



Universidad
de Jaén



Título del Proyecto: “Síntesis de inhibidores de lactato deshidrogenasa A optimizados, evaluación biológica y encapsulación para administración oral”

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Entidad participante: Universidad de Jaén

Referencia del proyecto: PID2022-141783OB-C22

Duración: desde 1/09/2023 hasta 31/08/2027 (48 meses)

Financiación: 162.500 €

Investigadores principales: Sofía Salido Ruiz y Justo Cobo Domingo

Resumen:

Hiperoxaluria primaria es una enfermedad severa que afecta a un pequeño porcentaje de la población y por ello está catalogada dentro de las que se denominan como enfermedades raras. Los pacientes de esta enfermedad pueden, desde edades muy tempranas, presentar cálculos en el riñón de forma recurrente y sangre en la orina. Se trata de lesiones causadas por cristalización de oxalato cálcico en diferentes órganos y tejidos. En casos severos se requiere de un doble trasplante de hígado y riñón.

De esta enfermedad se conocen cuáles son los genes defectuosos y cuáles son las enzimas que habría que bloquear para abordar un posible tratamiento farmacológico.

Edificio Rectorado B1-018

Campus Las Lagunillas, s/n - 23071 - Jaén

Tlf: +34 953 211839

ucc@uja.es

UJa.es



Universidad
de Jaén



En los años 2020 y 2023, la agencia reguladora del medicamento de Estados Unidos (FDA) y la europea (EMA) aprobaron los dos únicos tratamientos para hiperoxaluria primaria existentes hasta la fecha, basados en terapias génicas y que emplean RNA interferentes. No obstante, estas terapias son muy costosas y por lo tanto no son accesibles a todos los afectados. Quedando así aún abierto el campo de investigación del tratamiento de esta enfermedad con fármacos, que presentan un modo de administración oral más fácil y a menor coste.

Es en este ámbito donde se plantea y desarrolla nuestro actual proyecto con investigadores del Grupo de Investigación de Química Orgánica denominado “Compuestos de Interés Biológico” (FQM182) y en colaboración con investigadores de la Universidad de Granada, del Hospital Universitario de Canarias, del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (Universidad de Zaragoza) y de la Universidad de Perugia (Italia).

Así, el objetivo principal del proyecto consiste en el desarrollo de un fármaco, de administración oral, que inhiba la enzima humana lactato deshidrogenasa A (LDHA), como nueva terapia en el tratamiento de hiperoxaluria primaria. Para ello, deben de llevarse a cabo las siguientes actividades: (1) Diseñar las estructuras químicas de las moléculas orgánicas potencialmente activas como inhibidores de LDHA y evaluar computacionalmente las posibles interacciones molécula-enzima; (2) Preparar mediante síntesis química las moléculas más prometedoras; (3) Evaluar in vitro la actividad inhibidora de los compuestos sintetizados frente a la enzima humana LDHA; (4) Preparar partículas gastroresistentes cargadas con el inhibidor sintetizado; (5) Evaluar in vivo con ratones hiperoxalúricos modelo.

De los resultados obtenidos hasta la fecha cabe destacar la actividad inhibidora de compuestos sintetizados con estructura híbrida de pirimidina y quinolina.

Esta investigación está alineada con la prioridad temática de “Salud” del Programa Marco de Ciencia e Innovación de la Unión Europea (2021-2027) y con el Objetivo de Desarrollo Sostenible “Salud y bienestar”.