



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**ESPECIES QUELANTES EN LA TERAPIA DE  
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS  
COMO EL ALZHEIMER**

Autor: Pintado Gómez, Cristina

Fecha: Junio 2019

Tutor: González Matilla, Juan Francisco

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Introducción.....	3
2.1. Enfermedades neurodegenerativas.....	4
2.2. Enfermedad del Alzheimer.....	4
2.3. Sintomatología, factores de riesgo y epidemiología.....	4
2.4. Neuropatología y tratamientos.....	5
241. Hipótesis colinérgica... ..	5
242. Hipótesis glutamatérgica .....	5
243. Hipótesis Tau y ovillos neurofibrilares .....	6
244. Hipótesis amiloidea... ..	6
245. Otras terapias .....	7
246. Quelantes de metales como alternativa en la terapia de la EA. Hipótesis metálica... ..	7
3. Objetivos... ..	9
4. Metodología.....	9
5. Resultados y discusión .....	9
5.1. Características de un buen quelante .....	9
5.2. Estrés oxidativo y reacción de Fenton... ..	10
5.3. Quelantes del hierro.....	12
5.4. Clioquinol y otros derivados de 8-OH-quinolinas.....	13
5.5. Resveratrol y otros polifenoles.....	16
5.6. Derivados del clioquinol con actividad quelante e inhibitoria frente a la fosfodiesterasa 4.....	18
6. Conclusiones... ..	19
7. Bibliografía... ..	20

## 1. Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), se están convirtiendo en un grave problema de salud pública, debido a que aumentan con la edad. La esperanza de vida de la población mundial es cada vez mayor. Este hecho, junto con la falta de eficacia de los tratamientos disponibles, ha impulsado a los científicos al desarrollo de nuevos fármacos para esta patología. Los compuestos con capacidad quelante constituyen una clase prometedora de fármacos para el tratamiento del Alzheimer.

Hoy en día, los que han dado mejores resultados son los derivados de 8-hidroxiquinolina. El objetivo de usar estos quelantes es prevenir la elaboración de complejos a partir de ciertos biometales con los péptidos amiloide, conseguir reducir la formación de agregados de A $\beta$  tóxicas, disminuir el estrés oxidativo ocasionado por la aparición de ROS, y, finalmente, obtener una restauración de la homeostasis del metal.

El presente trabajo se centra en describir aquellos que han conseguido obtener buenos resultados en los estudios realizados. Además, los investigadores están empezando a proponer el uso de ligandos multifuncionales, con el fin de que no solo consigan actuar como quelantes, sino también como antioxidantes, antiinflamatorios y antidepresivos, al intervenir en distintas etapas de las cascadas neurotóxicas.

**Palabras clave:** cobre, hierro, zinc, amiloide, Alzheimer, homeostasis, estrés oxidativo, quelante, fármaco, Tau.

## 2. Introducción

### 2.1. Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son aquellas en las que se produce una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas cerebrales, además del deterioro funcional de las partes afectadas. Las más destacadas son la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Huntington (EH), la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad del Alzheimer (EA). En todas ellas, el progreso de la enfermedad es inevitable, pero se puede conseguir ralentizar el deterioro cognitivo y funcional que se produce.

Se clasifican en función de las manifestaciones clínicas que presentan. En el caso de la EA, se produce una alteración en los procesos de memoria y lenguaje; en la EP se originan trastornos del movimiento y de la postura, temblor en reposo y debilidad muscular, ocasionados por la ausencia de dopamina principalmente; en la EH se producen movimientos descontrolados, torpeza y problemas de equilibrio, debido al desgaste de células nerviosas del cerebro, que acaban en la imposibilidad de caminar, hablar y tragar; en el caso de la ELA, su clínica fundamental es la debilidad y atrofia muscular. Finalmente, en la EM se produce una pérdida progresiva de la mielina, dando lugar a una disminución de la habilidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos. No está tan asociada a la vejez como las anteriores debido a que es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune.<sup>22</sup>

En la actualidad, cada vez se dan más casos de este tipo de enfermedades. En parte, se debe a que las enfermedades que desintegran gradualmente el cerebro se manifiestan de forma contundente en la vejez (a partir de los 65 años), y cada vez la esperanza de vida es mayor.<sup>2</sup>

## 2.2. Enfermedad del Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva e irreversible del sistema nervioso central (SNC), y de etiología desconocida. Está asociada a una pérdida progresiva de las funciones cognitivas (memoria y capacidades intelectivas en general), alteraciones psicológicas y del comportamiento, dando lugar a la demencia y, finalmente, a la muerte neuronal.<sup>23</sup>

## 2.3. Sintomatología, factores de riesgo y epidemiología

Los primeros síntomas que tienen lugar son la pérdida de memoria reciente. A medida que avanza la enfermedad, aparecen déficits cognitivos como apraxia (alteración de los gestos, incapacidad de realizar tareas rutinarias), afasia (alteración del lenguaje), agnosia (incapacidad de reconocimiento de personas u objetos), desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento. También se producen cambios en la personalidad, alucinaciones, apatía, perturbación del sueño y depresión que, finalmente, dan lugar a la demencia y a la muerte. (Fig. 1).<sup>23</sup>

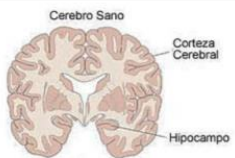
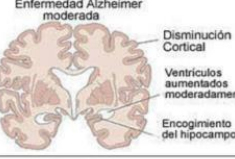
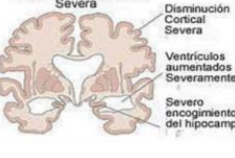
Etapa de la Enfermedad de Alzheimer.	Síntomas.	Área de daño.
<b>Temprana.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de memoria leve.</li> <li>• Confusión sobre la localización de lugares familiares.</li> <li>• Pérdida leve del juicio.</li> <li>• Pérdida de iniciativa</li> <li>• Cambios de humor.</li> </ul>	 <p>Cerebro Sano</p> <p>Corteza Cerebral</p> <p>Hipocampo</p>
<b>Moderada.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento en la pérdida de memoria.</li> <li>• Pérdida de atención.</li> <li>• Agresividad.</li> <li>• Problemas en reconocer a conocidos y familiares.</li> <li>• Dificultad en aprender cosas nuevas</li> <li>• Problemas en el lenguaje, escritura</li> </ul>	 <p>Enfermedad Alzheimer moderada</p> <p>Disminución Cortical</p> <p>Ventrículos aumentados moderadamente</p> <p>Encogimiento del hipocampo</p>
<b>Severa.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso.</li> <li>• Afecciones cutáneas.</li> <li>• Dificultad en deglutir.</li> <li>• Estado vegetativo.</li> </ul>	 <p>Enfermedad Alzheimer Severa</p> <p>Disminución Cortical Severa</p> <p>Ventrículos aumentados Severamente</p> <p>Severo encogimiento del hipocampo</p>

Figura 1. Etapas, síntomas y áreas de daño en el Alzheimer

Hay dos tipos de EA según su origen: la esporádica, asociada a una edad avanzada, factores ambientales, componentes sociales, zonas, alimentos, toxicidad en minerales, síndrome metabólico y la familiar o también llamada genética. Esta última está asociada principalmente al alelo 4 de la apolipoproteína E y a mutaciones en 3 genes que codifican la proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina 1 (PS1) y la presenilina 2 (PS2). Esta enfermedad se considera de etiología desconocida, razón por la que se han propuesto diferentes hipótesis.

La enfermedad del Alzheimer es considerada un tipo de demencia. De hecho, según la OMS acapara entre un 60% y un 70% de los casos, mientras que la demencia vascular ocupa un 20%.<sup>23</sup>

Por otra parte, según la ONU, cerca de 700 millones de personas en el planeta tienen ahora más de 60 años. Se prevé que en 2050 esta cifra llegue a los 2.000 millones, puesto que la esperanza de vida en todo el mundo ha aumentado hasta los 81 años. Teniendo en cuenta que el número de casos de demencia aumenta a partir de los 60 años, la OMS prevé que en 2050

se alcance la cifra de 152 millones, ya que cada año se suman cerca de 10 millones de sucesos nuevos.<sup>4</sup>

Dada la gran repercusión económica que supone esta enfermedad, y la frecuencia de casos de demencia, constituyen uno de los grandes desafíos futuros desde el punto de vista de salud pública, convirtiéndose así en la tercera enfermedad más costosa, seguida de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.<sup>4</sup>

## 2.4. Neuropatología y tratamientos

Es necesario conocer la neuropatología de la EA para poder establecer posteriormente un tratamiento adecuado. Se trata de una enfermedad multifactorial, razón por la que los estudios realizados han seguido distintos caminos e hipótesis a la hora de abordar el tratamiento más eficaz. Este busca ralentizar la progresión de la enfermedad, ya que actualmente no existe ninguno que sea curativo.

