



ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS FRENTE A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

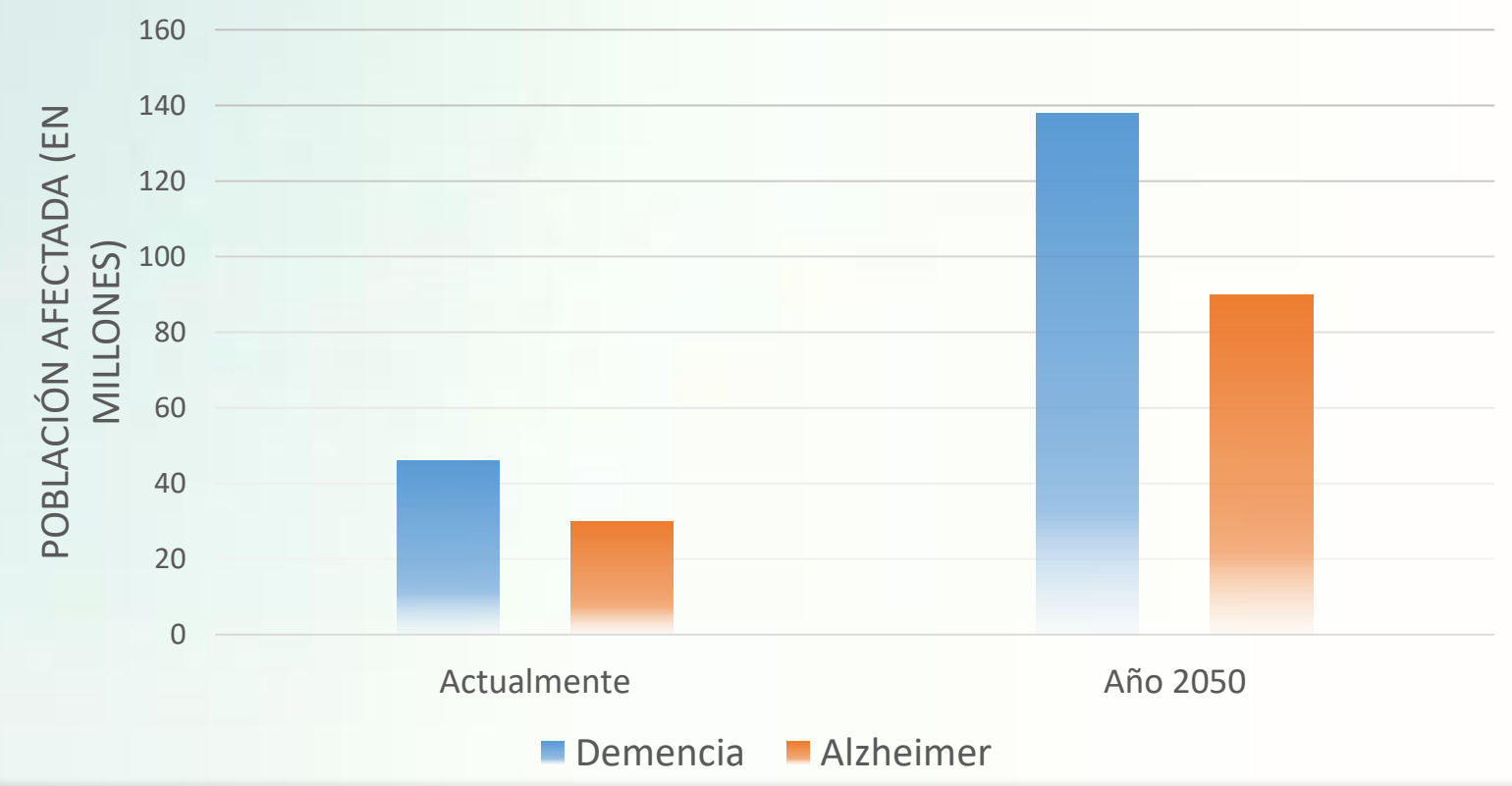
Sonia Allay Bakhtaoui

1.1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Alzheimer → tipo de demencia
Demencia: "síndrome que implica el deterioro de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria" (OMS) (1)

46 millones de personas con demencia → 60-70% con Alzheimer
Año 2050 → **se podría triplicar**

