



ESTUDIO DE HOMODÍMEROS DE TACRINA Y SUS ANÁLOGOS COMO NUEVOS FÁRMACOS MULTIDIANA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Clara Luz Fernandez Laguna
Tutor: Juan Francisco González Matilla

Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

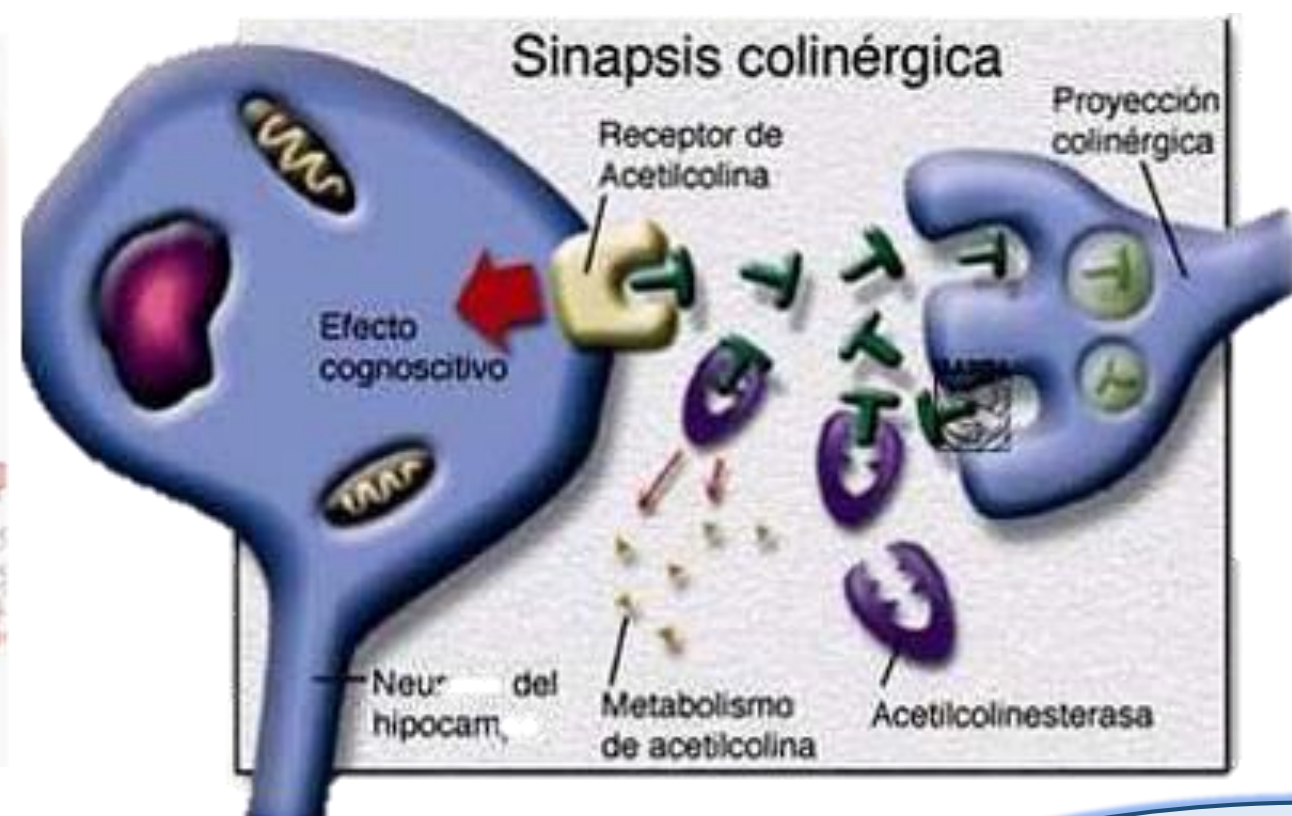
