

Productos Naturales como moduladores de proteínas relacionadas a patologías y agentes patógenos humanos

PROGRAMA A DESARROLLAR:

I. OBJETIVOS: (Orientar hacia quiénes va dirigido):

El curso está dirigido a profesionales farmacéuticos, biólogos, químicos, ingenieros agrónomos y profesionales que trabajen con plantas medicinales/extractos vegetales y sus productos naturales.

El objetivo es ofrecer una actualización y avance acerca del estado del conocimiento sobre productos naturales (PNs) y su potencialidad farmacológica; apuntando específicamente a la investigación que se desarrolla en PNs como moduladores de proteínas relacionadas a patologías humanas y/o agentes patógenos que tienen incidencia en la generación o producción de diferentes enfermedades en humanos.

II. Programa teórico

Tema 1: Productos Naturales como moduladores de proteínas relacionadas a patologías y agentes patógenos humanos

-Generalidades. Grupos químicos de metabolitos secundarios. Características. Diferentes actividades farmacológicas.

Tema 2: Modulación de la actividad de enzimas antioxidantes por metabolitos secundarios de plantas

- Generalidades del Estrés Oxidativo. Antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.
- Componentes del sistema antioxidante enzimático. Superoxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión S-transferasa. Generalidades y funciones. Metodología para la evaluación de la actividad antioxidante.
- Relación del sistema enzimático antioxidante con patologías y agentes patógenos humanos.
- Modulación del sistema enzimático antioxidante por compuestos de origen vegetal. Actividad prooxidante y antioxidante. Mecanismos de acción. Relación estructura-actividad.

Tema 3: Modulación de proteínas implicadas en ciertas enfermedades neurodegenerativas por PNs

- Algunas enfermedades neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer (EA) y Enfermedad de Parkinson. Proteínas claves en estos procesos: péptido β -amiloide y proteína tau, α -sinucleína, Enzimas: secretasas, BACE, GSK-3 β . Receptores: RAGE.
- El sistema colinérgico y la EA: rol de la Colinesterasas (ChE). Uso de inhibidores de las ChE en la farmacoterapia. Principales PNs que actúan sobre estas enzimas.
- Péptido β -amiloide: inhibidores de su agregación. Avances en el estudio de PNs anti-amiloidogénicos.
- Efecto de PNs sobre otros posibles blancos terapéuticos en EA: Tau, GSK-3 β ,

secretasas, BACE.

-Estrés oxidativo e inflamación como factores desencadenantes de enfermedades neurodegenerativas.

Tema 4: **PNs como moduladores de enzimas relacionadas a procesos de pigmentación.**

-Proteínas que regulan los procesos de pigmentación: enzima tirosinasa y enzimas relacionadas a tirosinasa. Características y funciones. Biosíntesis de melanina. Actividad monofenolasa y difenolasa de tirosinasa. Impacto en distintas patologías.

-Principales metabolitos secundarios que modulan su producción. Actividad inhibidora y promotora de dichas enzimas. Características estructurales de algunos PNs para modular su acción. Mecanismo de acción. Potenciales aplicaciones terapéuticas.

-Inhibidores de tirosinasa y su relación con la enfermedad de Parkinson.

Tema 5: **PNs como moduladores de proteínas relacionadas a procesos inflamatorios.**

-Procesos inflamatorios crónicos (PIC) y su asociación con diferentes patologías.

-Proteínas inflamatorias: Sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). PNs inhibidores de la expresión de iNOS y COX inducida en PIC.

-Patologías autoinflamatorias. Gota. Rol de inhibidores de Xantina oxidasa (XO). Estudios en modelado molecular de inhibidores de XO.

Tema 6: **PNs como Moduladores de proteínas de membrana que confieren resistencia a través del transporte activo de drogas.**

-Proteínas de membrana y transporte activo de drogas: Clasificación. Generalidades estructurales y funcionales.

-Transportadores de drogas como mecanismo de resistencia. Modulación del funcionamiento de transportadores de drogas como herramienta para revertir la resistencia múltiple a la terapia antineoplásica, antifúngica y antihelmíntica.

-Metabolitos secundarios de plantas que modulan el transporte activo de drogas en membranas de células de cáncer, hongos y parásitos.

Tema 7: **Estrategias de modelado molecular para la búsqueda de PNs como inhibidores enzimáticos:** Generalidades. Reconocimiento Molecular. Complejos Proteín-Ligando. Tipos de Interacciones. Modelos de Interacción. Estudios Estructurales. Búsquedas en Bases de Datos. Modelado Molecular. Docking Molecular. Ejemplos de casos y sus aplicaciones.