EVOLUCIÓN DE LA CANTIDAD DE AFECTADOS POR EL ALZHEIMER



1.2. INTRODUCCIÓN. HIPÓTESIS EXPLICATIVAS DEL ORIGEN DEL ALZHEIMER

HIPÓTESIS COLINÉRGICA

disminuye la actividad de la acetilcolintransferasa (AChT) →
baja la concentración de acetilcolina (ACh)

HIPÓTESIS B-AMILOIDE

alteración en la proteína precursora amiloide (APP) → aumenta la cantidad de
péptidos β-amiloides → placas seniles

Pacientes con Alzheimer tienen:

- Placas de proteínas amiloides extracelulares
- Péptidos β-amiloides-42 → más neurotóxicos → dan proteínas Tau → Nudos neurofibrilares intracelulares (2)

HIPÓTESIS DE LA HOMEOSTASIS DE LOS METALES

alteración de la homeostasis de las células → acumulación de biometales en el cerebro → formación de placas seniles → Alzheimer

a) Cobre:

- Aumento de la concentración extracelular → unión a péptidos β-amiloides
- Reacción de Fenton → genera radicales hidroxilo → muerte neuronal por estrés oxidativo

b) Zinc:

- Induce la agregación de los péptidos β-amiloides
- Aumenta la concentración hasta 7 veces

c) Hierro:

- Aumenta la concentración hasta 3 veces
- Reacción de Fenton → radicales hidroxilo → estrés oxidativo (3)

2. OBJETIVOS

1. Revisión bibliográfica sobre la hipótesis de la desregulación de algunos biometales como posible causa de Alzheimer
2. Fármacos quelantes como agentes terapéuticos para tratar esta enfermedad

3. METODOLOGÍA

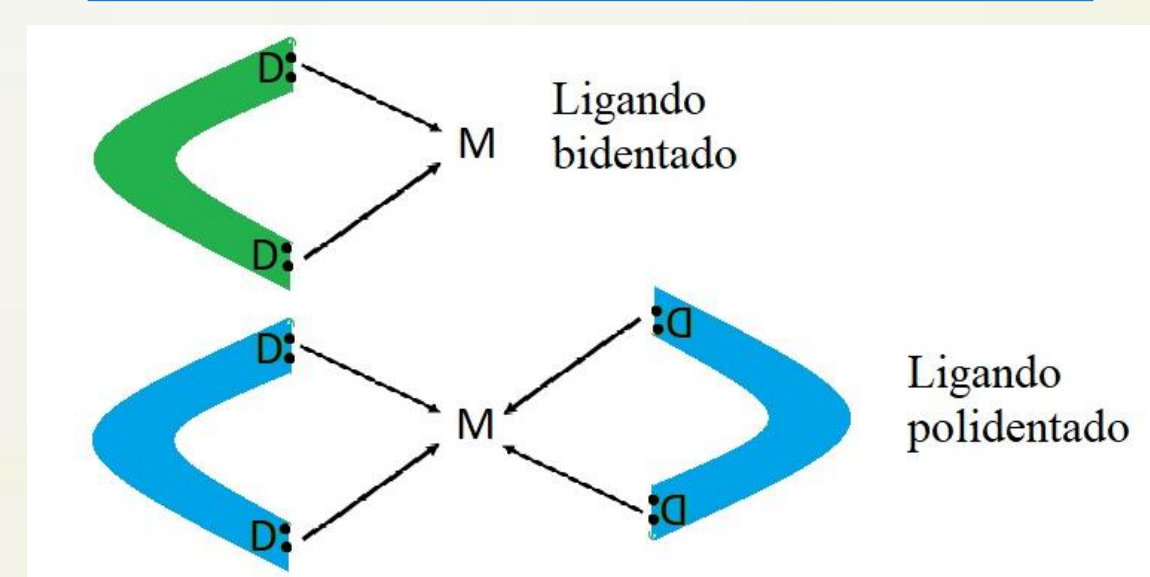
- Búsqueda de información en PubMed, GoogleScholar y Scielo
- Ensayos → Clinicaltrial.gov
- Estructuras químicas → ChemSketch
- Gráficas → Excel
- Dibujos → Paint

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

¿Cómo tienen que ser estas estructuras?