### 2.4.1. Hipótesis colinérgica

En la EA se produce una disminución de la concentración de acetilcolina en varias regiones implicadas en trastornos amnésicos, como el núcleo de Meynert, cortex parietal y frontal, y el hipocampo.

Para evitar esta disminución, el tratamiento se basó en el uso de precursores de la acetilcolina, cuyo mecanismo de acción es la inhibición reversible, pero duradera, de la acetilcolinesterasa central, para así aumentar los niveles de dicho neurotransmisor. Entre ellos, destacan fármacos como la tacrina, el donepezilo y la galantamina (**Fig. 2**), que han demostrado selectividad por la colinesterasa del sistema nervioso central. Por último, la rivastigmina (**Fig. 2**), con actividad inhibitoria a nivel central y a nivel periférico (butirilcolinesterasa).<sup>12</sup>

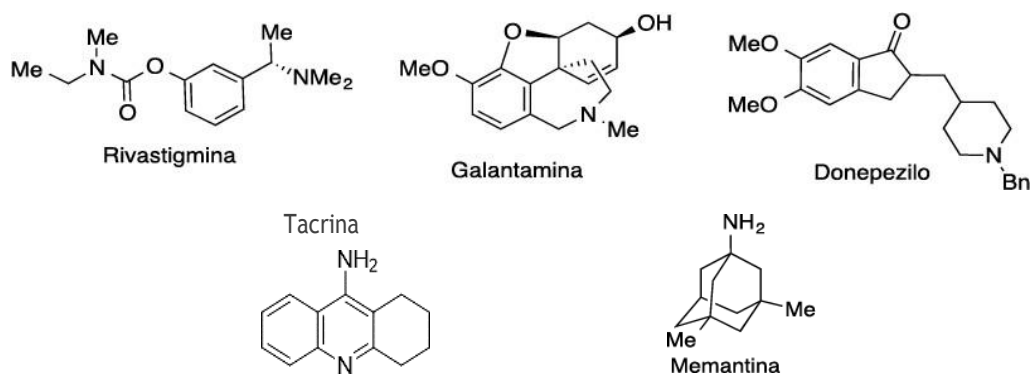


Figura 2. Estructura química de los compuestos empleados frente a la EA.

### 2.4.2. Hipótesis glutamatérgica

El glutamato es un neurotransmisor excitador que actúa sobre los receptores NMDA presentes en el hipocampo y la corteza cerebral (zona relacionada con la memoria, cognición y aprendizaje). Estos receptores en condiciones normales se encuentran bloqueados por iones  $Mg^{2+}$ . Cuando las concentraciones de glutamato son muy altas, se produce una sobreexcitación de los receptores mencionados anteriormente, dando lugar a una entrada masiva de iones  $Ca^{2+}$  al interior del canal cesando su bloqueo. Entre los fármacos usados a este nivel, destaca la memantina (**Fig. 2**), que fue aprobada por la FDA en el 2003 como la

única droga para ser utilizada en la enfermedad de Alzheimer -en un nivel de moderado a severo-. Actualmente, es la que más se ha usado para tratar esta patología.<sup>12</sup>

### 2.4.3. Hipótesis Tau y ovillos neurofibrilares

La proteína Tau está formada por dos partes. Una de ellas es la región extracelular, que permite la interacción con filamentos de actina. Otra, es la región central, donde actúan la glucógeno sintetasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) y la quinasa dependiente de ciclina (cdk5), que se encargan de fosforilar dicha proteína para que se una a la tubulina y realice su función.

Cuando interaccionan entre sí estas dos regiones de la proteína Tau, se produce la hiperfosforilación que da lugar a la formación de los ovillos neurofibrilares, ocasionando que esta proteína no pueda unirse a la tubulina y provocando la degradación de los microtúbulos. Esto ocasiona un deterioro en el transporte axonal y en la función neuronal, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad.

Asimismo, existen datos recientes que demuestran la asociación entre las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, ya que el péptido A $\beta$  es capaz de activar a quinasas que fosforilan Tau. Además, ambos factores tienen efectos tóxicos sinérgicos sobre la función mitocondrial: Tau sobre el complejo I y A $\beta$  sobre el complejo IV de la cadena de transporte de electrones (estrés oxidativo).<sup>12</sup> También se incluyen inhibidores de la agregación de Tau.<sup>13</sup>

### 2.4.4. Hipótesis amiloidea

La hipótesis amiloidea de la EA propone que, la producción y acumulación excesiva del amiloide beta (A $\beta$ ), tanto intracelular como extracelular, origina el daño neuronal progresivo característico de la enfermedad debido a la formación de las placas seniles.<sup>27</sup> El A $\beta$  es un péptido de 39 a 42 aminoácidos, producido por las neuronas, a partir de la degradación de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante un proceso proteolítico, llevado a cabo por enzimas como las  $\beta$  y las  $\gamma$ -secretasas. Existen dos vías: la vía no amiloidogénica y la vía amiloidogénica.<sup>1</sup>

#### Vía no amiloidogénica

En esta vía interviene, en primer lugar, la  $\alpha$ -secretasa, que corta a la APP dentro del dominio intramembranal, dando lugar a la liberación de fragmentos solubles más grandes (saAPP  $\alpha$ ) que presentan actividad neuroprotectora. Por otro lado, el fragmento no liberado (C-terminal de la PPA) que queda anclado a la membrana, es proteolizado por la  $\gamma$ -secretasa, dando lugar a fragmentos como p3 (cierta toxicidad) y AICD (dominio intracelular de la APP). (Fig. 3).<sup>27</sup>

#### Vía amiloidogénica

En esta otra vía, la APP es proteolizada en primer lugar por la  $\beta$ -secretasa, generando un fragmento soluble más pequeño (sAPP $\beta$ ) y el fragmento CTF $\beta$ , que permanece anclado a la membrana, siendo posteriormente proteolizado por la  $\gamma$ -secretasa, liberando el A $\beta$  al espacio extracelular (formando las placas seniles causantes de la EA). (Fig. 3).<sup>27</sup>

El tratamiento, en este caso, se ha centrado en el uso de inhibidores de  $\beta$ -secretasa y en los inhibidores de la  $\gamma$  secretasa o moduladores de la misma, que producen menos efectos secundarios.<sup>13</sup>

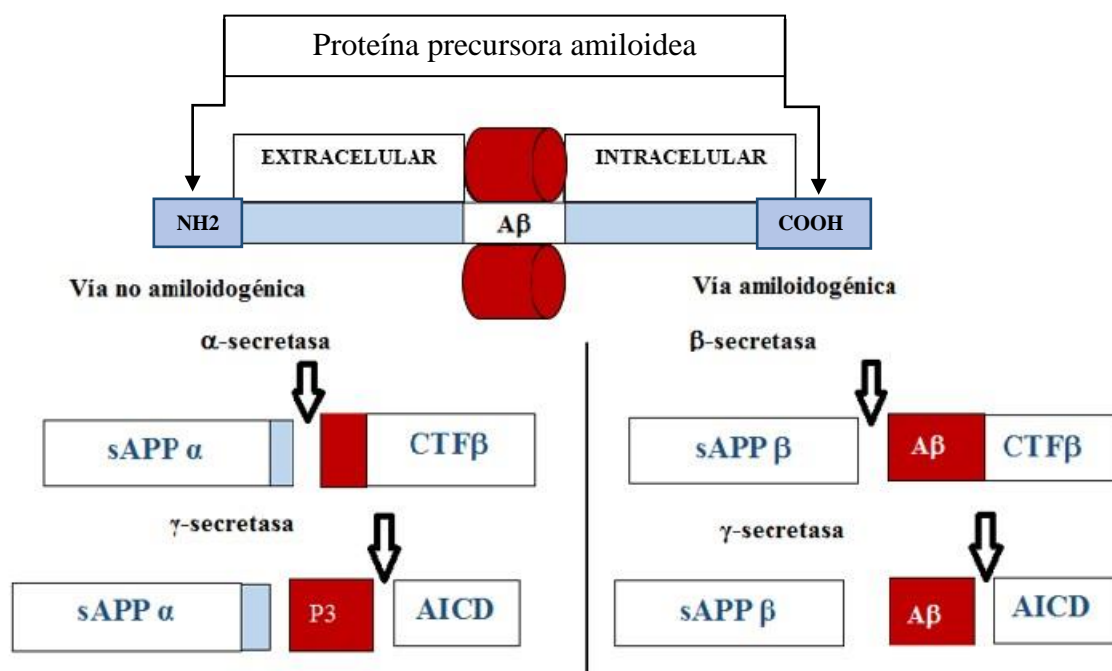


Figura 3. Cascada amiloidea

#### 2.4.5. Otras terapias

Otras terapias que se están estudiando son el uso de antioxidantes que pueden prevenir la degeneración neural (eliminando especies reactivas de oxígeno), como la vitamina E y los polifenoles naturales. El uso de estatinas también ha dado buenos resultados, porque se cree que estimulan la vía de la α-secretasa y, además, tienen efectos antiinflamatorios. Se está estudiando también el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que presentan acción moduladora sobre la γ-secretasa, además de inhibir la ciclooxigenasa (COX).<sup>13</sup>

#### 2.4.6. Quelantes de metales como alternativa en la terapia de la EA. Hipótesis metálica.

Esta hipótesis se basa en el uso de quelantes de metales, ya que es una evidencia que la progresión del Alzheimer está asociada a un desequilibrio en la homeostasis de metales. Tiene lugar la acumulación en el cerebro (más concretamente en el hipocampo, amígdala, neocórtex) de iones metálicos endógenos que poseen actividad redox tales como el  $\text{Fe}^{3+}$  y el  $\text{Cu}^{2+}$ , además de iones no redox-activos como el  $\text{Zn}^{2+}$ , debido a que favorecen la agregación del Aβ entre 100 y 1000 veces, aumentando así su toxicidad. Además, estos biometales producen un aumento del estrés oxidativo en el cerebro, por su capacidad de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno, a través de reacciones de Fenton y de Haber-Weiss.

