

Desarrollo de nitroalquenos derivados de tocoferol y análogos: nuevos agentes antiinflamatorios y antiaterogénicos para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas y cardiovasculares

Rosina Dapuzo^{1,4}, Jorge Rodríguez^{1,4}, Germán Galliussi¹, Lucía Turell², Gerardo Ferrer-Sueta², Adriana Carlomagno¹, Paola Contreras^{1,3}, Williams Porcal^{1,4}, Carlos Escande¹, Carlos Batthyány¹, Gloria V. López^{1,4}

1-Instituto Pasteur de Montevideo, 2-Laboratorio de Físicoquímica Biológica, Facultad de Ciencias, UdelaR, 3-Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UdelaR, 4-Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.
dapuzo@gmail.com

En la base patogénica de las enfermedades crónicas no transmisibles juega un rol central un proceso inflamatorio crónico, estéril, desarrollado a bajo ruido a nivel sistémico y relacionado con la activación de diferentes vías de señalización celular: NFkB, Nrf2-Keap1 e inflammasoma. En este contexto, y con el objetivo de detener la epidemia de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, nuestro grupo ha centrado su trabajo de investigación en el desarrollo de nitroalquenos análogos del alfa-tocoferol como nuevas moléculas antiinflamatorias y antiaterogénicas [1,2,3].

Por una parte, diseñamos y sintetizamos compuestos híbridos (NATOH) de modo de encontrar en una misma molécula la acción antiinflamatoria/antiaterogénica de los nitroalquenos sumado al transporte selectivo del alfa-tocoferol en el organismo a través de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). El alfa-tocoferol es el principal compuesto antioxidante presente en las LDL y las LDL constituyen la principal fuente de lípidos y colesterol que forman y contribuyen al desarrollo de la placa de ateroma. De esta forma, nuestra estrategia consiste en cargar a las lipoproteínas con nuestro potencial fármaco y que la LDL actúe como un transportador del mismo a la placa de ateroma, lesión característica de la aterosclerosis.

Por otra parte, hemos diseñado y sintetizado nitroalquenos derivados de Trolox™ (NATx0), análogo hidrosoluble del alfa-tocoferol, que presenten propiedades biológicas más potentes, y a los que les podemos modular la hidrofobicidad, así como también la electrofilia de modo de favorecer la farmacocinética y farmacodinamia de la molécula. Así, con esta generación de nitroalquenos de síntesis racional buscamos generar nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento de un conjunto de patologías prevalentes (síndrome metabólico, diabetes tipo II e hipertensión arterial) que tienen una base inflamatoria crónica, pero para cuyo tratamiento un antiinflamatorio hidrosoluble puede llegar a ser una mejor opción terapéutica.

Los resultados de los estudios físicoquímicos y en cultivos celulares demuestran que son compuestos con actividad antiinflamatoria (inhiben NFkB, activan Nrf2/Keap-1 e inhiben la activación del inflammasoma NLRP3). NATx0 disminuye la liberación de IL-1β en modelo de inflamación aguda en ratón por administración de LPS y en ratones previene la aparición de resistencia a la insulina inducida por obesidad. Además, el NATOH es capaz de incorporarse a las lipoproteínas *in vitro* y, previene la formación de placa de ateroma en un modelo de ratones apoE^{-/-} alimentados con dieta rica en grasas e inhibe el desarrollo de hipertensión arterial inducida por Ang II en ratones.

[1] Cui T1, Schopfer FJ, Zhang J, et al *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 35686-98. [2] Batthyány, C.I.; López, G.V. (Complexa, Inc.), WO2015/073527 A1 [3] López, G.V., Batthyány, C., Escande, C., Dapuzo, R., Application No. 15/244,370.