

# **Sintesi di Composti d'Interesse Medico per il Trattamento del Morbo d'Alzheimer**

---

Relatrice: Annamaria Deagostino    Candidato: Lorenzo Castellino

Anno Accademico 2018-2019

## Il Morbo d'Alzheimer in Numeri

Il Morbo d'Alzheimer è la prima causa di demenza a livello mondiale.

Si tratta di una malattia neurodegenerativa la cui incidenza aumenta con l'avanzare dell'età.

Stando al World Alzheimer Report del 2018:

**Oggi:** 50 milioni di pazienti.

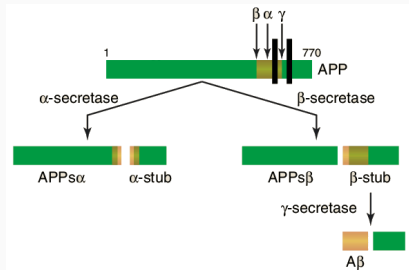
**2050:** 152 milioni di pazienti.

La ricerca di una cura è una delle sfide del millennio.

# I $\beta$ -Amiloidi e il loro Ruolo

Un  $\beta$ -amiloide è un particolare frammento proteico insolubile non ramificato.

Viene originato dall'azione congiunta di tre enzimi su di una proteina denominata Amyloid Precursor Protein (APP).



Si può presentare in due forme composte da 40 o 42 residui.

Il frammento A $\beta$ -42 se presente in anomale quantità può dare origini a fenomeni d'aggregazione con effetti nocivi per la salute.

Le metodologie d'intervento studiate nel panorama della ricerca biomedica sono le più disparate.

Ci soffermeremo su:

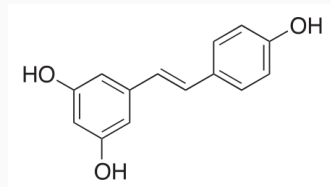
- Modulazione della neurotrasmissione.
- Mitigazione degli effetti di stress ossidativo.
- Limitazione dell'aggregazione dei  $A\beta$ .

## Resveratrolo

---

## Resveratrolo: La Molecola

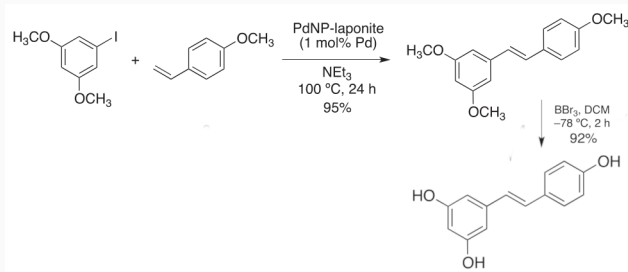
Polifenolo presente in molte piante, principalmente nella vite.



La sua applicazione risulta rilevante anche nel campo delle malattie neurodegenerative viste le due proprietà:

- Inibizione dell'enzima Acetilcolinesterasi (AChE).
- Riduzione delle specie ossidanti (ROI).
- Mitigazione della formazione di placche proteiche.

# Resveratrolo: Sintesi I



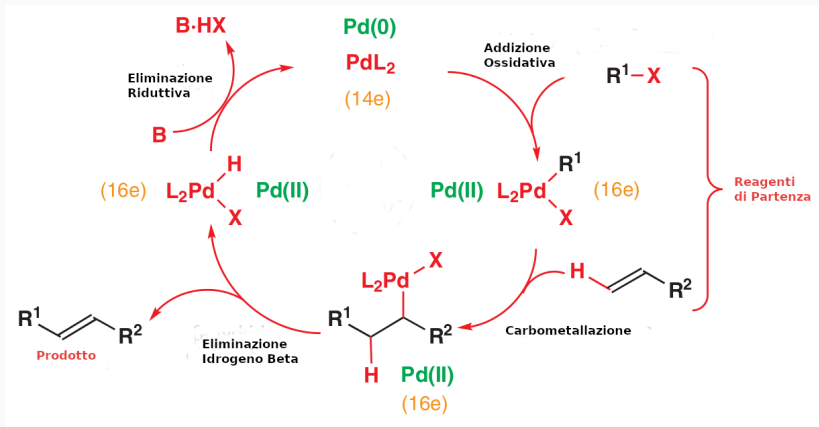
Sintesi mediante accoppiamento Heck-Mizoroki a partire dal 1-iodo-3,5-dimetossibenzene ed il 4-metossistirene.

Impiego di un catalizzatore al Palladio nanoparticellare disperso su di una resina di Laponite.

Demetilazione per mezzo di BBr<sub>3</sub> per deproteggere i gruppi idrossilici.

## Resveratrolo: Sintesi II

La reazione d'accoppiamento di Heck-Mizoroki è una reazione catalizzata da Palladio in grado di formare nuovi legami C-C a partire da un olefina e un alogenuro.





## Resveratrolo: Effetti della Molecola I

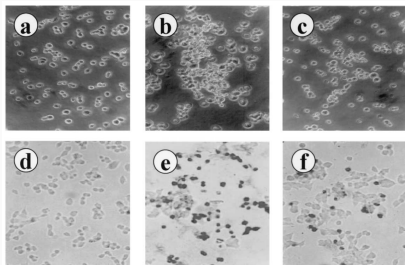
L'azione farmacologica è stata valutata per quanto riguarda due tetrameri del Resveratrolo: Vitisina A e Heyanol A.

