



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

DISEÑO DE COMPUESTOS MULTIDIANA DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Autora: Mariangele Luján Yegros Ruiz

Grado: Química

Fecha: 02/07/2024



CREA



Universidad de Jaén



Trabajo Fin de Grado

DISEÑO DE COMPUESTOS MULTIDIANA DE INTERÉS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

**Alumna: Mariangele Luján Yegros Ruiz
Jaén, Julio, 2024**

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. La Enfermedad del Alzheimer. Definición e impacto.	5
1.2. Origen.....	6
1.2.1. Posibles causas	6
1.2.2. Hipótesis sobre la Enfermedad del Alzheimer (EA).	8
1.3. Etapas y sintomatología	11
1.4. Tratamientos en la actualidad	13
1.4.1. Tratamientos no farmacológicos	14
1.4.2. Tratamientos farmacológicos	15
1.5. Las moléculas multidiana.....	17
1.5.1. Definición, diseño y síntesis.....	18
2. OBJETIVOS	20
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	20
4. RESULTADOS	21
4.1. Nuevos híbridos de Adamantano	21
4.1.1. Estructuras híbridas basadas en las moléculas de Memantina y Edaravona.....	21
4.1.2. Nuevos híbridos Amantadina-M30D con alta selectividad como inhibidores de la enzima Butirilcolinesterasa y como efectivos agentes neuroprotectores antes el Alzheimer.	23
4.1.3. Híbridos Cinamoilo-Memantina: Síntesis Disfracción de R-X y actividades biológicas.....	24
4.2. Nuevos híbridos de Rivastigmina.....	25
4.2.1. Nuevos híbridos multidiana Rivastigmina-Indol como posibles candidatos a fármacos para la enfermedad de Alzheimer.	25
4.3. Nuevos híbridos de galantamina	27
4.3.1. Híbridos de Galantamina y Curcumina como inhibidores de la acetilcolinesterasa por interacción dual	27
4.4. Nuevos híbridos del donepezilo	29

4.4.1.	<i>Diseño basado en la estructura de nuevos híbridos similares al donepezilo para un enfoque multiobjetivo para la terapia de la enfermedad de Alzheimer.....</i>	29
4.4.2.	<i>Nuevos ésteres de indanona-chalcona con posibles efectos anti-Alzheimer diseñados mediante hibridación y enfoques de reemplazo bioisostérico.....</i>	31
4.5.	Nuevos híbridos basados en otros compuestos.....	33
4.5.1.	<i>Híbridos de pirimidina-morfolina.....</i>	33
5.	CONCLUSIÓN.....	35
6.	BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

La Enfermedad del Alzheimer es una de las formas más conocidas y comunes de demencia en todo el mundo, contando en España con cifras superiores a los 800 mil pacientes. Al tratarse de una enfermedad compleja, se cree que su origen puede deberse a muchos factores, desde genéticos hasta cotidianos. Por esta razón, durante estos últimos años, se han estudiado y puesto a prueba varios tratamientos basados en el uso de moléculas multidiana, las cuales pueden actuar en más de una diana a la misma vez.

En el presente trabajo se exponen, a través de varias publicaciones, numerosos ejemplos de moléculas multidiana que se han sintetizado y ensayado recientemente mostrando algunas de ellas resultados prometedores. Además, a lo largo de este trabajo, se proporciona información de vital importancia sobre el diagnóstico y sintomatología de la enfermedad.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is one of the best known and most common forms of dementia worldwide, with values of more than 800 thousand patients in Spain. As it is a complex disease, it is believed that its origin may be due to many factors, from genetic to everyday factors. For this reason, in recent years, several treatments based on the use of multitarget molecules have been studied and tested, which can act on more than one target at the same time.

In the present work, numerous examples of multitarget molecules that have been synthesized and tested recently are presented, showing some of them promising results. In addition, throughout this work, vital information is provided on the diagnosis and symptomatology of the disease. In addition, throughout this work, vital information is provided on the diagnosis and symptomatology of the disease.

1. INTRODUCCIÓN

Hay enfermedades de gran impacto global que, a pesar de llevar mucho tiempo siendo estudiadas, aún no se obtiene una cura. Este es el caso del Alzheimer; una enfermedad de efectos devastadores de la cual cada día se diagnostican miles de casos nuevos en el mundo, afectando a la vida no sólo del paciente, sino también de todo su entorno. Las personas que sufren de Alzheimer van perdiendo sus recuerdos e identidad con el paso del tiempo hasta, finalmente, no conseguir reconocer la realidad que los envuelve. Dar a conocer el origen y las consecuencias de esta enfermedad también será de gran ayuda a la hora de buscar una forma de tratarla (Fundación Pasqual Maragall - Alzheimer, n.d.).

