

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 (PNs) 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 PNs

-Generalidades del Estrés Oxidativo. Antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.

-Componentes del sistema antioxidante enzimático. Superóxido 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. Modelos de estudio.

-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-amiloideogénicos.

- Efecto de PNs sobre otros posibles blancos terapéuticos en EA: Tau, GSK-3 β , 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.

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 fármacos.

- Proteínas de membrana y transporte activo de fármacos: Clasificación. Generalidades estructurales y funcionales.
- Transportadores de fármacos como mecanismo de resistencia. Modulación del funcionamiento de transportadores de fármacos como herramienta para revertir la resistencia múltiple a la terapia antineoplásica, antifúngica y antihelmíntica.
- Metabolitos secundarios de plantas que modulan el transporte activo de fármacos en membranas de células de cáncer, hongos y parásitos. Mecanismos y relación estructura-actividad.

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:

A comprehensive review on tyrosinase inhibitors Samaneh Zolghadri Asieh Bahrami Mahmud Tareq Hassan Khan,^b J. Munoz-Munoz,^c F. Garcia-Molina, F. Garcia-Canovas and Ali Akbar Saboury J. Enzyme Inhib Med Chem. 2019; 34(1): 279–309.

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, Caterine S. Mendoza, José Luis Cabrera and María G. Ortega. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2017, 27(8),1789-1794.

In vitro biological evaluation and molecular docking studies of natural and semisynthetic flavones from *Gardenia oudiepe* (Rubiaceae) as tyrosinase inhibitors. Santi M.D., Bouzidi C., Gorod N.S., Puiatti M., Michel S., Grougnet R., Ortega M.G. **Bioorganic Chemistry**, 2019, 82, 241-245.

Flavonoids: an overview. A. N. Panche, A. D. Diwan, S. R. Chandra. Journal of Nutritional Science 2016; 5: e47.

The antioxidant activity of a prenyl flavonoid alters its antifungal toxicity on *Candida albicans* biofilms. Peralta M, M G. Ortega, Cabrera JL, Paraje MG. **Food and Chemical Toxicology**, 2018, 114, 285-291.

Flavonoids as protective agents against oxidative stress induced by gentamicin in systemic circulation. Potent protective activity and microbial synergism of luteolin. Bustos P.S., Deza-Ponzio R., Páez PL, Cabrera JL, Virgolini MB, Ortega MG. Food and Chemical Toxicology, 2018, 118, 294-302.

Hepatoprotective effects of green *Capsicum annum* against ethanol induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. Das M., Basu S., Banerjee B., Sen A., Jana K., Datta G. J Ethnopharmacol, 2018, 227,69-81.

Quercetin tetraacetyl derivative inhibits LPS-induced nitric oxide synthase (iNOS) expression in J774A.1 cells. Ortega MG, Saragusti AC, Cabrera JL, Chiabrande GA. Arch Biochem Biophys. 2010, 498(2),105-110.

Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice. Ren Q, Guo F, Tao S, Huang R, Ma L, Fu P. Biomed Pharmacother. 2020, 122, 109772.

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.

Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. Carmen Rodríguez-García, Cristina Sánchez-Quesada, José J. Gaforio. Antioxidants 2019, 8 (5), 137.

The Antioxidant Capacities of Natural Products 2019. Susana M. Cardoso, Alessia Fazio. Molecules 2020, 25 (23), 5676.

Alzheimer's Association Annual Report. 2022. Alzheimer's Association (2022). <https://www.alz.org/about/annual-report>. Acceso 12 de setiembre de 2024.

The complex pathway between amyloid β and cognition: implications for therapy. Jagust W, Teunissen C, DeCarli C. *Lancet Neurol* 2023; 22: 847–57

Natural Products Targeting Amyloid Beta in Alzheimer's Disease. Lee J, Ahn N, Choi S, Kwon, Y, Yang S. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(5), 2341.

Selected Natural Products in Neuroprotective Strategies for Alzheimer's Disease-A Non-Systematic Review. Wojtunik-Kulesza K, Oniszczyk T, Mołdoch J, Kowalska I, Szponar J, Oniszczyk A. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 1212.

Research progress of natural products and their derivatives against Alzheimer's disease. Jin-Ying Liua, Hong-Yan Guoa, Zhe-Shan Quana, Qing-Kun Shena, Hong Cuiband Xiaoting Li. *J Enz Inhib Med Chem* 2023, 38(1), 2171026.

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.

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.

Anti-Fungal Efficacy and Mechanisms of Flavonoids. Mohammed Saleh Al Aboody and Suresh Mickymaray. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb; 9(2): 45.

Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-*Candida albicans* activity *in vitro* Dalia Seleem, Vanessa Pardi, Ramiro Mendonça Murata. *Archives of Oral Biology*, 2017, 76, 76-83.

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.

Interactions of a prenylated flavonoid from *Dalea elegans* with fluconazole against azole-resistant *Candida albicans* Barceló S, Peralta M, Calise M, Finck S, Ortega MG, Diez R, Cabrera JL, Pérez C. *Phytomedicine*, 2017, 32 24–29.

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 β_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.

Melanogenic inhibitory effects of triangularin in B16F0 melanoma cells, *in vitro* and molecular docking studies Santi MD, Peralta MA, Puiatti M, Cabrera JL, Ortega MG. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2019, 27, 3722-3728.

A state-of-the-art review and prospective therapeutic applications of prenyl flavonoids as chemosensitizers against antifungal multidrug resistance in *Candida albicans*. Santi, M. D., Ortega, M. G., & Peralta, M. A. *Current Medicinal Chemistry*, 2022, 29 (24), 4251-4281.