Estos iones forman complejos de tipo  $\text{Cu}^{2+}$ -Aβ que también ocasionan el aumento del estrés oxidativo por la producción de peróxido de hidrógeno, como se explicará posteriormente. A su vez, dichos metales también contribuyen al aumento de la formación de ovillos neurofibrilares.<sup>17</sup>

Algunos estudios han considerado al Aβ como una metaloproteína redox activa, proponiendo los posibles sitios de unión con los iones. Uno de los ejemplos es la formación del complejo  $\text{Cu}^{2+}$ -Aβ, a través de la coordinación de dicho ión con el péptido Aβ por medio de tres histidinas (posiciones 6,13,14) y una tirosina (posición 10), localizadas en la parte hidrofílica N-terminal de dicho péptido, además de la metionina 35 en la región lipofílica C-terminal.

Aunque la mayoría de los estudios proponen estos sitios de unión, hay otros que añaden más zonas posibles.<sup>1</sup>

Aunque el hierro se encuentra a altas concentraciones en las placas del enfermo, está formando principalmente complejos con ferritina y no tanto con A $\beta$ . Por eso, el daño que provoca en estos pacientes se debe fundamentalmente a la gran generación de radicales libres a través de la reacción de Fenton, aumentando el estrés oxidativo. El cobre favorece también esta reacción.

En esta patología también se produce una disminución de varias cuproenzimas esenciales como la superóxido de cobre/zinc y la citocromo c oxidasa, debido a la formación de complejos Cu<sup>2+</sup>-A $\beta$ .<sup>18</sup>

El zinc también se une al A $\beta$  formando complejos, pero a diferencia del cobre, puede tener un papel neuroprotector, debido a que cuando se une al A $\beta$ , cambia su conformación, haciendo que el cobre y el hierro no alcancen sus sitios de unión metálica. Con ello se consigue reducir la formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de ROS mencionada anteriormente.<sup>6</sup>

Estos tres iones también interactúan con Tau, induciendo el desarrollo de ovillos neurofibrilares que contribuyen al deterioro de la enfermedad.<sup>6</sup>

También se ha asociado a esta enfermedad la acumulación de metales no fisiológicos como el Al. Dicho metal interactúa con la calmodulina, y activa de forma indirecta serino-proteasas contribuyendo a una mayor acumulación del péptido A $\beta$ . Asimismo, altera la actividad de la acetilcolinesterasa dañando procesos de transporte y fomentando el estrés oxidativo en el cerebro. Una forma de disminuir la concentración de este metal, es a través del silicio, que actúa como quelante formando silicato de aluminio. Este silicio está presente en la cerveza, por eso se ha establecido que el consumo moderado de la misma puede reducir los síntomas del Alzheimer.<sup>14</sup>

Cabe destacar la actividad de otro metal como es el selenio, que tiene la capacidad de disminuir las ROS actuando como antioxidante. Se ha demostrado que la falta de selenio aumenta el riesgo de la demencia, y que el tratamiento con selenato de sodio retrasa la progresión de esta enfermedad, porque reduce la fosforilación de la proteína Tau.<sup>13</sup>

Al principio, se usaron quelantes como la penicilamina y la trientina, que son capaces de interactuar con los metales acumulados, agotando de esta forma el metal del tejido sobrecargado y facilitando su excreción. Más tarde, se restringió el uso de dichos quelantes porque presentaban demasiada afinidad, dando lugar a una reducción excesiva de dichos metales que, en condiciones normales, están involucrados en funciones neurológicas y biológicas esenciales.

Uno de los quelantes sobre el que se hicieron ensayos, y sobre el que se hablará posteriormente, es la desferroxiamina (DFO), que tiene la capacidad de quelar y excretar el Fe<sup>+3</sup> presente en el cerebro. El deferipropenso también es un quelante de dicho metal. Ambos reducían la progresión del deterioro cognitivo generado en esta patología.<sup>7</sup>

Otros quelantes mencionados posteriormente, son los compuestos atenuantes de las metaloproteínas (MPAC) como el clioquiol (CQ)<sup>21</sup> y sus derivados, que inhiben la unión de zinc y cobre al A $\beta$  favoreciendo su disolución. El objetivo de los investigadores es desarrollar compuestos que se dirijan a estos metales que se unen a A $\beta$ , y restaurarlos a su origen, para no dar lugar a una reducción excesiva de dichos metales -como sucedía con los quelantes mencionados anteriormente-.<sup>18</sup>

Aunque actualmente no existe un tratamiento farmacológico curativo de la enfermedad, este trabajo se centra en el tratamiento farmacológico del Alzheimer mediante el uso de fármacos quelantes que aminoren la velocidad de progresión de la enfermedad y consigan mejorar los síntomas y la calidad de vida de dichos pacientes.



### 3. Objetivos

Uno de los objetivos es analizar los aspectos relacionados con la enfermedad del Alzheimer, así como los tratamientos actuales basados en el uso de fármacos quelantes de metales en la terapia de la EA. También se espera exponer cuáles son las principales estrategias en el campo de la investigación de estos quelantes y los avances conseguidos hasta el momento. Por último, conocer en qué fase de desarrollo se encuentran estos quelantes y por qué son interesantes desde el punto de vista terapéutico.

### 4. Metodología

Para la elaboración de este trabajo, se ha procedido al uso de diversas bases de datos como Pubmed, Scielo, Scopus, Dialnet, Science Direct, además de diversos libros o artículos contenidos en Google Books y Google scholar.

Todo este material ha sido encontrado mediante la búsqueda de palabras clave como: "Alzheimer's disease", "tau pathology" "chelators in Alzheimer's", "b-amyloid", "clioquinol" acotando la búsqueda a un rango de antigüedad aproximadamente de 5-10 años y seleccionando principalmente archivos de acceso gratuito.

Para elaborar las estructuras de los distintos fármacos se ha procedido al uso de programas como chemdraw y chemketch.

### 5. Resultados y discusión

#### 5.1. Características de un buen quelante

En primer lugar, es necesario conocer las características que debe tener un quelante para poder obtener así los mejores resultados.

Un agente quelante ideal tiene que tener la capacidad de formar complejos y secuestrar al ion metálico perjudicial, facilitando así su excreción, sin perjudicar la bioquímica normal del resto de metales.

Por esta razón, los quelantes empleados tienen que presentar una serie de características: ser estables y resistentes a la biotransformación para no ser degradados en el metabolismo; de bajo peso molecular; no estar cargadas para así poder atravesar la BHE; selectivos para no producir una quelación excesiva que ocasione un déficit de estos metales.

