



# Estudio del diseño y la síntesis de derivados de Tacrina en la enfermedad de Alzheimer

**Autor**  
Mónica Asensio Catalán

**Centro**  
Universidad Complutense de Madrid

**Tutor**  
Juan Francisco González Matilla

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es actualmente la forma de demencia más común a nivel mundial, esto hace que tenga importantes repercusiones sociales y económicas.<sup>1</sup> Se trata de un trastorno asociado al envejecimiento, que afecta principalmente a personas de edad avanzada de entre 65 y 85 años.<sup>2</sup> El tratamiento actual es exclusivamente sintomático y consiste en cuatro fármacos; tres de ellos son inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y el cuarto es un inhibidor del receptor de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA).<sup>3</sup>

La EA es una **enfermedad multifactorial**, por lo tanto existen múltiples dianas susceptibles de ser atacadas por fármacos. Debido a la falta de un tratamiento efectivo frente a la enfermedad, los investigadores han empezado a seguir una nueva estrategia de diseño de fármacos, llamados ligandos multidiana (MTDL, Multi-Target-Directed Ligands). El diseño de MTDL se desarrolla a través de un único compuesto químico capaz de modular múltiples dianas simultáneamente. El objetivo de este nuevo paradigma es conseguir compuestos capaces de modular la enfermedad.<sup>4</sup>

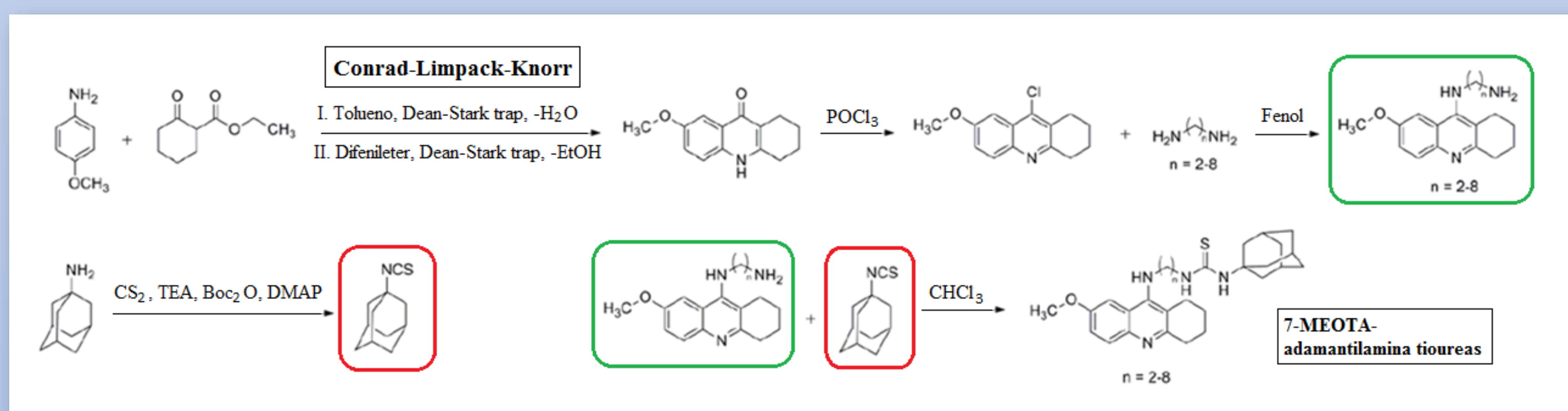
## Objetivos

Este trabajo pretende describir el diseño, la síntesis y el mecanismo de acción de los fármacos MTDL, principalmente de la serie de heterodímeros 7-MEOTA-adamantilamina, así como el impacto que estos fármacos suponen.