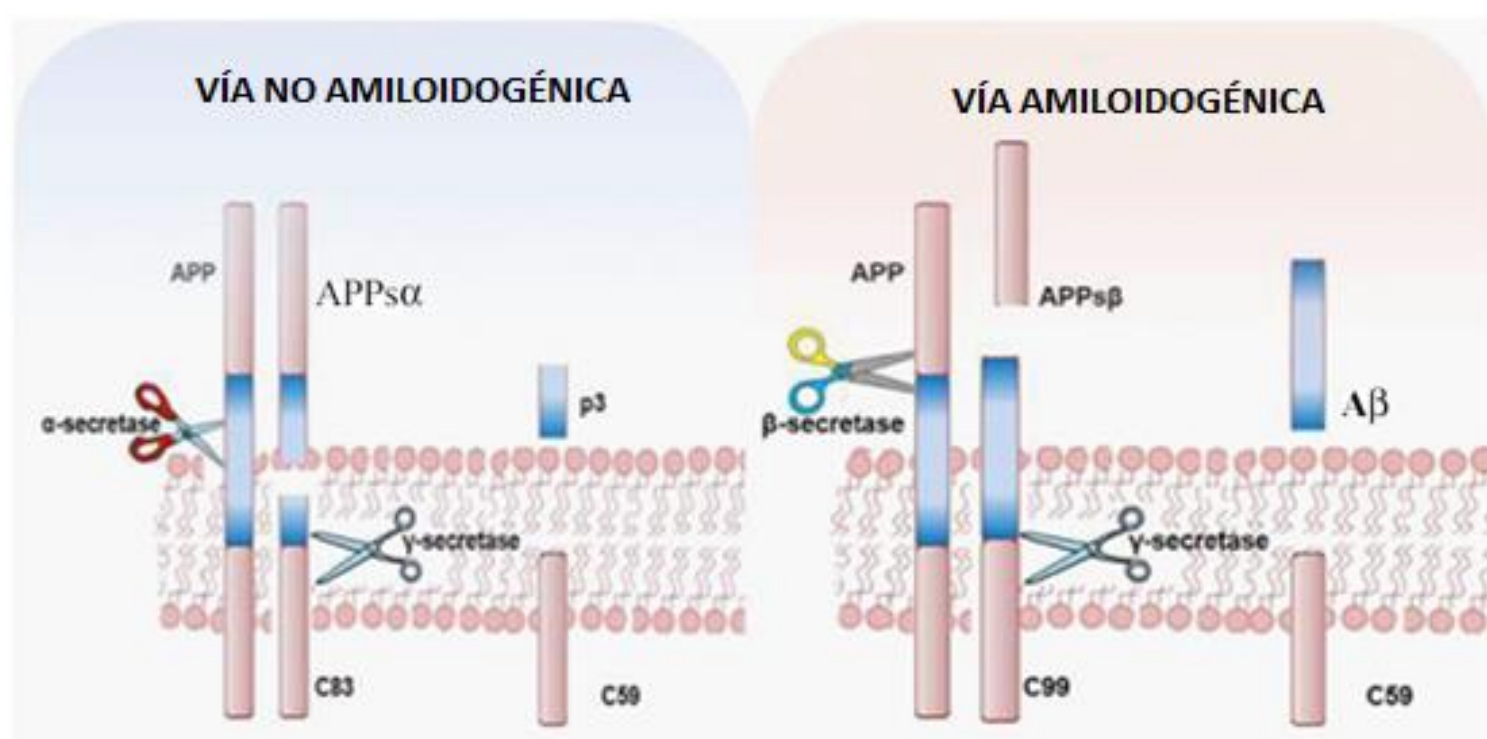
El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva e irreversible, siendo una de las principales causas de muerte además de una causa de discapacidad y morbilidad. Es un desorden neurológico multifactorial causado por factores genéticos, ambientales y de estilos de vida.