También es necesario tener en cuenta las características propias del ion metálico: el estado de oxidación, tamaño del radio iónico, propiedades acidas, constante de formación del complejo y la solubilidad, para saber si se eliminaría de forma favorable. <sup>8</sup>

En resumen, para llegar a la obtención de un buen quelante, por ejemplo, de uno de cobre, es necesario que cumpla una serie de particularidades. Hay estudios que demuestran que la afinidad de los A $\beta$  por el Cu<sup>2+</sup> tiene un valor aproximado de  $1 \times 10^{-10}$  M, por lo que para el desarrollo de nuevos fármacos, hay que tener en cuenta que la afinidad por dicho ion sea mayor. Además, hay que considerar que la coordinación del cobre en los complejos Cu<sup>2+</sup>-A $\beta$  es muy sensible al pH y que dicho metal tiene preferencia por entornos de coordinación con aminoácidos que contengan grupos con imidazoles o grupos carboxílicos. <sup>5</sup>

La mayoría de fármacos se administran por vía oral, por eso es necesario tener en cuenta sus propiedades fisicoquímicas, para conseguir buena biodisponibilidad en el sitio activo. Los investigadores han usado la regla de Lipinski (peso molecular < 500 uma; número de aceptores de hidrógeno como los átomo de oxígeno o de nitrógeno < 10; número de donadores de hidrógeno como grupos N-H o O-H < 5; coeficiente de reparto o log P < 5). (Fig. 7). <sup>8</sup>

Para el paso a través de la BHE hay que tener en cuenta la polaridad (cuanto menos grupos polares tengan mejor), y el log BB (logaritmo de la proporción de la concentración de un fármaco en el cerebro y en la sangre medido en el equilibrio) que es un índice de permeabilidad de BHE. Se ha establecido que tiene que ser mayor de 0.3 para poder atravesarla.<sup>8</sup>

Incluso han tenido en cuenta los potenciales estándar de reducción (SRP), proponiendo que los quelantes que interaccionen con los iones de cobre formen complejos que tengan un SRP mayor a 0.30 V, para evitar los complejos  $\text{Cu}^{2+}$ -A $\beta$ , y reducir consecuentemente las ROS y el estrés oxidativo.<sup>8</sup>

PARÁMETRO	VALOR OPTIMO	INHHQ	CLIOQUINOL	PBT2	DFO	DEFERIPRONA
PESO MOLECULAR	<500 ✓	292 ✓	305 ✓	243.9 ✓	560.7 X	111.1 ✓
DONADORES DE HIDROGENO	<5 ✓	2 ✓	1 ✓	1 ✓	5 X	2 ✓
ACEPTORES DE HIDROGENO	<10 ✓	6 ✓	2 ✓	3 ✓	14 X	3 ✓
LOG P	<5 ✓	2.34 ✓	3.54 ✓	2.9 ✓	1.66 ✓	0.14 ✓
SUPERFICIE POLAR	60-90 Å ✓	66.077 ✓	24.91 X	48.919 X	183.34 X	46.107 X

Figura 4. Parámetros químicos de los compuesto quelantes para atravesar la BHE

Finalmente, se parte de un fármaco cabeza de serie y, a partir de ahí, se buscan estructuras similares a los que se les añaden o quitan radicales para aumentar la actividad y conseguir los efectos deseados.<sup>8</sup>

Conociendo dichas características, los investigadores han llevado a cabo una serie de estudios para conseguir aquellos quelantes con mejores ventajas para dicha enfermedad.

## 5.2. Estrés oxidativo y reacción de Fenton

Como se mencionó anteriormente, los iones que se acumulan en el cerebro de estos enfermos dan lugar a la sobreproducción de ROS, por eso es imprescindible conocer cómo se llega a esta situación, para así actuar a este nivel.

El estrés oxidativo (EO) que se produce en estos enfermos es desencadenado por la disfunción mitocondrial que da lugar a una sobreproducción de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), acompañado de un desbalance en los mecanismos de defensa antioxidantes.<sup>20</sup>

Los radicales libres generados por reacciones redox, son moléculas que contienen uno o más electrones no apareados, hecho que aumenta el grado de reactividad del radical libre. Algunos de ellos son el anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), hidroxilo ( $\text{OH}\cdot$ ), óxido nítrico (NO) y peroxilo ( $\text{ROO}\cdot$ ). La sobreproducción de dichos radicales da lugar a daños en las proteínas; en el DNA; en la piel; inflamación; y a un aumento de la peroxidación lipídica, que a su vez genera aldehídos tóxicos que perjudican a las enzimas mitocondriales más importantes. También se produce un aumento de los niveles de calcio intracelular por el aumento de la permeabilidad de la membrana causando finalmente la muerte neuronal.<sup>17</sup>

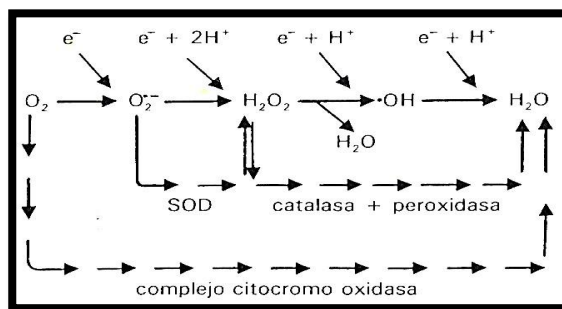


Figura 5. Ciclo catalítico del oxígeno

Este hecho es de gran relevancia en enfermos neurodegenerativos, debido a que el cerebro es el órgano más susceptible al daño oxidativo por su gran consumo de oxígeno, y su alta demanda de energía en comparación con otros órganos. En condiciones normales, las mitocondrias generan el anión superóxido ( $O_2^-$ ) durante el proceso de transporte electrónico, dando lugar finalmente al peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por acción de la superóxido dismutasa (SOD). (Fig. 5).<sup>17</sup>

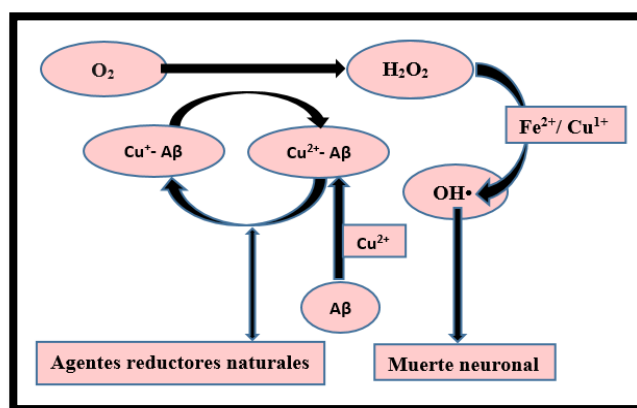


Figura 6. Reacción del Fenton y estrés oxidativo.

Este estrés oxidativo es causado por dos vías (Fig. 6): mediante los iones libres de cobre y de hierro que producen ROS por la reacción de Fenton y de Haber–Weiss, y mediante los complejos  $Cu^{2+}$ - $A\beta$ , que se reducen en presencia de agentes reductores del medio cerebral. Una vez reducidos, reaccionan con el  $O_2$  disuelto en el medio, produciendo  $H_2O_2$  (que vuelve a reaccionar con los iones libres). Esto da lugar a la acumulación tóxica de placas amiloide que finalmente da lugar a la muerte celular.<sup>20</sup>

Reacciones que se producen (Fig. 7)

1. $O_2^- + Cu^{2+} \rightarrow Cu^{1+} + O_2$
2. $Cu^{1+} + H_2O_2 \rightarrow Cu^{2+} + OH\cdot + OH^-$
3. $Cu^{2+} - A\beta + e^- \rightarrow Cu^{1+} - A\beta$
4. $2 Cu^{1+} - A\beta + O_2 + 2H^+ \rightarrow 2 Cu^{2+} - A\beta + H_2O_2$

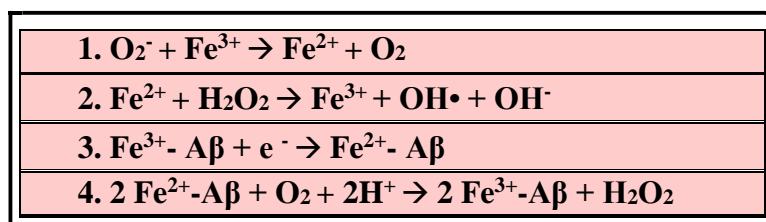


Figura 7. Reacciones

Una vez conocidas las características que deben cumplir (**Fig. 4**) y los mecanismos de acción para ser considerados buenos fármacos en esta patología, se procede al estudio de distintos quelantes, cuyo objetivo es disminuir el estrés oxidativo, la formación de agregados A $\beta$  y la de los complejos metal-A $\beta$ . Así, finalmente, se podrá conseguir mejorar el deterioro cognitivo y disminuir la progresión del Alzheimer.

### 5.3. Quelantes del hierro

El hierro participa en numerosas actividades fisiológicas en el cerebro y su acumulación en estos enfermos da lugar a efectos neurotóxicos graves. Debido a esto, los investigadores han hecho mucho hincapié en el uso de quelantes de dicho metal para conseguir disminuir los efectos derivados de esta situación. A pesar de que hay diferentes opiniones sobre el papel del hierro en esta patología, se establece que el daño producido por este metal es debido a la producción del estrés oxidativo.

#### Deferasirox

Deferasirox es un fármaco antiguo aprobado por la FDA para el tratamiento de la talasemia grave. Este compuesto tiene gran selectividad y afinidad por el hierro. La coordinación del Fe<sup>3+</sup> con el grupo hidroxilo y con el átomo de nitrógeno del quelante, da lugar a un anillo estable de seis miembros.