## Resultados y Discusión

Se han estudiado una gran cantidad de derivados de tacrina, una molécula capaz de inhibir la AChE, a los que se les ha unido otras moléculas potencialmente bioactivas, formando híbridos que presentaban actividad en diferentes dianas del mecanismo patológico de la enfermedad, permitiendo así la modulación de esta.<sup>4</sup> En este estudio nos centramos en la serie de **heterodímeros de 7-MEOTA-adamantilamina**, un híbrido entre un derivado de tacrina (7-metoxitacrina) y un derivado de memantina (adamantilamina). La memantina es un inhibidor del receptor NMDA y actualmente es usada en el tratamiento de EA.<sup>5,6</sup>

### 1. Síntesis de Heterodímeros 7-metoxitacrina-adamantilamina

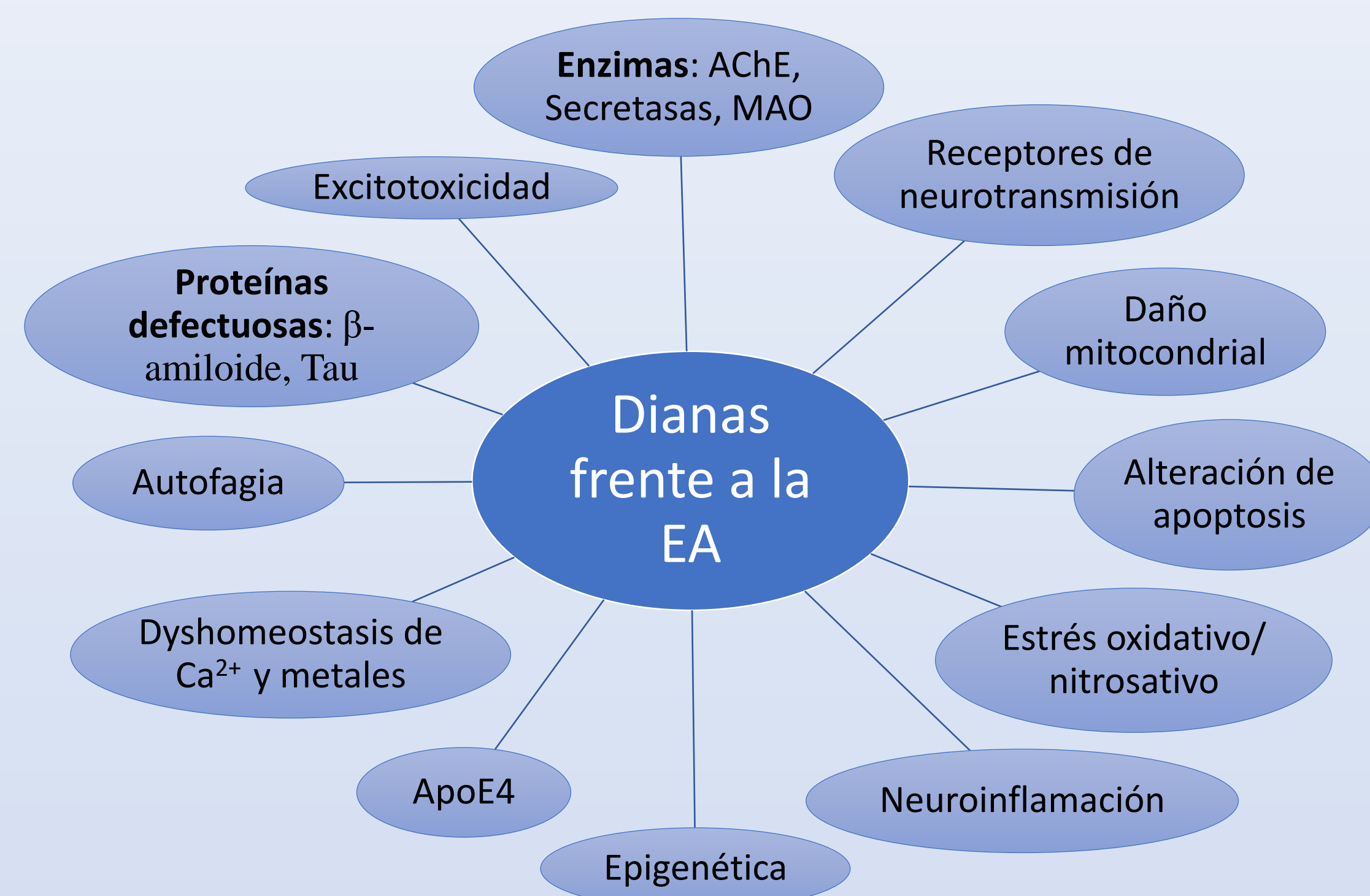


### 2. Actividad frente a diferentes dianas

El perfil farmacológico de la serie 7-metoxitacrina-adamantilamina comprende; la inhibición eficaz de la fibrilación amiloidea del péptido Aβ y la afectación de la actividad de BACE1. Además, inhiben AChE y BuChE pero no potencian la transmisión colinérgica por interacción directa con receptores colinérgicos, al ser antagonistas de los receptores nicotínico de tipo muscular y muscarínicos M1. En el estudio del perfil de seguridad se vio que presentaban cierta citotoxicidad en todas las líneas celulares estudiadas.<sup>5,6</sup>