SÍNTOMAS

- ❖ Pérdida de memoria
- ❖ Demencia
- ❖ Disfunción cognitiva
- ❖ Disfunción psiquiátrica
- ❖ Cambios de comportamiento
- ❖ Confusión
- ❖ Depresión

ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL

- ❖ Edad
- ❖ Apolipoproteína E
- ❖ Proteína precursora amiloide APP
- ❖ Proteína Tau
- ❖ Estrés oxidativo
- ❖ Hipótesis colinérgica



MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica de datos existentes sobre la enfermedad de Alzheimer y fármacos multidiana. También se describe la síntesis del homodímero indenoquinolínico de Tacrina realizada por el grupo de la profesora Rampa, así como la molécula de la que se parte realizada por el grupo del profesor Proctor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los homodímeros de Tacrina están en estudio por su actividad como inhibidores de acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer. Actúan de manera conjunta sobre:

SITIO ACTIVO CANTALICIO (CAS)

RESPONSABLE DE LA ACCIÓN DEGRADADORA DE ACETILCOLINA

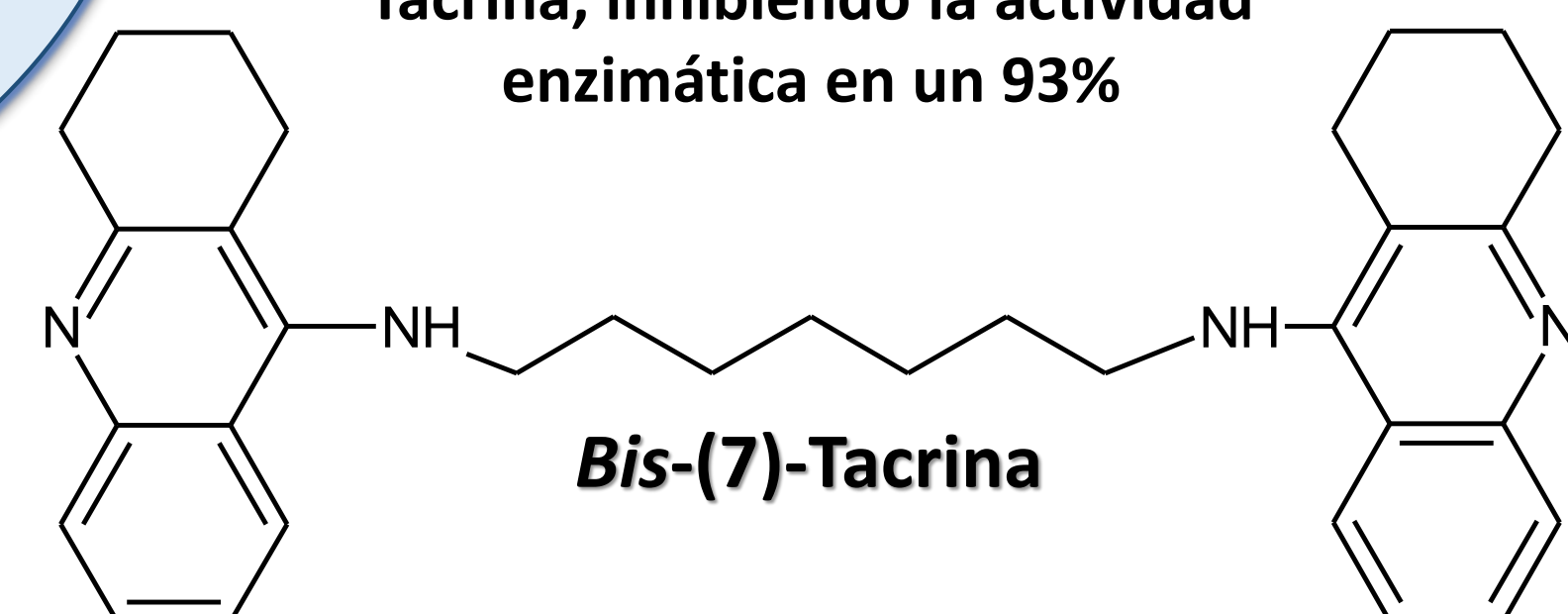
SITIO ANIÓNICO PERIFÉRICO (PAS)