Se ha realizado estudios para corroborar la actividad de este quelante en ratas envejecidas. Se les administró este compuesto durante unos cuatro meses, observándose una gran mejoría y una disminución de la formación de agregados A $\beta$  inducida por estos metales. Se redujeron los niveles de hierro acumulados en el cerebro y la sobreexpresión del receptor de transferrina. Además, también reducía el estrés oxidativo ocasionado en parte por la activación de NF-kB.<sup>6</sup>

Sin embargo, hay estudios que establecen que este quelante no reduce de forma significativa la acumulación del hierro en el cerebro.<sup>6</sup> Otros investigadores han demostrado que *in vivo* se requieren dosis muy altas de dicho fármaco (tres moléculas de deferasirox por cada molécula de hierro) para conseguir el efecto deseado.

#### Desferroxiamina

Desferroxiamina (DFO) es un agente quelante de hierro aprobado por la FDA (**Fig. 8**). Su administración reducía la progresión del Alzheimer, ya que la formación de A $\beta$ 1-42 disminuía.<sup>12</sup> Presentó la capacidad de fosforilar GSK-3B, reduciendo el nivel de Tau fosforilado. Sin embargo, presentó una serie de desventajas: se degrada rápidamente *in vivo*; no atraviesa la BHE por su elevado peso molecular y su carácter hidrófilo; da lugar a numerosos efectos secundarios (anemia) por su gran afinidad por el Fe<sup>3+</sup>.<sup>6</sup>

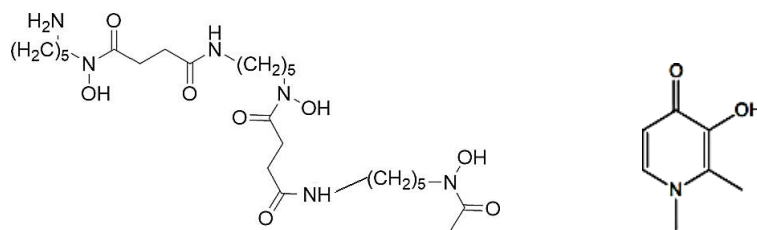


Figura 8. Desferrioxamina y Deferiprona

### **Deferiprona**

La deferiprona (3-hidroxi-1, 2-dimetil-4- (1H) -piridona) (**Fig. 8**) también se usó para el tratamiento de pacientes con talasemia. Presentó una fuerte afinidad por el hierro, disminuyendo en gran medida la sobrecarga de dicho ion en el cerebro. Con la administración oral de la deferiprona, se han conseguido mayores ventajas que con el deferasirox (se requieren dos moléculas de deferiprona por cada hierro).<sup>12</sup>

Aun así, estos tres compuestos dan lugar a numerosos efectos secundarios: reacciones alérgicas, pérdida auditiva neuronal, disfunción renal y hepática. Por eso se ha seguido investigando sobre el uso de quelantes del hierro que consigan mayores ventajas frente a esta patología.<sup>16</sup>

### **5.4. Clioquinol y otros derivados de 8-OH-quinolinas.**

En esta sección, se mencionará el uso de algunos quelantes de cobre y zinc. El cobre es uno de los metales que más daño causa porque a pequeñas concentraciones ( $1 \times 10^{-18} \text{M}$ ) provoca mucho daño oxidativo (por la formación del complejo  $\text{Cu}^{2+} - \text{A}\beta$ , y por la generación de peróxido de hidrógeno). También favorece la producción de agregados insolubles del péptido  $\text{A}\beta$ . El cobre tiene mayor afinidad por el  $\text{A}\beta$  que el zinc, por lo que forma complejos con mayor facilidad.<sup>7</sup>

El zinc puede alterar la producción de  $\text{A}\beta$ , por presentar la capacidad de inhibir la función de las  $\alpha$ -secretasas (está presente en los sitios activos de dicha encima), actuando en algunas ocasiones como neuroprotector. Estos metales tienen funciones biológicas esenciales, pero su acumulación provoca grandes daños. Por eso, los investigadores han intentado desarrollar quelantes de estos metales, para conseguir disminuir los efectos del Alzheimer.<sup>18</sup>

### **Clioquinol**

El clioquinol (**Fig. 9**) fue uno de los primeros quelantes en ser propuestos para reducir la progresión de la EA.<sup>3</sup> Fue sometido a estudios de fase 2, consiguiendo en un principio dar buenos resultados. Es lipófilo (**Fig. 4**) y de pequeño tamaño, cualidad que facilita su paso por la BHE, consiguiendo finalmente, inhibir la precipitación del  $\text{A}\beta$  inducida por  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  al coordinarse con dichos metales. (**Fig. 9**)<sup>9</sup>

Anteriormente fue utilizado como antifúngico y antiprotozoario. Se demostró que dicho compuesto producía neuropatía mielo-óptica, enfermedad caracterizada por generar ceguera y parálisis. De ahí, que dicho compuesto no pudiera usarse en esta patología. Por eso, se optó por el desarrollo de derivados del clioquinol que no dieran lugar a estos efectos secundarios.<sup>21</sup>

La neuropatía mielo-óptica se debía a una disminución de la vitamina B12 causada por la sobredosis de clioquinol, de tal forma que si dicho quelante se administra a bajas dosis y con suplementación vitamínica no da lugar a estos efectos adversos.<sup>9</sup>

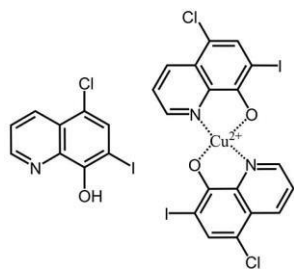


Figura 9. Clioquinol y su coordinación con el Cu<sup>2+</sup>

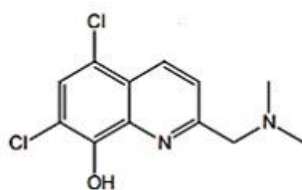


Figura 10. PBT2

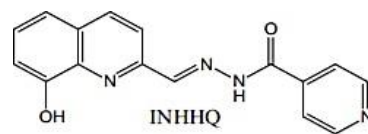


Figura 11. INHHQ

En algunos estudios, la administración oral de dicho quelante en ratones transgénicos ha demostrado una disminución del deterioro cognitivo, en comparación con ratones placebos. Es debido a que consigue disminuir el estrés oxidativo y el exceso de iones Cu<sup>2+</sup> y Zn<sup>2+</sup> al coordinarse con ellos. (Fig.9).<sup>11</sup>

El CQ es considerado ionóforo (facilita la absorción de estos metales al tejido cerebral) dando lugar a un aumento Fe<sup>2+/3+</sup> y Zn<sup>2+</sup> en la neocorteza. Hay estudios que demuestran que este quelante, a diferencia de otros, no produce la excreción excesiva de metales que en condiciones normales realizan funciones biológicas esenciales.<sup>21</sup>

Desafortunadamente, un estudio de fase II/III demostró que el CQ producía neurotoxicidad e impurezas. Finalmente fue suspendido su uso como fármaco para el Alzheimer.<sup>24</sup>

## **PBT2**

El PBT2, 5,7-dicloro-2-((dimetilamino) metil) quinolin-8-ol, es un derivado del CQ sin el átomo de yodo, utilizado en el Alzheimer. (Fig. 10).<sup>18</sup>

Restaura la homeostasis de los iones de cobre y zinc, ya que los trasloca a la célula, reduciendo sus niveles extracelulares y disminuyendo la formación de agregados A $\beta$  mediada por dichos metales. Consigue reducir los daños y la toxicidad generada en esta patología. Al igual que el CQ actúa como un ionóforo, y no agota por completo los iones metálicos acumulados en el cerebro.<sup>9</sup>

Fue sometido a un ensayo de Fase 2, donde demostró que a dosis altas (250 mg) reducía los niveles de A $\beta$ -42 en el LCR, pero no en el plasma de los pacientes con EA, en comparación con el grupo placebo. A parte de atravesar fácilmente la BHE, ser bien tolerado, mostró seguridad y eficacia no dando lugar a los efectos adversos del CQ.<sup>12</sup>

## **INHHQ**

El 8- hidroxiquinolina-2-carboxaldehído isonicotinoilhidrazona (INHHQ) (Fig. 11) ha sido sometido a varios estudios en ratas Wistar sanas, dando buenos resultados como posible quelante para el tratamiento del Alzheimer.<sup>12</sup>

Se trata de un quelante que presenta la capacidad de atravesar fácilmente la BHE, pudiendo ser detectado en el cerebro de dichas ratas 24 horas después de su administración intraperitoneal. Este compuesto a pH fisiológico se encuentra en su forma neutra pudiendo atravesar las membranas biológicas.<sup>10</sup>

Tiene la ventaja de no alterar los niveles reducidos de glutatión, ni la cantidad de los metales presentes en otros tejidos a diferencia de otros quelantes. Se encarga de redistribuir y ayudar a la restauración de la homeostasis de metales en el cerebro. Ha demostrado no producir toxicidad, ni efectos adversos administrado a dosis altas (200-300 mg kg<sup>-1</sup>).<sup>10</sup>