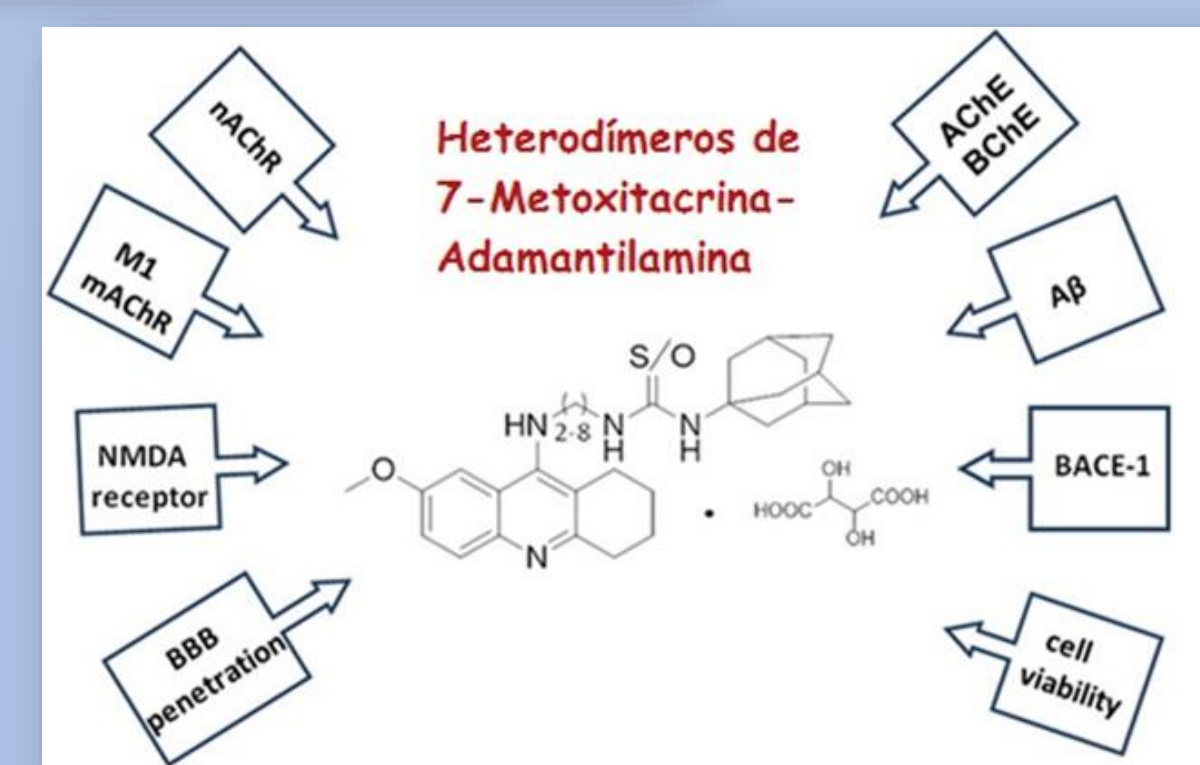
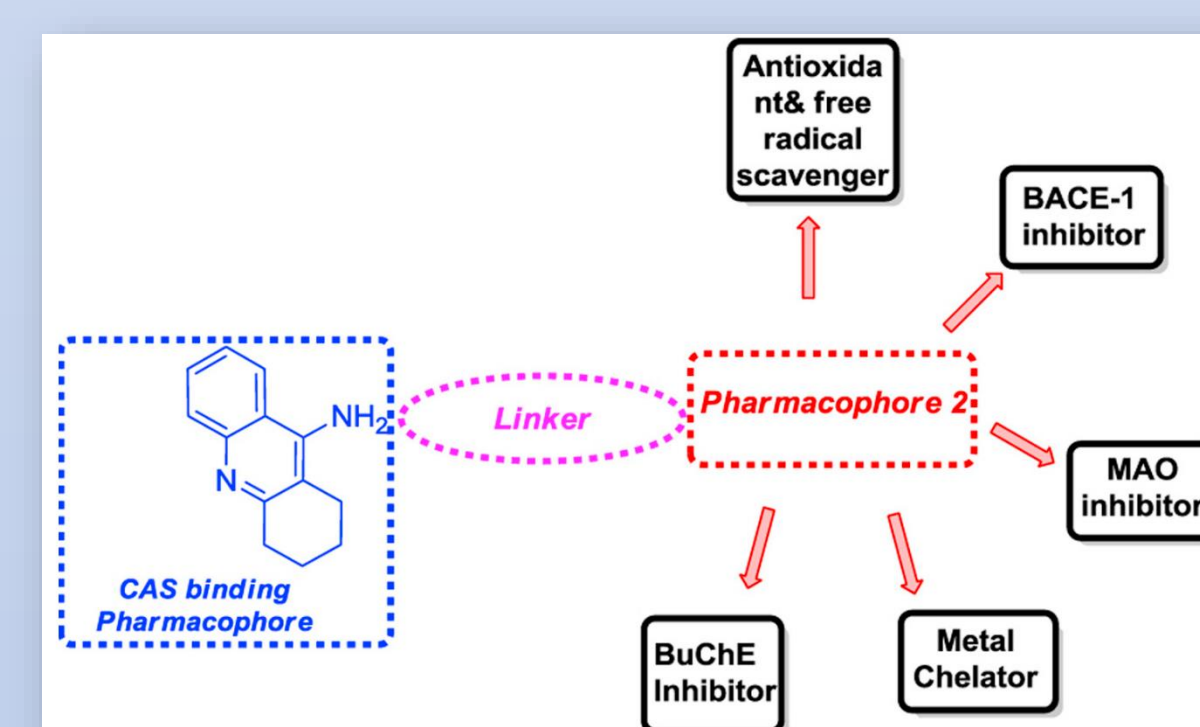
## Conclusiones