RESPONSABLE DE LA ACTIVIDAD PROMOTORA DE AGREGACIÓN β-AMILOIDE

ACCIÓN MULTIDIANA

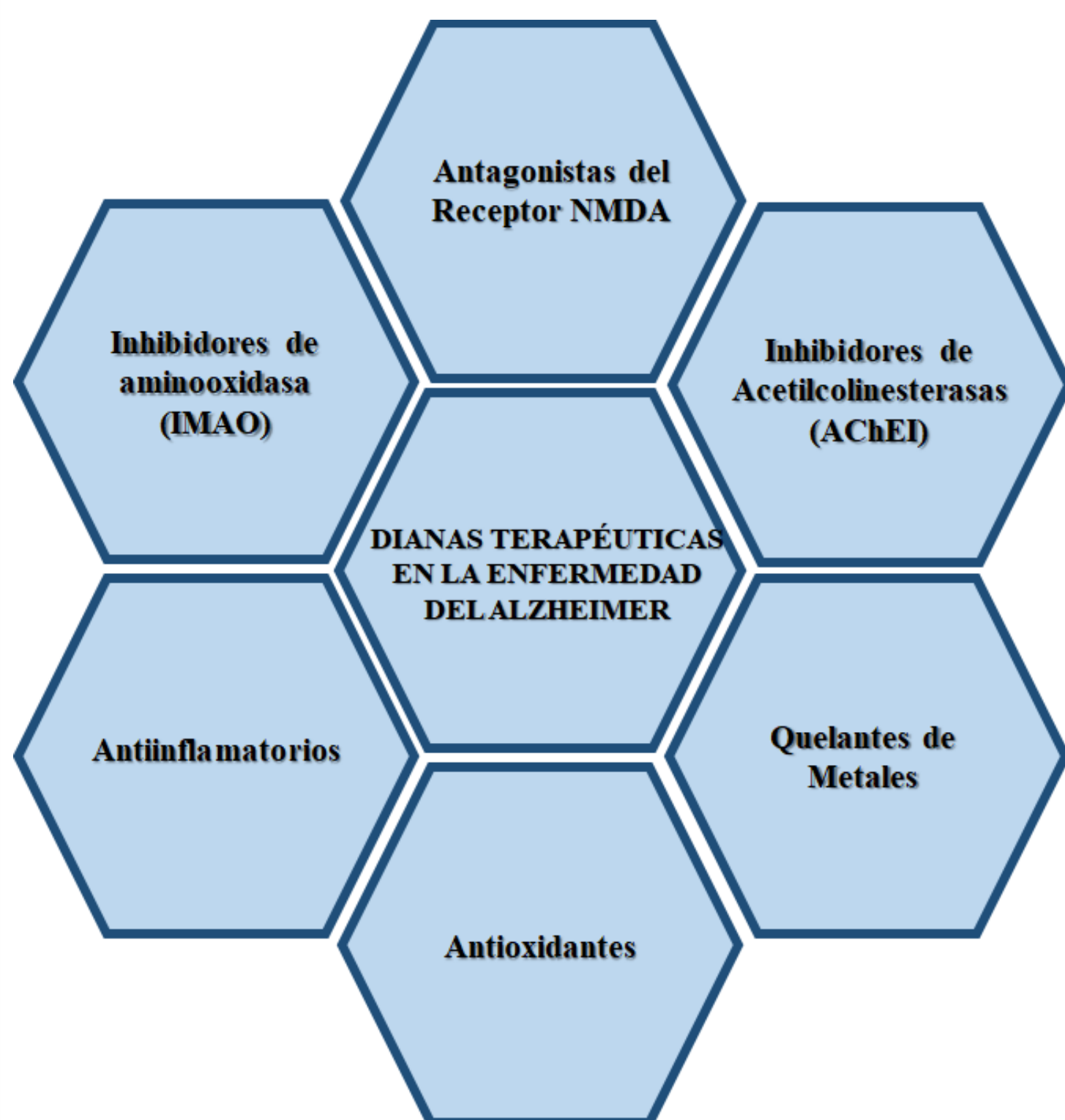
Inhibición	Acetilcolinesterasa Butirilcolinesterasa Agregación β-amiloide B-Secretasa
------------	---

El homodímero de indenoquinolina ha mostrado mayor actividad que la *bis*-(7)-Tacrina, inhibiendo la actividad enzimática en un 93%



La *bis*-(7)-Tacrina puede reducir la generación de placas β-amiloides por la inhibición de la β-secretasa y la activación simultánea de la α-secretasa, enzima responsable de la rotura fisiológica de la proteína precursora amiloide, por la activación de la proteína Kinasa C.

Ambas moléculas mostraron actividad del orden nanomolar frente a la acetilcolinesterasa. El homodímero de indenoquinolina además fue capaz de inhibir la función no enzimática de esta misma enzima y frente a la β-secretasa de mayor potencia que la *bis*-(7)-Tacrina.