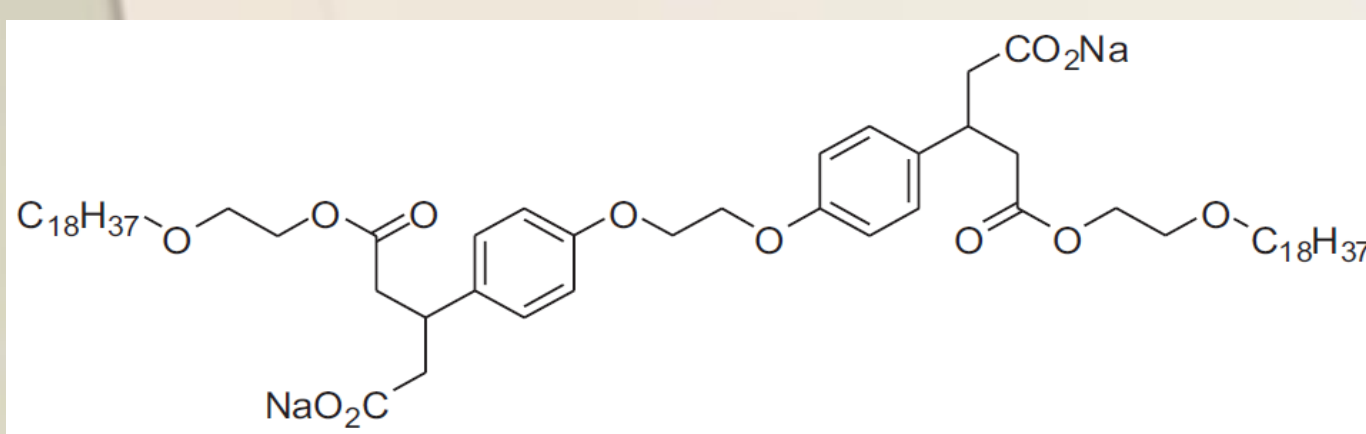
- Bajo peso molecular
- No tener carga
- Estables
- Baja toxicidad
- Quelar los iones metálicos necesarios → acción específica

