

INHIBIDORES DE CISTEÍNA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS TROPICALES

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La Universidad Jaume I de Castelló (UJI) ha desarrollado y patentado nuevos compuestos que muestran una potente actividad inhibitoria contra dianas terapéuticas de tipo cisteína proteasas, lo que los convierte en potenciales fármacos contra enfermedades tropicales como la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas o la malaria, mostrando además una baja toxicidad. Los ensayos celulares demuestran que los nuevos compuestos químicos inhiben selectivamente el desarrollo de los protozoos causantes de dichas enfermedades frente a células humanas.

La malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis son las principales patologías parasitarias en los países en desarrollo. Todas ellas generan enormes perjuicios en términos de sufrimiento humano y mortandad, y son una rémora para el desarrollo económico y social de esos territorios.

La investigación farmacológica no ha dado todavía con una solución definitiva para este desafío sanitario mundial. Los medicamentos que actualmente se emplean muestran bien una baja eficacia o bien efectos secundarios indeseables, si no ambas cosas a la vez. Por ello, existe una necesidad acuciante de encontrar nuevos fármacos para estas patologías.

Todos los agentes patógenos causantes de estas cuatro enfermedades tropicales exhiben una actividad enzimática común esencial para su ciclo de vida, la desarrollada por las enzimas del grupo de las cisteína proteasas: la cruzaina en el caso del *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), la rhodesaina en el caso del *Trypanosoma brucei* (enfermedad del sueño) y la falcipaina en el caso del *Plasmodium falciparum* (malaria). Estas enzimas han sido identificadas como dianas terapéuticas para estas enfermedades.

Por ello, no es de extrañar que recientemente las investigaciones se hayan encaminado a la búsqueda de compuestos capaces de inhibir la acción de estas cisteína proteasas, con el objetivo de bloquear el ciclo de vida natural de los protozoos e impedir el avance de la infección. La síntesis de inhibidores de estas enzimas podría dar lugar a nuevos fármacos para combatir la malaria, la enfermedad de Chagas y

la del sueño, especialmente como una alternativa a la terapia tradicional en organismos resistentes.

Hasta el momento, esta estrategia ha arrojado resultados no del todo satisfactorios. Por ejemplo, se han desarrollado inhibidores de cisteína proteasa irreversibles basados en péptidos que presentan la desventaja de su alta reactividad, con lo que resultan poco selectivos y, por tanto, muy tóxicos. Con el fin de aumentar la selectividad y reducir la reactividad de estos compuestos se han preparado otras moléculas menos reactivas pero que quedan penalizadas por no ser eficaces in vivo debido a su baja biodisponibilidad.

La tecnología que aquí se presenta pretende superar todas estas limitaciones. Para ello, los investigadores de la Universitat Jaume I han diseñado y sintetizado una familia de un nuevo tipo de compuestos químicos que inhiben las cisteína proteasas parasitarias muy eficazmente. Los inhibidores dan los siguientes valores expresados como cociente de constantes cinéticas del proceso inhibitorio de las enzimas propias de cada enfermedad:

- Rhodesaina (Enfermedad del sueño)

$$k_{inact}/K_I = 1.610.000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$IC_{50} = 0,01635 \text{ }\mu\text{M}$$

-Falcipaina (Malaria)

$$k_{inact}/K_I = 28.200 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$IC_{50} = 0,19 \text{ }\mu\text{M}$$

Cruzaina (Enfermedad de Chagas)

$$k_{inact}/K_I = 709.400 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$IC_{50} = 0,0111 \text{ }\mu\text{M}$$

En el caso concreto de la rhodesaina los compuestos también se han ensayado frente a las cisteína proteasas humanas conocidas como catepsinas B y L, que, como la rhodesaina, pertenecen a la familia de la papaína. En algunos casos los valores de IC_{50} son similares a los de rhodesaina, pero en todos los casos el valor k_{inact}/K_I es uno o dos órdenes de magnitud menor que contra rhodesaina.

INHIBIDORES DE CISTEÍNA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS TROPICALES

SECTORES DE APLICACIÓN EMPRESARIAL

La tecnología es útil para la industria en el sector de la industria farmacéutica, y más específicamente en aquellas empresas dedicadas al desarrollo, fabricación y comercialización de tratamientos para tripanosomiasis, leishmaniasis, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas o malaria.

VENTAJAS TÉCNICAS Y BENEFICIOS EMPRESARIALES

Las ventajas de esta tecnología son:

- Los compuestos inhiben selectivamente a las cisteína proteasas parasitarias frente a las humanas.
- Síntesis sencilla: la síntesis de los compuestos consiste sólo en dos etapas de reacción a partir de materiales de partida accesibles y muestran rendimientos elevados.

El principal aspecto innovador de las moléculas es su modo de acción frente a la diana terapéutica, ya que pueden actuar como inhibidores reversibles o como inhibidores irreversibles, lo que representa una ventaja frente a otros inhibidores. Este modo de acción contribuye a la eficiencia terapéutica del compuesto.

ESTADO DE DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA

La fase de síntesis de los compuestos está concluida. Se han realizado pruebas de eficacia in vitro y en células, arrojando todos ellos resultados positivos. El próximo paso es pruebas de toxicidad y el inicio de ensayos clínicos.

DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

Inventión protegida mediante patente europea con referencia EP14382283.1 y fecha de solicitud 17/07/2014, y patente europea con referencia EP14382307.8 y fecha de solicitud 04/08/2014

COLABORACIÓN BUSCADA

- Acuerdo de licencia de uso, fabricación o comercialización.
- Realización de ensayos clínicos.

DATOS DE CONTACTO

Hugo Cerdà

Oficina de Cooperación en Investigación y Desarrollo Tecnológico (OCIT)

Universitat Jaume I de Castelló

Tel: +34 964387487

e-mail: hcerda@uji.es

Web: <http://ujiapps.uji.es/serveis/ocit/base/empresa/patents/>