Tramite un biotest HPLC sono stati valutati l'efficacia dell'inibizione dell'enzima AChE e la selettività per lo stesso.

La diminuzione della mortalità cellulare e la diminuzione delle specie ROI in presenza di  $A\beta$  sono state valutate attraverso l'osservazione di colture di cellule PC12 opportunamente trattate.

## Resveratrolo: Effetti della Molecola II

Diminuzione della mortalità cellulare e delle specie ROI in presenza di  $A\beta$  in colture di cellule PC12 opportunamente trattate.



Cellule tal quale, in presenza di  $A\beta$  e con l'aggiunta del Resveratrolo.

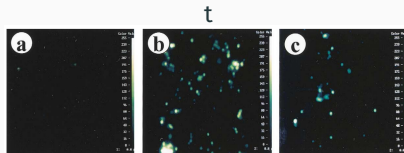


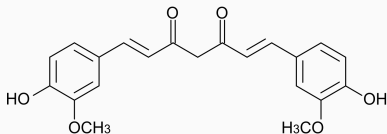
Immagine UV di cellule tal quale, in presenza di  $A\beta$  e con l'aggiunta del Resveratrolo.

## Curcumina

---

## Curcumina: La Molecola

Principale componente polifenolica del Cumino.

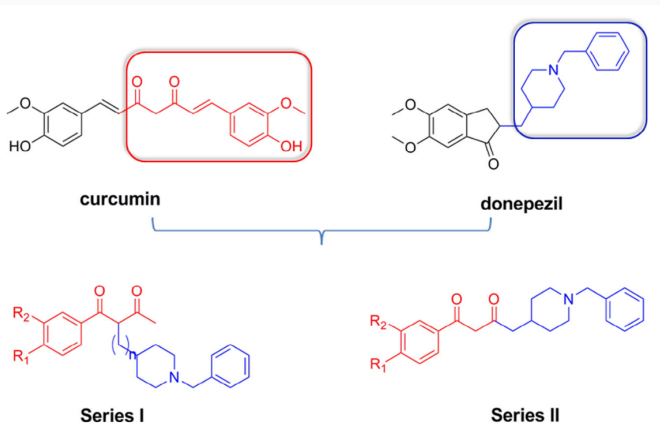


Usata già nell'antica medicina cinese. L'azione medica è del tutto simile a quella già descritta per il Resveratrolo.

Il principale pregio della Curcumina è la sua innata capacità di permeare la barriera emato-encefalica.

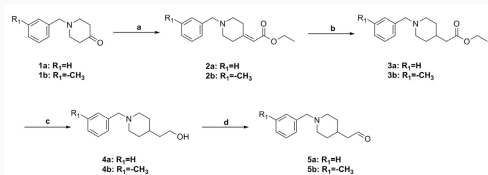
Si può sfruttare questa proprietà accoppiando il farmacoforo della curcumina con quello di medicinali noti per la loro azione nei confronti dell'AD come ad esempio il Donepezil.

# Curcumina: La Molecola II

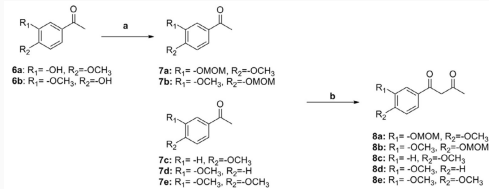


# Curcumina: Sintesi I

A partire da reagenti commerciali sono sintetizzati i farmacofori corrispondenti per il Donepezil:

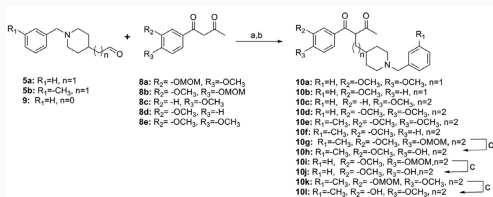


E per la Curcumina:

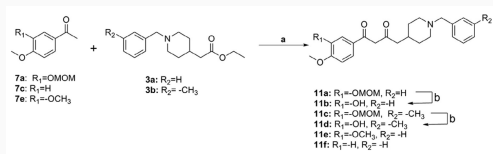


# Curcumina: Sintesi II

I due farmacofori ottenuti vengono accoppiati per formare i composti desiderati della prima serie per mezzo di una condensazione aldolica:



E per la seconda serie grazie ad una condensazione di Claisen:



## Curcumina: Effetti della Molecola



## Bipyridine

---

## Bipiridine: La Molecola



## Bipiridine: Effetti della Molecola

## Conclusioni

---

- Non si è ancora trovata una cura al Morbo d'Alzheimer
- La chimica organica può fornire a medici e biochimici gli strumenti per affrontare il problema:
  - Attraverso la sintesi di composti ispirati a prodotti presenti in natura come visto nelle sezioni relative a Resveratrolo e Curcumina.
  - Sintetizzando molecole ad hoc sulla base delle funzionalità richieste.

Grazie a tutti per l'attenzione!