Actúa como quelante de los metales que se encuentran en exceso en el cerebro, inhibiendo su interacción con el A $\beta$ . Además, su estructura de hidrazona le confiere la capacidad de actuar como antiinflamatorio. Por lo que consigue disminuir la neuroinflamación producida en los

cerebros de estos enfermos. Es uno de los derivados del CQ que mejores resultados ha conseguido.<sup>9</sup>

EL HPCIH (piridina-2-carboxaldehído isonicotinoil hidrazona) es otro quelante de metales con estructura similar a la del INHHQ pero sin el grupo fenol. Dicho compuesto actúa de forma similar a este último, coordinándose con los iones zinc e impidiendo la formación de los complejos formados por dicho metal con el A $\beta$ . Muchos investigadores han establecido que dicha actividad se debe a la estructura arilhidrazona presente en ambas moléculas y no solo a la estructura de 8-hidroxiquinoleína del INHHQ. Este hecho abre un nuevo camino en la terapéutica del Alzheimer.<sup>10</sup>

### Estructura de dos 8-hidroxiquinoleínas

Otros derivados del clioquinol son los que poseen la estructura dímica de 8-hidroxiquinoleínas enlazadas como el compuesto A de la figura (Fig. 12). Estos compuestos han dado buenos resultados ya que reducen la formación de complejos A $\beta$  - Cu<sup>2+</sup> y a su vez del peróxido de hidrógeno.<sup>6</sup>

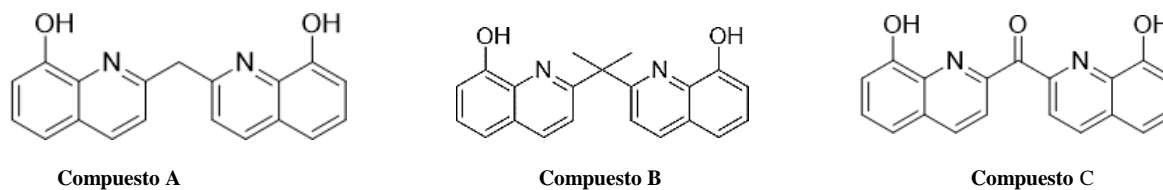


Figura 12. Derivado del clioquinol

Se observó que sustituyendo los hidrógenos del compuesto anterior (Fig. 12), por dos grupos metilo (compuesto B) o por la función ceto (compuesto C) se obtenía mayor actividad. (Fig. 12).<sup>6</sup>

También se demostró que, sustituyendo el átomo de oxígeno del CQ (Fig. 9) por un átomo de azufre (Fig. 13), se conseguía mayor afinidad y selectividad por el cobre que por el zinc, consiguiendo por lo tanto mejores resultados. Como se mencionó anteriormente el cobre se encuentra en mayor cantidad en el cerebro de estos pacientes que en el zinc, y además la formación de complejos A $\beta$  - Cu<sup>2+</sup> da lugar a mayor toxicidad.

Se coordinan con dicho metal de la misma forma que lo hace el clioquinol (a través del nitrógeno y el azufre señalados en la siguiente figura). Estos compuestos también consiguen atravesar la BHE.<sup>6</sup>

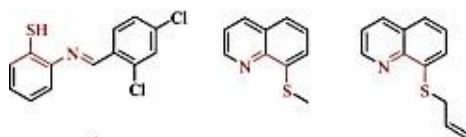


Figura 13. Otros derivados del clioquinol

### Derivados del clioquinol que actúan como ligandos multifuncionales (ML)

Los ML son compuestos híbridos que poseen grandes ventajas porque consiguen actuar en varias etapas de las cascadas neurotóxicas. Están formados por dos o más moléculas de diferentes clases farmacológicas que forman multiligandos que pueden ser de tres tipos: conjugados o linkers (las estructuras moleculares no se integran entre sí, sino que se unen mediante un enlazador); fusionados (estructuras que se fusionan sin solaparse); combinados (fragmentos de las estructuras originales unidos con otros fragmentos).

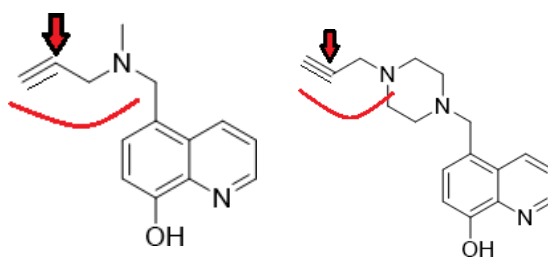
Dichos compuestos han supuesto un gran avance, no solo para el Alzheimer, si no para otras enfermedades como diabetes y cáncer. El hecho de actuar sobre distintas dianas terapéuticas en una misma enfermedad ha dado lugar a un gran aumento de la actividad de dichos fármacos.<sup>6</sup>

### M30 y HLA

Tanto M30 (5-metil-propin-2-il-aminometilquinolin-8-ol), como HLA (**Fig. 14**), son nuevos compuestos multifuncionales derivados de la estructura del clioquinol (8- hidroxiquinolona) obtenidos a partir de la fusión de quelantes de hierro como el VK-28 y el Ladostigil (usado en el Parkinson). Dichos compuestos actúan como quelantes de  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  aunque con mayor afinidad sobre el  $Fe^{3+}$ . Inhiben la peroxidación de la membrana mitocondrial disminuyendo el estrés oxidativo.<sup>6</sup>

Los estudios in vitro realizados han demostrado que presentan la ventaja de ser grandes neuroprotectores (aumentan la expresión del factor inducible de la hipoxia).<sup>16</sup>

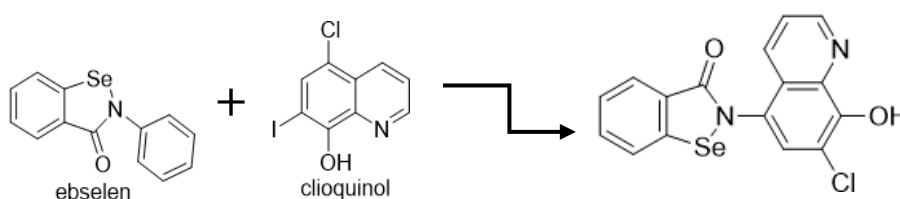
También han mostrado tener actividad antidepresiva ya que elevan los niveles de dopamina, serotonina y norepinefrina en el cerebro por inhibir a la monoamino oxidasa.<sup>6</sup>



**Figura 14. Ligandos multidiana**  
La parte de color rojo es la que se encarga de inhibir la MAO.  
La parte similar al CQ es la que tiene función de quelante

### Clioquinol- ebselen

La fusión del clioquinol con el ebselen, un antioxidante, dio lugar a un híbrido (**Fig. 15**) que conseguía grandes ventajas para el tratamiento del Alzheimer. Presentó la capacidad de reducir la agregación  $A\beta$  inducida por el  $Cu^{2+}$  al ejercer de quelante de dicho metal y de actuar como antioxidante, ya que presentaba una actividad similar a la de glutatión peroxidasa, disminuyendo el estrés oxidativo. A parte de estas ventajas, se demostró que atravesaba fácilmente la BHE y que administrado a dosis elevadas no daba lugar a toxicidad. Se ha demostrado en los últimos años que los compuestos con Selenio aumentan la capacidad quelante y antioxidante, por eso este fármaco fusionado ha presentado gran actividad.<sup>26</sup>



**Figura 15. Híbrido del clioquinol y el ebselen**

## 5.5. Resveratrol y otros polifenoles

El resveratrol (**Fig. 16**), compuesto con estructura de estilbeno, posee múltiples actividades biológicas entre las que destacan: la capacidad de actuar como antioxidante y la de inhibir la agregación de  $A\beta$ , consiguiendo mejorar el deterioro cognitivo ocasionado.<sup>6</sup>



Ha sido sometido a un ensayo clínico de fase II para comprobar sus efectos en el Alzheimer. A partir de este compuesto se han conseguido derivados con mayor actividad que se mencionarán posteriormente.

