

University of Groningen

## Development of novel small-size peptides as putative therapeutic drugs

Masman, Marcelo Fabricio

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Masman, M. F. (2010). *Development of novel small-size peptides as putative therapeutic drugs*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# RESUMEN

---

## DESARROLLO DE NUEVOS PÉPTIDOS DE PEQUEÑO TAMAÑO COMO DROGAS TERAPÉUTICAS PUTATIVAS

**EL DISEÑO RACIONAL DE DROGAS PEP-TÍDICAS MEDIADO POR TÉCNICAS COMPUTACIONALES.** Este trabajo de tesis se focaliza en el desarrollo de pequeños péptidos con aplicaciones terapéuticas putativas. En particular, hemos focalizado nuestros esfuerzos en el diseño de estructuras peptídicas que posean, ya sea, actividad antifúngica (CAPÍTULOS 2-4) o capacidad de controlar las deposiciones proteicas que causan las lesiones cerebrales características del mal de Alzheimer (CAPÍTULOS 5-7). En el campo de la química medicinal de hoy el uso de técnicas computacionales es una importante y casi inevitable etapa en el desarrollo de nuevas drogas. Con el uso de estas técnicas es posible, con cierta exactitud, simular lo que sucede a nivel molecular entre una nueva droga y su(s) molécula(s) target(s), por ejemplo: proteínas, ADN, membranas celulares, etc. Simulaciones de la dinámica molecular es una de las técnicas utilizadas en este trabajo de tesis y quizás es la técnica más frecuentemente aplicada en la química medicinal actual. Novedosas estructuras peptídicas han sido diseñadas basándonos en los resultados obtenidos con este tipo de técnicas. Estas nuevas drogas putativas han sido desarrolladas con el objetivo de lograr los óptimos efectos deseados.

**NUEVAS DROGAS PEP-TÍDICAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS.** Las infecciones fúngicas en humanos son de común ocurrencia y pueden afectar piel, intestinos y cerebro entre otros órganos. Estos patógenos fúngicos son difíciles de combatir y amenazan contra la vida de las personas afectadas, especialmente en pacientes con SIDA, cáncer, que hayan recientemente recibido un órgano trasplantado, sufrido quemaduras, malnutrición, etc. Esto es debido a que estos pacientes poseen un sistema inmunológico marcadamente debilitado, creando así una situación ideal de ataque para este tipo de microorganismos patógenos. Estas infecciones fúngicas son difíciles de suprimir y actualmente no disponemos de una droga que sea realmente selectiva, segura y efectiva para su tratamiento. Es por esto que hay una gran necesidad de producir drogas anti-fúngicas que sean innovadoras y sobre todo selectivas. En este trabajo de tesis se han estudiado pequeños péptidos de ocurrencia natural con potencial actividad anti-fúngica. Esta actividad ha sido testeada en cultivos celulares de diversos patógenos fúngicos comunes. Algunos de los péptidos anti-fúngicos reportados aquí mostraron una prometedora tendencia a convertirse en drogas selectivas que podrían ejercer sus

efectos anti-fúngicos mediante la interacción con la membrana celular fúngica.

**NUEVOS PÉPTIDOS QUE NOS PROTEJAN CONTRA EL MAL DE ALZHEIMER.** El mal de Alzheimer es una enfermedad extremadamente compleja en la cual el daño cerebral está asociado con una incrementada deterioración de la mente y memoria. Múltiples son los factores que juegan un rol importante en esta enfermedad, sin embargo es de común acuerdo entre los científicos que el rol principal lo juega la presencia de específicas formas del péptido beta-amiloideo en el cerebro de las personas afectadas. Este péptido no es tóxico por sí mismo, pero su toxicidad es expresada cuando varias moléculas del péptido en cuestión se aglomeran para formar los llamados agregados en solución. En esta forma el péptido beta-amiloideo se torna neuro-tóxico desatando un lento pero imparable proceso de degradación cerebral, afectando principalmente regiones esenciales relacionadas al aprendizaje y a la memoria que con el curso de los años lleva a la demencia característica de esta enfermedad. Las drogas actualmente disponibles para su tratamiento tienen un impacto muy limitado y a lo sumo sólo retardan la pérdida de memoria, pero no detienen la

degradación neuronal. La severidad de esta enfermedad y el creciente número de pacientes que la padece son la fuerza impulsora, a nivel mundial, del desarrollo de una droga más efectiva para su tratamiento. En nuestro proyecto de investigación nos hemos focalizado en el desarrollo de nuevos compuestos peptídicos que prevengan o retarden la formación de agregados tóxicos del péptido beta-amiloideo. Basándonos en técnicas computacional hemos podido explorar los asociados moleculares del péptido beta-amiloideo, como así también las interacciones de éstos con nuevas potenciales drogas. Con esta importante información hemos diseñado pequeños péptidos que poseen tendencia a perturbar las formas tóxicas del péptido beta-amiloideo. Su potencial anti-amiloideo ha sido testeado, en primer lugar, en cultivos celulares de neuronas las cuales fueron expuestas a las especies tóxicas del péptido beta-amiloideo. Luego, su actividad anti-amiloidea fue probada *in vivo* en el hipocampo de ratones. Ambos experimentos no sólo han producido resultados positivos, sino que también muestran resultados prometedores indicando las potenciales aplicaciones terapéuticas de estos nuevos péptidos anti-amiloideos. ■