

## 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/as, biólogos/as, químicos/as, ingenieros/as agrónomos/as 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  $\beta$ -amiloide y proteína tau,  $\alpha$ -sinucleína, Enzimas: secretasas, BACE, GSK-3 $\beta$ . 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  $\beta$ -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 $\beta$ ,

secretasas, BACE.

**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.

**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- Programa Teórico-Práctico

La temática, estará en relación al tema N° 7: "**Estrategias de modelado molecular para la búsqueda de PNs como inhibidores enzimáticos**", con las siguientes actividades:

- 1) Selección de proteínas target farmacológicos recurriendo a distintas fuentes de anotación funcional y de interacción proteína-proteína (Gene Ontology, STRING, KEGG).
- 2) Estudios de Modelado de Molecular de targets farmacológicos empleando Programas libres.

IV- Metodología de evaluación: Presentación Oral

v- **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.** Mazzio, 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 , Chiabrande, GA. Archives of Biochemistry and Biophysics 2010, 498 105–110.

**Inhibitory Effect Of Quercetin On The Matrix Metalloproteinase 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. Chiabrando.. *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 $\beta$  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  $\beta$ -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 Beatríz 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 Jessica, 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.

**Review on natural products databases: where to find data in 2020** Maria Sorokina and Christoph Steinbeck. *Journal of Cheminformatics*. (2020) 12:20.

**Influence of the Structural Accuracy of Homology Models on Their Applicability to Docking-Based Virtual Screening: The  $\beta_2$  Adrenergic Receptor as a Case Study.** Stefano Costanzi, Austin Cohen, Abigail Danfora, and Marjan Dolatmoradi *Journal of Chemical Information and Modeling* 2019 59 (7), 3177-3190

**Performance of virtual screening against GPCR homology models: Impact of template selection and treatment of binding site plasticity.** Jaiteh M, Rodríguez-Espigares I, Selent J, Carlsson J (2020). *PLOS Computational Biology* 16(3): e1007680.

**Effects of gabaergic phenols on the dynamic and structure of lipid bilayers: A molecular dynamic simulation approach.** *PLoS One*. Miguel V, Villarreal MA, García DA. 2019 Jun 25;14(6):e0218042. doi: 10.1371/journal.pone.0218042. PMID: 31237897; PMCID: PMC6592534.

**Molecular dynamics simulations of the interactions of medicinal plant extracts and drugs with lipid bilayer membranes.** Kopeć W, Telenius J, Khandelia H. *FEBS J*. 2013 Jun; 280 (12):2785-805. doi: 10.1111/febs.12286.

**Neuroprotective effects of prenylated flavanones isolated from *dalea* species, *in vitro* and *in silico* studies** Santi, M. D., Arredondo F., Carvalho D., Echeverry, C., Prunell, G., Peralta M., Cabrera J.L., Ortega M.G., Eduardo Savio, Abin-Carriquiry J.A.. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206 (2020) 112718.