, per tant, amplia el grup d'estratègies terapèutiques actuals a nivell preclínic per a la malaltia d'Alzheimer.

Tot i haver identificat nous candidats a fàrmacs i algun fàrmac apte per a reposicionament (*repurposing*), la seva aplicació en clínica serà a llarg termini, pel complex desenvolupament preclínic i clínic.