III. Metodología de evaluación: Presentación Oral

IV. **Bibliografía:**

Bioactive compounds in plants – benefits and risks for man and animals. Aksel Bernhoft. The Norwegian Academy of Science and Letters, Oslo, 2010.

An Updated Review of Tyrosinase Inhibitors Te-Sheng Chang. Int. J. Mol. Sci. 2009, 10, 2440-2475.

Stilbenes with tyrosinase inhibitory activity. Kittisak Likhitwitayawuid. *Current Science*, 2008, 94, (1), 10.

Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects
Francisco Solano, Stefania Briganti, Mauro Picardo and Ghanem Ghanem. *Pigment Cell Res.* 2006, 19; 550–571.

Prenylated Flavanones With Anti-Tyrosinase Activity From *Dalea boliviana*. Peralta, M.; Ortega, MG; Agnese, AM; Cabrera, JL *Journal of Natural Products* 2011,74(2) 158-162.

Chemical reassignment of prenylated flavanones from *Dalea elegans* and determination of kinetics parameters related to their anti-tyrosinase activity. Mariana Andrea Peralta*, María Daniela Santi*, Alicia Mariel Agnese, María Gabriela Ortega, and José Luis Cabrera. *Phytochemistry letters* 2014, 10, 260-267. *Contributed equally to this publication.

Chemical and bioactivity of flavanones obtained from roots of *Dalea pazensis* Rusby. María D. Santi, Mariana A. Peralta, Catherine S. Mendoza, José Luis Cabrera and María G. Ortega. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2017, 27(8),1789-1794.

The Biochemical and Cellular Basis for Nutraceutical Strategies to Attenuate Neurodegeneration in Parkinson's disease. Mazzió, E. A., Close, F., Soliman, K. F. A. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12, 506-569.

Flavonoids, apigenin and icariin exert potent melanogenic activities in murine B16 melanoma cells. Yan Yea, Gui-Xin Chou, Hui Wang, Jian-Hong Chu, Zhi-Ling Yu *Phytomedicine* 2010,18, 32–35.

Modulation of Inflammatory Genes by Natural Dietary Bioactive Compounds. MIN-HSIUNG Pan, Ching-Shu Lai, Slavik Dushenkov and Chi-Tang Ho. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 4467–4477.

The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. Elliott Middleton, Jr., Chithan Kandaswami, and Theoharis C. Theoharides. *Pharmacol Rev* 2000 52:673-751.

Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases
Jialiang Hu, Philippe E. Van den Steen, Qing-Xiang A. Sang and Ghislain Opdenakker. *Nat Rev Drug Discov* 2007 6(6):480-98.

Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease Ana García-Lafuente, Eva Guillamón, Ana Villares, Mauricio A. Rostagno and José Alfredo Martínez. *Inflamm. Res.* (2009) 58:537–552.

Matrix metalloproteinases – an overview. Bhupinder Singh Sekhon. *Res Rep Biol* 2010:1 1–20.

Recent Developments in Anti- Inflammatory Natural Products. Raju Gautam and Sanjay M. Jachak. *Med Res Rev.* 2009 29(5):767-820.

Quercetin Tetraacetyl Derivative Inhibits Lps- Induced Nitric Oxide Synthase (iNOS) Expression In J774A.1 Cells. Ortega, M.G.; Saragusti.AC; Cabrera, JL , Chiabrandó, GA. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010, 498 105–110.

Inhibitory Effect Of Quercetin On The Matrix Metatolloproteinase 9 Activity. Molecular Mechanism And Structural-Activity Relationships Of The Flavonoid-Enzyme Interaction
Alejandra C. Saragusti, María G. Ortega, José L. Cabrera, Darío A. Estrin, Marcelo A. Marti, Gustavo A. Chiabrandó.. *European Journal of Pharmacology* 2010, 644, (1-3), 138-145.

Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. *Nature* 2006, 440(7081), 237-41.

Urate crystals induce NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion and proliferation in isolated primary human T-cells. Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Makri P., Liakopoulos V., Stefanidis I. *Hippokratia* 2015, 19(1), 41-6.

Inhibition of chrysin on xanthine oxidase activity and its inhibition mechanism. Suyun Lin, Guowen Zhang, Yijing Liao, Junhui Pan. *International Journal of Biological Macromolecules* 2015, 81, 274–282.