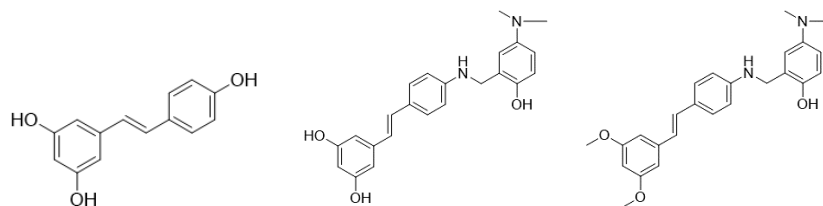


Figura 16. Resveratrol y sus derivados multidiana

A partir de la fusión de las estructuras de estilbeno y de la del clioquinol se han obtenido compuestos bifuncionales (**Fig. 16**), con grandes ventajas en el tratamiento del Alzheimer. En estudios in vitro, han mostrado reducir notablemente la formación de agregados de A $\beta$ . Presentan actividad de quelante de metales (por la presencia de N y O) y de antioxidantes. El compuesto que mantiene los dos grupos hidroxilos al igual que el resveratrol (**Fig. 16**) es capaz de atravesar fácilmente la BHE, según se ha mostrado en estudios in vitro, sin mostrar toxicidad.<sup>16</sup>

### Derivado del clioquinol y el resveratrol.

Un compuesto (**Fig. 18**), derivado del resveratrol y del clioquinol, ha sido considerado una gran propuesta para el tratamiento de esta patología. Este fármaco reduce la formación de agregados de A $\beta$  (hasta un 65 % aproximadamente); es capaz de formar complejos con el cobre y el hierro disminuyendo la formación de complejos A $\beta$  - Cu<sup>2+</sup> en un 80% (en el clioquinol fue de 75%). Actúa como antioxidante disminuyendo la producción de ROS 7,7 veces más que el resveratrol.

Este compuesto ha mostrado en algunos estudios que proporciona neuroprotección en el tratamiento del Alzheimer. Además, no dio lugar ni a efectos adversos, ni a toxicidad.<sup>16</sup>

### Curcumina

La curcumina (**Fig. 17**), un polifenol natural, se ha sometido a ensayos clínicos para demostrar la eficacia en afecciones cognitivas como el Alzheimer.

Presenta una serie de funciones: es capaz de inhibir la formación de agregados A $\beta$  actuando como quelante; de inhibir la agregación tau; presenta propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.<sup>19</sup>

La forma enólica de dicho compuesto es la que le confiere la capacidad de quelar Zn<sup>2+</sup> y Cu<sup>2+</sup> dando lugar a complejos como Zn<sup>2+</sup> - curcumina y Cu<sup>2+</sup> - curcumina favoreciendo con ello, la reducción de los radicales libres.

Algunos estudios han demostrado que la administración de dicho compuesto en ratones transgénicos (Tg2576) durante 6 meses, da lugar a una reducción del daño oxidativo en sus cerebros.<sup>16</sup>

Gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, los investigadores han hecho hincapié en la importancia que presentan los derivados de curcumina a la hora de reducir la progresión del Alzheimer.

### Derivado de curcumina (CRANAD-17)

Uno de los derivados de curcumina, el conocido como CRANAD-17, es considerado un buen quelante para tratar esta patología.<sup>6</sup> A diferencia de otros, su uso prolongado no da lugar al

agotamiento de los metales que a dosis normales son esenciales. Se debe a su capacidad de anclarse (gracias a la parte derivada de la curcumina) cerca de los sitios de unión de las histidinas 13 y 14 presentes en el A $\beta$ , consiguiendo quelar el cobre selectivamente, e impidiendo la formación del complejo A $\beta$  - Cu<sup>2+</sup>. Reduce la formación de agregados de A $\beta$ . Se han conseguido muchos derivados de curcumina con grandes ventajas a la hora de tratar esta enfermedad.<sup>16</sup>

### **Otros polifenoles que actúan como quelantes: EGCG**

Algunos derivados de polifenoles actúan como quelantes de metales, como es el caso del EGCG (epigalocatequina-3-galato) (**Fig. 19**) que se coordina con el Cu<sup>2+</sup> y el Fe<sup>3+</sup> a través de los grupos hidroxilos que contiene. Este compuesto ha sido sometido a un estudio de fase 2/3 en pacientes con la enfermedad tratados y no tratados, dando como resultado una mejora en cuanto a la progresión de la patología por su acción antiinflamatoria y neuroprotectora.

Se trata de un compuesto que no solo ha mostrado actividad quelante, si no que afecta múltiples vías biológicas: como la expresión génica, la señalización mediada por el factor de crecimiento, las vías dependientes de la proteína quinasa que al activarlas impides la generación del péptido A $\beta$ , las vías antioxidantes, reduce la acción de la AChE, aumenta la escisión de la  $\alpha$ -secretasa de la APP.<sup>25</sup>

Este compuesto tiene la ventaja de atravesar fácilmente la BHE sin producir toxicidad y siendo seguro incluso a altas dosis (hasta 6 mg/kg sin efectos adversos). Aun así, hacen falta más ensayos in vitro sobre dicho compuesto para el uso del Alzheimer.

Fue capaz de penetrar en el sistema nervioso central (SNC) y no mostró ninguna toxicidad aguda en ratones a dosis de hasta 2000 mg kg<sup>-1</sup>.<sup>25</sup>

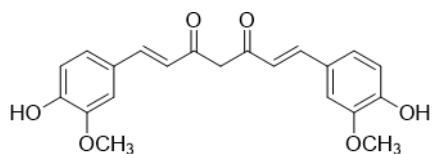


Figura 17. Curcumina

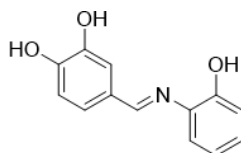


Figura 18. Derivado clioquinol-resveratrol

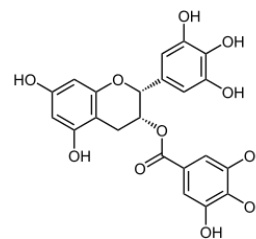


Figura 19. EGCG

### **5.6. Derivados del clioquinol con actividad quelante e inhibitoria frente a la fosfodiesterasa 4**

Son considerados ligandos multifuncionales porque no solo mostraron tener la capacidad de inhibir a la fosfodiesterasa 4 (elevando los niveles de AMPc), sino que también actuaba como antioxidante reduciendo la formación de agregados A $\beta$  inducida por los metales. Se ha demostrado que ambos híbridos consiguen atravesar la BHE.<sup>14</sup>

#### **Rolipram**

El rolipram (**Fig.20**) es un híbrido que se obtiene mediante la fusión del clioquinol con el roflumilast. Los estudios sobre dicho compuesto en ratones transgénicos han demostrado la gran eficacia del rolipram, no solo durante su tratamiento, sino también dos meses después de haberlo terminado. Es considerado un buen fármaco para el tratamiento del Alzheimer.<sup>15</sup>

## Clioquinol-Moracín

El compuesto derivado de la fusión clioquinol-moracín, (WBQ5187) (**Fig. 20**), es otro de los híbridos que han demostrado dar lugar a mejora cognitiva y una protección de las neuronas frente a la necrosis.<sup>27</sup>

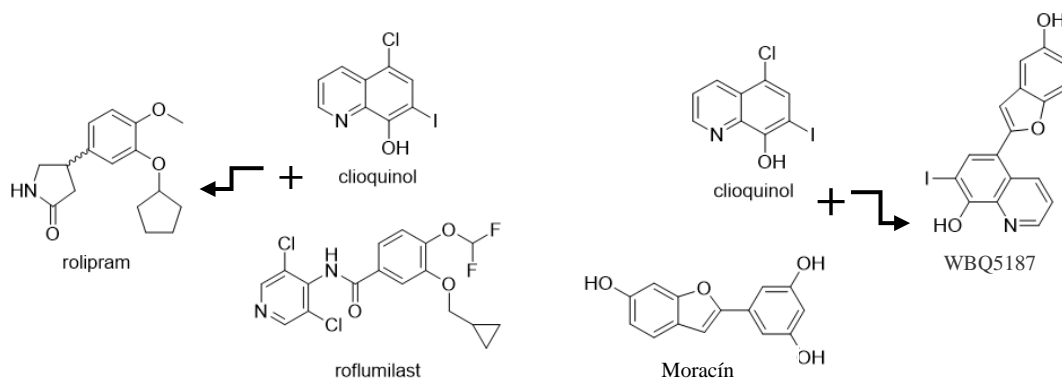


Figura 20. Derivados multidiana

## 6. Conclusiones

El envejecimiento de la población mundial, así como el aumento de la esperanza de vida han ocasionado que enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer sean de especial interés en el sistema de salud pública por su gran impacto. El tratamiento de este tipo de enfermedades simplemente retrasa los síntomas y el deterioro de la patología, mejorando la calidad de vida del paciente. Pero en la actualidad no se ha conseguido una cura definitiva de dicha enfermedad.

Los investigadores han hecho mucho hincapié en la importancia del descubrimiento de nuevos fármacos que consigan disminuir la progresión del Alzheimer.