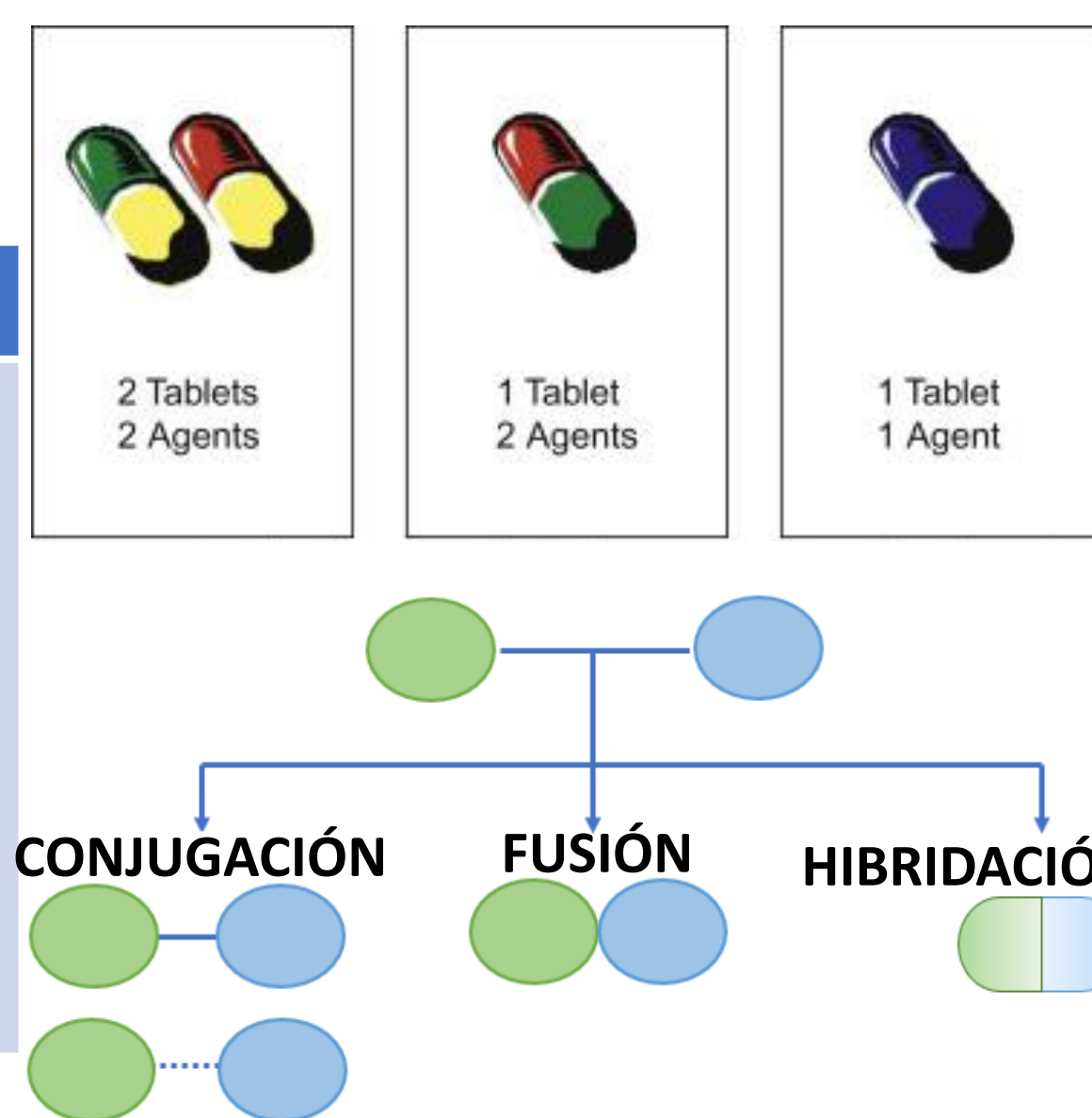
Los inhibidores de acetilcolinesterasas son el tratamiento más efectivo frente a la enfermedad de Alzheimer, ya que incrementa la neurotransmisión de la sinapsis colinérgica y reducen de manera temporal el déficit cognitivo

INHIBIDORES DE COLINESTERASAS

TACRINA	Inhibidor no selectivo de colinesterasas Aumenta los niveles de ACh por estimulación de los receptores muscarínicos
DONEPEZILO	Acetilcolinesterasa selectivo
RIVASTIGMINA	Inhibidor no selectivo.
GALACTAMINA	Acetilcolinesterasa selectivo

FÁRMACOS MULTIDIANA

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> • Sencillez estudio • De toxicología • De Seguridad • Farmacocinética • Ensayos clínicos • Ausencia de interacciones • Mejor cumplimiento • Fácil formulación farmacéutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Complejidad de investigación • Pérdida de extensión de la patente



OBJETIVOS

1. Exponer la utilidad de los fármacos multidiana en la enfermedad de Alzheimer.
2. Revisar las posibles dianas terapéuticas combinadas descritas en la literatura, en el desarrollo de fármacos multidiana.
3. Describir la síntesis del homodímero indenoquinolínico de Tacrina como ejemplo de compuestos multidiana descritas en la literatura.

CONCLUSIONES

Los fármacos multidiana son una herramienta útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ya que son capaces de actuar sobre varias dianas terapéuticas de una misma enfermedad, mostrando mayor eficacia y resultados. La utilidad de estos fármacos en la enfermedad de Alzheimer reside en su carácter multifactorial.

Las posibles dianas terapéuticas combinadas según la bibliografía incluyen un inhibidor de colinesterasa asociado a otras moléculas tales como antioxidantes, inhibidores del receptor NMDA, IMAO y homodímeros de los mismos.

El homodímero indenoquinolínico puede servir como un posible compuesto del que partir en futuros estudios en la búsqueda de fármacos multidiana para la enfermedad de Alzheimer.

La síntesis del compuesto homodímero indenoquinolínico se recoge en el código QR



BIBLIOGRAFÍA