- La estrategia de diseño de fármacos MTDL es la mejor opción para la búsqueda de una terapia efectiva frente a la EA, debido a su **naturaleza multifactorial**.
- Permite diseñar compuestos químicos con **perfiles de eficacia y seguridad superiores**, y mejor resultado clínico.
- Los heterodímeros de 7-metoxitacrina-adamantilamina, presentan un impacto clínico multifactorial con **potencial de ralentización o bloqueo del proceso neurodegenerativo** relacionado con esta enfermedad.
- Sin embargo, en algunos casos, la unión de varios farmacóforos podría ser un factor limitante, ya que podría conducir a moléculas de **alto peso molecular** que exhiben una "semejanza de fármaco pobre".



## Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica centrada principalmente en artículos científicos extraídos de bases de datos como PubMed y google-scholar. Además, se han consultado revistas científicas de gran prestigio como Molecules o Current Medicinal Chemistry.



## Bibliografía

1. Organización mundial de la salud (OMS), 2017.
2. Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mather, S. C., Menezes, P.R., Rimmer, E., Sczufca, M.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study, *Lancet*, **2005**, *366*, 2112-2117.
3. Kim L., Factora, R., Alzheimer dementia: Starting, stopping drug therapy, *Cleveland clinic journal of medicine*, **2018**, *85*, 209-214.
4. Guziar, N., Więckowska, A., Panek, D., Malawska, B., Recent Development of Multifunctional Agents as Potential Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease, *Current Medicinal Chemistry*, **2015**, *22*, 373-404.
5. Spilovska, K., Korabecny, J., Kral, J., Horova, A., Musilek, K., Soukup, O., Drtinova, L., Gazova, Z., Siposova, K., Kuca, K., 7-Methoxytacrine-Adamantylamine Heterodimers as Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Treatment — Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies, *Molecules*, **2013**, *18*, 2397-2418.
6. Gazova, Z., Soukup, O., Sepsova, V., Siposova, K., Drtinova, L., Jost, P., Spilovska, K., Korabecny, J., Nepovimova, E., Fedunova, D., Horak, M., Kaniakova, M., Wang, Z.-J., Hamouda, A., Kuca, K., Multi-target-directed therapeutic potential of 7-methoxytacrine-adamantylamine heterodimers in the Alzheimer's disease treatment, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2017**, *1863*, 607-619.