Se trata de una enfermedad muy compleja, ya que se puede actuar sobre distintas dianas terapéuticas. En los últimos años, se están realizando numerosos estudios sobre el uso de quelantes de metales que disminuyen la acumulación de  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , y el  $\text{Fe}^{3+}$  en el cerebro de dichos pacientes. Inicialmente, se hicieron ensayos sobre la desferroxiamina, llegando a la conclusión de que las terapias dirigidas a disminuir el contenido de hierro en áreas específicas del cerebro era una propuesta viable para frenar, o detener, el progreso de esta enfermedad. Dicho compuesto no conseguía pasar la BHE, por lo que fue utilizado para tratar otras patologías como la talasemia, pero no para las de este tipo, donde es primordial que el fármaco consiga atravesar dicha barrera. Más tarde, se hicieron estudios sobre el clioquinol y sus derivados, obteniendo una mayor eficacia, ya que la mayoría de ellos conseguía atravesar la BHE. Además, presentaban una adecuada afinidad y selectividad por estos metales, sin llegar a ocasionar la quelación excesiva. Finalmente, se están haciendo ensayos sobre el uso de derivados multiligandos. Además de ser usados como quelantes, conseguían actividad antioxidante y antiinflamatoria, al actuar sobre las distintas dianas implicadas en el Alzheimer. Esta nueva vía terapéutica está dando muy buenos resultados, y en algunas patologías como el cáncer ya se ha aprobado el uso de alguno de estos multiligandos.

Aun así, aunque en los estudios realizados sobre la terapéutica en casos de Alzheimer se han encontrado resultados positivos obtenidos *in vitro* y en experimentación preclínica, la eficacia a nivel clínico no da los resultados esperados. Por eso es necesario seguir investigando sobre distintos enfoques terapéuticos innovadores que consigan ayudar a reestablecer el equilibrio de esta enfermedad.

## 7. Bibliografía

1. Ali Tores, Jorge. (2011). Estudio Teórico de la estructura electrónica y molecular de complejos de  $\text{Cu}^{2+/+}$  y  $\text{Fe}^{2+/3+}$  relevantes en la enfermedad del Alzheimer. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.
2. Alzheimer's Association. (2019). Qué es el Alzheimer. Recuperado de: <https://www.alz.org/acerca-de-nosotros?lang=es-Mx>. 15/03/2019.
3. Alzforum (2019). "Clioquinol". Recuperado de: <http://www.alzforum.org/therapeutics/cliouinol>
4. Aranda, M., & Calabria, A. (2019). *Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer*. *Neurología Argentina*.doi:10.1016/j.neuarg.2018.11.001
5. Atwood, CS, Scarpa, RC, Huang, X., Moir, RD, Jones, WD, Fairlie, DP, Bush, AI (2008). *Caracterización de interacciones de cobre con péptidos  $\beta$  de amiloide de Alzheimer*. *Journal of Neurochemistry*, 75 (3), 1219-1233. doi: 10.1046 / j.1471-4159.2000.0751219.x
6. Budimir, A. (2011). *Iones metálicos, enfermedad de Alzheimer y terapia de quelación*. *Acta Pharmaceutica*, 61 (1), 1–14. doi: 10.2478 / v10007-011-0006-6.
7. Bush, AI, y Tanzi, RE (2008). *Terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer basadas en la hipótesis del metal*. *Neurotherapeutics*, 5 (3), 421–432. doi: 10.1016 / j.nurt.2008.05.001
8. Chaparro Gutierrez, Diego Fernando. (2017). *Diseño computacional de ligantes multifuncionales con potencial redox controlado y posible aplicación en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
9. Craig W. Ritchie et al. *Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Amyloid- $\beta$  deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial*. (Zambrano, 8-5-2019). Doi: <https://www.hipocampo.org/articulos/articulo0119.asp#x>
10. Cukierman, D. S., Accardo, E., Gomes, R. G., De Falco, A., Miotto, M. C., Freitas, M. C. R.,... Rey, N. A. (2018). Aroylhydrazones constitute a promising class of "metal-protein attenuating compounds" for the treatment of Alzheimer's disease: a proof-of-concept based on the study of the interactions between zinc (II) and pyridine-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. doi:10.1007/s00775-018-1606-0
11. Di Vaira, M., Bazzicalupi, C., Orioli, P., Messori, L., Bruni, B., y Zatta, P. (2004). *El clioquinol, un medicamento para la enfermedad de Alzheimer que interfiere específicamente con el metabolismo del metal del cerebro: caracterización estructural de sus complejos de zinc (II) y cobre (II)*. *Química Inorgánica*, 43 (13), 3795–3797. doi: 10.1021 / ic0494051
12. Falco, AD, Cukierman, DS, Hauser-Davis, RA, y Rey, NA (2015). *Enfermedad de Alzheimer: hipótesis etiológicas y perspectivas de tratamiento*. *Química Nova*. doi: 10.5935 / 0100-4042.20150152.
13. Fuentes G, P., y Slachevsky Ch, A. (2005). *Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica*. *Revista Médica de Chile*, 133 (2). doi: 10.4067 / s0034-98872005000200012
14. García-Montalvo, Iván Antonio. (2018). El aluminio empleado en el tratamiento de aguas residuales y su posible relación con enfermedad de Alzheimer. *JONNPR*. 2018;3(2):139-143 139 DOI: 10.19230/jonnpr.1704
15. Hu, J., Pan, T., An, B., Li, Z., Li, X., y Huang, L. (2018). Síntesis y evaluación de híbridos de clioquinol-rolipram / roflumilast como ligandos multitarget dirigidos para

- el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Europea de Química Médica*. doi: 10.1016 / j.ejmech.2018.12.013.
16. Huang, W., Wei, W., y Shen, Z. (2014). *Fármacos quelantes similares a los fármacos: un potencial conductor para la enfermedad de Alzheimer RSC Adv.*, 4 (94), 52088-52099. doi: 10.1039 / c4ra09193k.
  17. Jomova, K., Vondrakova, D., Lawson, M., y Valko, M. (2010). *Metales, estrés oxidativo y trastornos neurodegenerativos. Bioquímica molecular y celular*, 345 (1-2), 91-104. doi: 10.1007 / s11010-010-0563-x.
  18. Kenche, VB, y Barnham, KJ (2011). *Enfermedad de Alzheimer y metales: oportunidades terapéuticas. British Journal of Pharmacology*, 163 (2), 211-219. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2011.01221.x
  19. Lim, GP, Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, SA, y Cole, GM (2001). *El curry Spice Curcumin reduce el daño oxidativo y la patología amiloide en un ratón transgénico con Alzheimer. The Journal of Neuroscience*, 21 (21), 8370–8377. doi: 10.1523 / jneurosci.21-21-08370.2001
  20. Manzano-León, N., & Mas-Oliva, J. (2006). Estrés oxidativo, péptido  $\beta$ -amiloide y enfermedad de Alzheimer. *Gaceta médica de México*, 142, 229-238. Recuperado de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132006000300009&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132006000300009&nrm=iso)
  21. Matlack, KES, Tardiff, DF, Narayan, P., Hamamichi, S., Caldwell, KA, Caldwell, GA, y Lindquist, S. (2014). Clioquinol promueve la degradación de los oligómeros de amiloide (A) dependientes de metales para restaurar la endocitosis y mejorar la toxicidad de A. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*, 111 (11), 4013-4018. doi: 10.1073 / pnas.1402228111
  22. Neuronup. (2012-2019). “Enfermedades neurodegenerativas”. Recuperado de: <https://www.neuronup.com/es/neurorrehabilitacion/disease>
  23. OMS. (2015, 14 de mayo). “Demencia”. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. 12/03/2019.
  24. Opazo, C., Luza, S., Villemagne, VL, Volitakis, I., Rowe, C., Barnham, KJ,... Bush, AI (2006). Clioquinol radioyodado como biomarcador para complejos beta-amiloides: Zn<sup>2+</sup> + en la enfermedad de Alzheimer. *Envejecimiento celular*, 5 (1), 69–79. doi: 10.1111 / j.1474-9726.2006.00196.x
  25. SIERRA, Ligia. Estrategias de investigación para el tratamiento de Alzheimer con antioxidantes polifenólicos. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, [S.l.], v. 40, n. 157, p. 608-620, dec. 2016. ISSN 2382-4980. doi:<http://dx.doi.org/10.18257/raccefyn.408>. EGCG Y CARACT
  26. Wang, Z., Li, W., Wang, Y., Li, X., Huang, L., y Li, X. (2016). *Diseño, síntesis y evaluación de híbridos de clioquinol-ebesen como ligandos dirigidos a múltiples dianas contra la enfermedad de Alzheimer. RSC Advances*, 6 (9), 7139–7158. Doi: 10.1039 / c5ra26797h
  27. Wang, Z., Wang, Y., Wang, B., Li, W., Huang, L., y Li, X. (2015). *Diseño, síntesis y evaluación de híbridos de clioquinol-moracín M disponibles por vía oral como ligandos dirigidos a múltiples participantes para el mejoramiento cognitivo en un modelo de neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer en ratas. Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (21), 8616–8637. doi: 10.1021 / acs.jmedchem.5b01222.