



Èdgar Deu i Sandoval

Doctor en bioquímica,
 investigador postdoctoral a
*Department of Pathology,
 Stanford University School
 of Medicine*
 (Stanford, Califòrnia)



Èdgar Deu i Sandoval

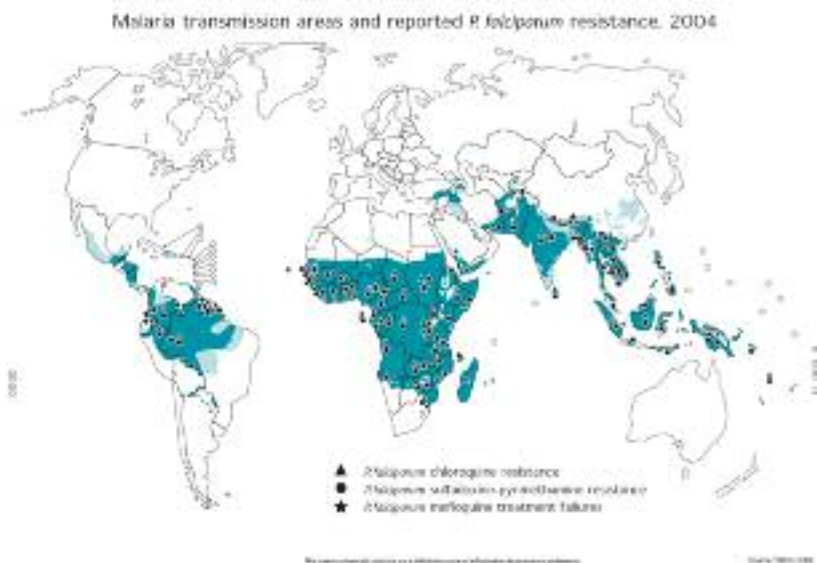
Desenvolupa- ment de nous medicaments contra la malària. Com pescar dianes prometedores i com dissenyar els seus esquers



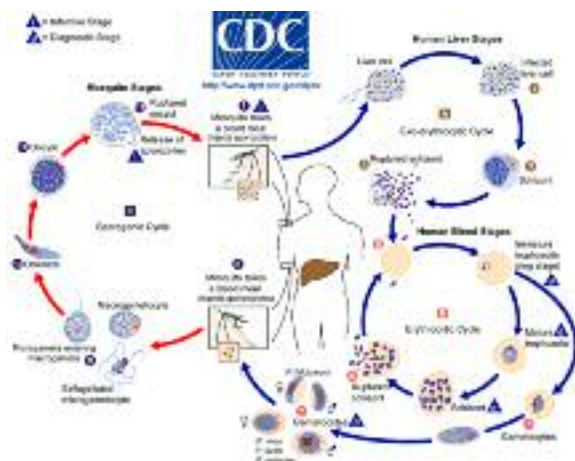
Cada any la malària afecta entre 300 i 600 milions de perso-
 nes a tot el món i en mata entre 1 i 2 milions, principalment
 nens menors de 5 anys en àrees tropicals de extrema pobre-
 sa

*Conjuntament amb
 Matthew Bogyo*

Aquestes xifres han anat augmentant durant les últimes dues dècades degut a la resistència del paràsit a tots els tractaments habitualment emprats. El desenvolupament de nous medicaments contra la malària és, doncs, extremadament urgent.



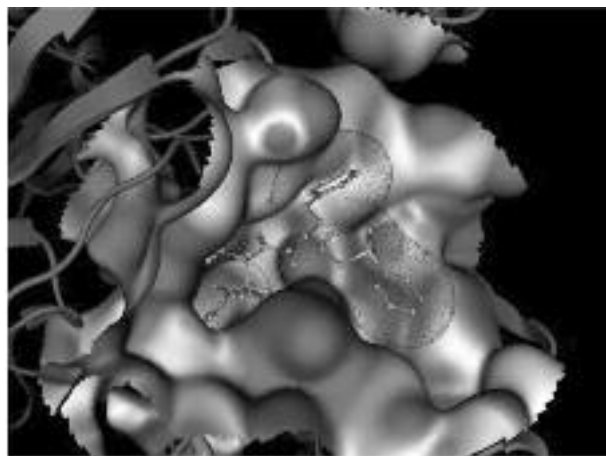
Avui en dia, una de les principals dianes dintre de la indústria farmacèutica són les peptidases (enzims que tallen proteïnes). De fet inhibidors de peptidases ja s'estan utilitzant efectivament contra malalties infeccioses com la SIDA. Dintre del àmbit de la malària, ha estat demostrat que les peptidases del paràsit són essencials en totes les fases del seu cicle de vida.



Així doncs, pensem que les dipeptidil peptidases (DPAPs) són dianes prometedores pel desenvolupaments de nous medicaments per dos motius.



Per una banda tenen un centre actiu relativament petit (comparat amb altres proteases) que pot en teoria ser inhibït per molècules petites (més barates de produir i amb millors propietats farmacodinàmiques). Per altra banda, aquestes DPAPs intervenen en el creixement del paràsit dintre dels glòbuls vermells, en la ruptura dels glòbuls vermells infectats que alliberen nous paràsits dintre del flux sanguini, i en el cicle del paràsit dintre del mosquit que és el vector que transmet la malaltia entre els éssers humans. Una molècula amb la capacitat d'inhibir aquesta família de peptidases tindria un gran potencial com a medicament ja que atacaria el paràsit en diferents fases del seu cicle de vida fent l'adquisició de resistència al tractament molt més difícil.



Estem combinant mètodes computacionals, bioquímics i biològics per a trobar inhibidors contra aquestes peptidases. Models informàtics de les estructures moleculars de les DPAPs ens estan ajudant a dissenyar nous inhibidors, així com construir llibreries de compostos químics dirigits a bloquejar aquests enzims. També hem desenvolupat assaigs enzimàtics per poder escanejar el poder inhibidor de milers de molècules.

Un seguit de filtres ens permeten avaluar el potencial terapèutic dels millors inhibidors. Aquests inclouen: mínima concentració d'inhibidor necessària que mata un cultiu de paràsits, habilitat per discriminar les proteases del paràsit de les humanes, estabilitat i toxicitat de la molècula, propietats farmacodinàmiques dintre de ratolins, i finalment capacitat per curar ratolins infectats de malària.

Pensem que la combinació d'aquests mètodes hauria de resultar en inhibidors específics contra les DPAPs amb gran potencial per esdevenir nous medicaments contra la malària.