Quelación



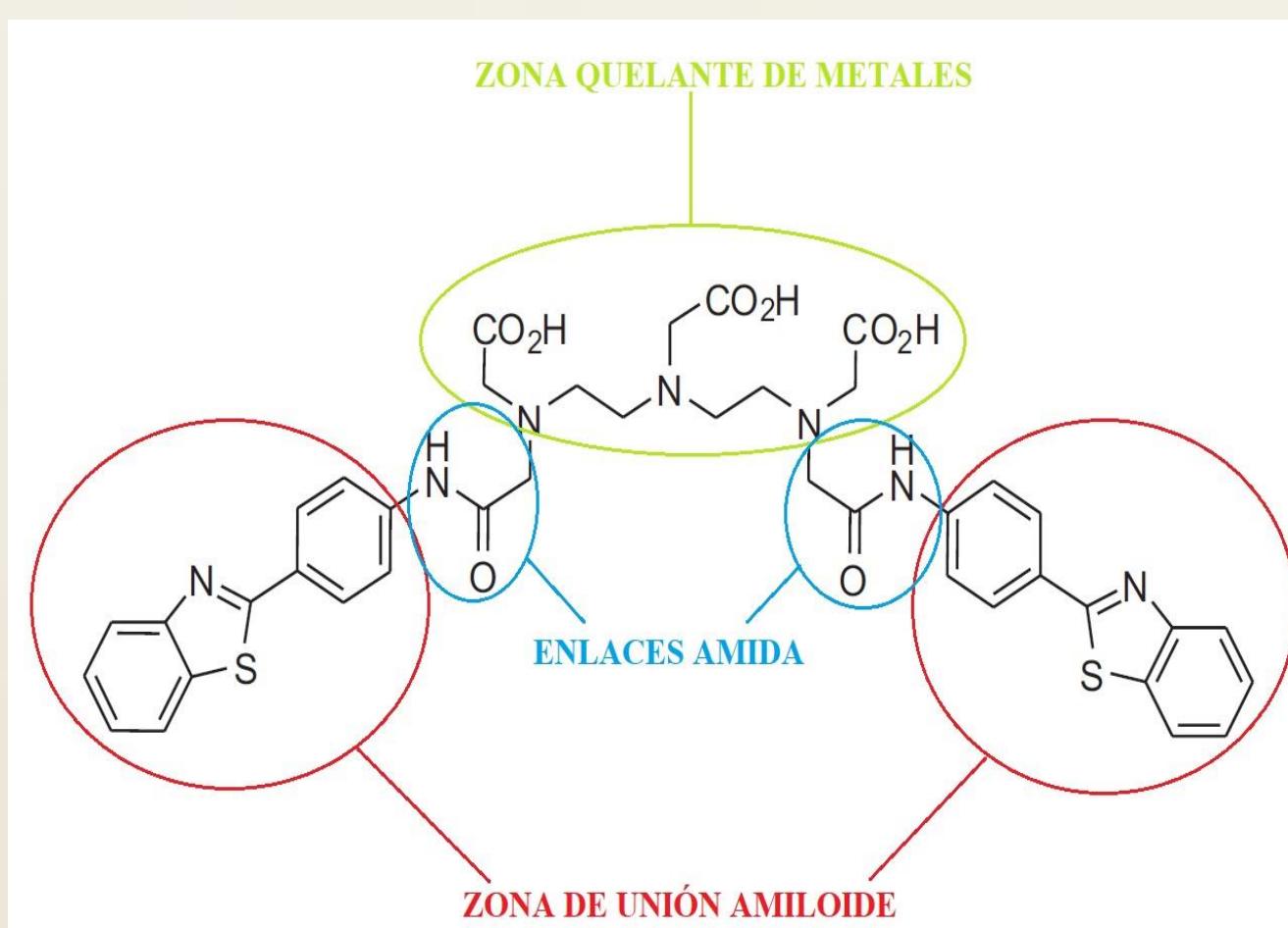
ESTRUCTURAS ESTUDIADAS

COMPUESTO 1. DP-109



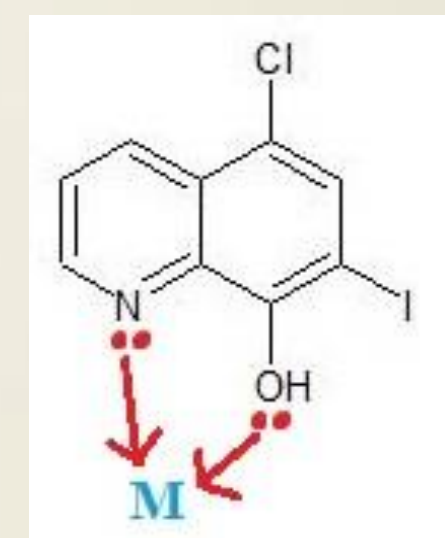
- Investigación llevada a cabo en ratones de la cepa Tg2576
- Quela zinc, hierro y cobre → Reduce agregación de los péptidos β-amiloides → menos placas seniles

COMPUESTO 2. XH1



- Investigación llevada a cabo en ratones de la cepa Tg2576
- Reduce hasta un 50% la [Zn]
- Disminución de hasta el 32% de los péptidos amiloides

COMPUESTO 3. Clioquinol



- Uso tópico como antiparasitario y antibacteriano
- Fase II de ensayo clínico:
 - Disminuye péptidos β-amiloides-42
 - Atenúa deterioro cognitivo
 - Inhibe procesos redox del Cu
- Proceso de fabricación → formación de **di-yodo-8-hidroxiquinolina** → cancerígeno → INVESTIGACIÓN SUSPENDIDA

5. CONCLUSIONES

1. DP-109 → falta de selectividad
2. XH1 → enfoque interesante a nivel estructural
3. Ambos → requieren más investigación
4. Clioquinol y PTB2 → mayores perspectivas de futuro. Necesario mejorar el proceso de elaboración

COMPUESTO 4. PTB2

Con respecto al Clioquinol:

- Mayor solubilidad
- Mejores propiedades ionóforas
- Aumento de la permeabilidad
- Mayor capacidad quelación
- Mayor capacidad interacción con los péptidos amiloides

Llegó a la fase II de ensayo clínico → complicaciones en la fabricación a gran escala → INVESTIGACIÓN SUSPENDIDA

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Organización Mundial de la Salud (14 de Mayo de 2019). *Demencia. Datos y cifras*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 2) Kumar, A., Singh, A. (Abril de 2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, 67(2), 195-203. doi:10.1016/j.pharep.2014.09.004
- 3) 18 Hardy, J., Selkoe, D. J. (19 de Julio de 2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356. doi:10.1126/science.1072994



Ver PDF