Myricetin inhibits the generation of superoxide anion by reduced form of xanthine oxidase. Cen Zhang, Guowen Zhang, Yijing Liao, Deming Gong. *Food Chemistry* 2017, 22, 1569–1577.

Isolation of a bioactive flavonoid from *Spilanthes calva* D.C. in vitro xanthine oxidase assay and in silico study. P. Jayaraj, Bijo Mathew, B. Parimaladevi, V. Alex Ramani, R. Govindarajan. *Biomedicine and Preventive Nutrition* 2014, 4, (4), 481-484.

Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase. Chun-Mao Lin, Chien-Shu Chen, Chien-Tsu Chen, Yu-Chih Liang, and Jen-Kun Lin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002, 294, 167–172.

Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids. Van Hoorn D.E.C., Nijveldt R.J., Van Leeuwen P.A.M., Hofman Z., M'Rabet L., De Bont D.B.A., Van Norren K. *European Journal of Pharmacology* 2002, 451, 111-118.

Natural Antioxidants of Plants Acting as Scavengers of Free Radicals. Warjeet S. Laitonjam. Edited by Atta-ur-Rahman. In: *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 37, 2012, Chapter 9, Pages 259-275 Elsevier.*

Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. John M.C. Gutteridge a, Barry Halliwell *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010, 393, 561–564.

2019 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia* 2019 15: 321-387.

Natural products-based amyloid Inhibitors. Velander P, Wu L, Henderson F, Zhang S, Bevan D, Xu B. *Biochemical Pharmacology* 2017, 139, 40-55

Structure of amyloid oligomers and their mechanisms of toxicities: Targeting amyloid oligomers using novel therapeutic approaches. Salahuddin P, Fatima M, Abdelhameed A, Nusrat S, Khan R. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2016, 114, 41-58.

Amyloid β -interacting partners in Alzheimer's disease: From accomplices to possible therapeutic targets. Han S, Park J, Jung I. *Progress in Neurobiology* 137 (2016) 17–38.

Acetylcholine and memory: A long, complex and chaotic but still living Relationship. Jacques Micheau and Aline Marighetto. *Behavioural Brain Research* 221 (2011) 424–429

Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. Manjinder Singh, Maninder Kaur, Hitesh Kukreja, Rajan Chugh, Om Silakari, Dhandeep Singh. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2013 70:165-188

Inhibition of Amyloid Formation. Torleif Härd and Christofer Lendel. *Journal of Molecular Biology*. 2012 421 (4–5):441–465.

Anticholinesterase activity in an alkaloid extract of *Huperzia saururus*. Ortega María Gabriela, Agnese Alicia Mariel y Cabrera José Luis. *Phytomedicine*, (2004).11 (6), 539-43.

Study of the interaction of *Huperzia saururus* Lycopodium alkaloids with the acetylcholinesterase enzyme. Marcelo Puiatti, José Luis Borioni, Mariana Guadalupe Vallejo, José Luis Cabrera, Alicia Mariel Agnese, María Gabriela Ortega, Adriana Beatriz Pierini. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, (2013). 44, 136-144.

Amino acids content and acetylcholinesterase inhibition of *Huperzia saururus* infusion and decoction. Vallejo M., Dimmer Jesica, Ortega M., Cabrera J. L and Agnese. *Pharmaceutical Biology* (2013), 51 (10) 1341-1345.

Chapter 6 - Natural Compounds (Small Molecules) as Potential and Real Drugs of Alzheimer's Disease: A Critical Review Lucie Cahlíková, Kateřina Macáková, Nina Benešová, Jakub Chlebek, Anna Hošťálková, Lubomír Opletal. Edited by Atta-ur-Rahman. In *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 42, 2014, Chapter 6, Pages 153-194*.

A Prenylated Flavonoid From *Dalea elegans* Inhibits Rhodamine 6G Efflux In Multidrugresistant *Candida albicans*. Mariana Peralta, Maximiliano Calise, M. Cecilia Fornari, M. Gabriela Ortega, Roberto A. Diez, José L. Cabrera, Cristina Pérez. *Planta Medica* 2012, 78, 1-7.

Discovering Natural Product Modulators to Overcome Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. Chung-Pu Wu, Shinobu Ohnuma, Suresh V. Ambudkar. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011, 12, 609–620.

P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. Anne Lespine, Cécile Ménez, Catherine Bourguinat, Roger K. Prichard. *International Journal for Parasitology*, 2012, 58–75.