

Identificación del proyecto

SYNTHAMOL

Nombre del proyecto

APROXIMACIONES SINTETICAS EN LA OBTENCION

ESTERODEFINIDA DE ESTRUCTURAS AMINO-DIOL DIRIGIDAS A LAS ENZIMAS MENOS

EXPLORADAS DEL METABOLISMO DE LOS ESFINGOLIPIDOS SPHK2 Y DES1

Expediente numero

PID2021-125923OB-I00 QMC



Descripción del proyecto

La química sintética es una herramienta muy poderosa que proporciona acceso a nuevas arquitecturas para sondear procesos biológicos y desarrollar soluciones para la salud humana. En realidad, el diseño y la preparación de fármacos dependen en gran medida de la capacidad de los científicos para sintetizar moléculas. Entre las diferentes estructuras con presencia reconocida en productos farmacéuticos, los motivos beta-aminoalcohol constituyen fragmentos omnipresentes, y esta agrupación se encuentra también en esfingolípidos bioactivos (SL) muy importantes como son Ceramida, Esfingosina, Esfingosina 1-fosfato y Dihidroceramida, que comparten una estructura común tipo (2S, 3R)-2-amino-1,3-diol que es clave para su actividad. Estos esfingolípidos están interconectados en un reóstato biológico que modula una variedad de procesos celulares como son la proliferación celular, la supervivencia y la apoptosis celular. En este sentido, nuestro grupo ha realizado una importante contribución al desarrollo de métodos sintéticos de beta- aminoalcoholes hacia la síntesis de análogos de esfingosina mediante procesos catalizados por metales y libres de metales. En línea con la trayectoria científica de nuestro grupo, en este proyecto se pretende combinar el desarrollo de nueva metodología sintética con un mejor conocimiento de dos enzimas poco conocidas del metabolismo de los esfingolípidos: la Esfingosina Quinasa 2 (SphK2) y la Dihidroceramida Desaturasa 1 (Des1) para las que no se dispone todavía de una estructura cristalina. La propuesta que se presenta tiene como objetivo proporcionar procesos flexibles e innovadores para la síntesis asimétrica de estructuras tipo anti-2-amino-3-hidroxilo y anti- 2-hidrazino-3-hidroxilo para el desarrollo de inhibidores de SphK y Des1 a través del desarrollo de: a) la oxiaminación asimétrica con reactivos I (III). b) la sustitución alílica asimétrica utilizando aminas e hidrazinas para la generación de centros trisustituidos y tetrasustituidos.

En cuanto al metabolismo de los esfingolípidos, el objetivo es el diseño y la evaluación de análogos de esfingolípidos como inhibidores selectivos de Sphk2 altamente potentes, así como obtener conocimientos relacionados con el sitio activo de Des1 y su mecanismo de inhibición. En esta área, también sería muy importante comprender las interconexiones entre SphKs y Des1, ya que los inhibidores de SphK2 que han demostrado tener efectos antiproliferativos y antitumorales in vivo también son inhibidores de Des1 e inducen la degradación proteasomal de SphK1 y dihidroceramida. La falta de estructuras cristalinas ha obstaculizado el estudio de los sitios de unión y alostéricos de estas enzimas y el desarrollo de inhibidores de SphK2 y Des1 que se aprovechen de las coincidencias topológicas.

Mientras tanto, el progreso en esta área debe depender de la síntesis química de nuevos inhibidores y la investigación de sus relaciones estructura-actividad para proporcionar nuevas estructuras que presenten mayor selectividad y / o especificidad hacia las enzimas del metabolismo de esfingolípidos y / o esfingolípidos bioactivos. En general, una mayor comprensión de los mecanismos mediante los cuales los esfingolípidos controlan la señalización y el metabolismo de las células cancerosas ayudará a mejorar la futura terapia contra el cáncer. Esto justifica la presentación del presente proyecto en la modalidad de investigación orientada dentro de la prioridad temática 1 (Salud).

Financiación

Entidad financiadora

MCIN/ AEI /10.13039/501100011033/ y por FEDER Una manera de hacer Europa

Importe

139.150,00 €