1.1. La Enfermedad del Alzheimer. Definición e impacto.

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que se encuentra actualmente siendo estudiado en profundidad debido a que se trata de una de las causas más comunes y extendidas de demencia en adultos mayores (Ministério Da Saúde Brasil - Alzheimer, n.d.). Las personas que la padecen manifiestan síntomas como deterioro de las funciones cognitivas, pérdida de memoria y cambios en la personalidad, entre otros, lo que da lugar a, en una etapa avanzada, una mayor dificultad a la hora de realizar actividades de la vida cotidiana. De manera general, esta enfermedad es diagnosticada a edades avanzadas, ya que, a pesar de haber casos de Alzheimer a una edad más temprana, éstos son menos comunes y más difíciles de diagnosticar debido a sus signos poco claros.

En la actualidad, se estima que más de 40 millones de personas en el mundo padecen Alzheimer (OMS, 2023), de las cuales, alrededor de unas 800 mil se encuentran en España (EPdata, 2022). Sin embargo, lo más preocupante de que esta cifra es que va en aumento conforme pasan los años, de manera que, según los análisis que se están realizando y, teniendo en cuenta la mejora de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, los casos podrían estar por encima de los 130 millones de pacientes en el año 2050 (Ministerio de Sanidad, 2019). Estos datos tan alarmantes son los que confirman la importancia del estudio, investigación y desarrollo de nuevos tratamientos, así como la mejora de los ya empleados. Así pues, se ayudará a disminuir dicha incidencia, ya sea retrasando su inicio y/o ralentizando su progreso para, en la medida

de lo posible, mejorar la vida de las personas que padecen esta enfermedad y de su entorno.

1.2. Origen

Los primeros estudios que se realizaron sobre el Alzheimer se llevaron a cabo a principios del siglo XX (Revi, 2020) por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, el cual se interesó mucho por los trastornos de la memoria, paranoia y confusión progresiva que sufría una paciente de 51 años. Dicha paciente falleció 5 años después tras un rápido deterioro cognitivo y fue entonces cuando Alzheimer decidió realizarle una autopsia (Shampo et al., 2013). Durante la misma, observó varias anomalías presentes en el cerebro de la paciente, pudiendo destacar especialmente una considerable atrofia en la corteza cerebral, con ensanchamiento de los surcos. Además de estos hallazgos también observó ovillos neurofibrilares y placas neuríticas (Gallardo & Holtzman, 2019), denominados cambios histopatológicos y considerados hoy como señales características del Alzheimer (Grøntvedt et al., 2018).

1.2.1. Posibles causas

Según los diversos estudios realizados, hay varios factores que podrían afectar a la aparición de la enfermedad y al desarrollo de esta. El factor de riesgo más importante es la edad, debido a que, *“el cerebro envejece como nuestro cuerpo”* (Fundación Alzheimer España, n.d.), sufriendo modificaciones como, por ejemplo: la disminución de la cantidad de sangre que irriga y reducción del número de neuronas, producción de radicales tóxicos, entre otras. Sin embargo, el envejecimiento cerebral no siempre va unido a un envejecimiento psíquico, por lo que se ha llegado a la conclusión de que, muy difícilmente, padecer Alzheimer se deba a una única causa. Además, según los investigadores hay una serie de factores que van más allá de la edad que pueden desempeñar cierto papel en el avance de la enfermedad. Por ejemplo, existe un gran interés en comprender la relación entre el deterioro cognitivo observado en pacientes con Alzheimer y las afecciones vasculares como: enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares y presión arterial alta; así como afecciones metabólicas, siendo ejemplos muy comunes, la diabetes (Pugazhenthil et al., 2017) y la obesidad (Alford et al.,

2018; Rodríguez-Casado & Toledano-Díaz, 2016). El estilo de vida y la alimentación son también ámbitos para tener en cuenta, ya que no “cuidar” nuestro cuerpo, así como no ofrecerle las sustancias y actividades necesarias a nuestro cerebro para su buen funcionamiento y desarrollo, pueden causar daños a largo plazo, las cuales pueden dar lugar, no sólo al Alzheimer, sino también a un gran número de enfermedades (McGrattan et al., 2019).

Además de las causas anteriores, se ha dado a conocer que la genética desempeña un papel crucial en el progreso de la enfermedad (Reitz, 2015). Esto se debe a que en algunos de los casos estudiados se ha localizado la presencia de una variante genética común, la cual podría estar dando lugar a la existencia de dos tipos de Alzheimer, de inicio temprano y de inicio tardío.

El Alzheimer de inicio tardío es el más común, en el cual los síntomas comienzan a manifestarse cerca de los 65 años. La aparición retardada de éstos no viene provocada por un gen específico; sin embargo, poseer una forma del gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19, es considerado un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de la enfermedad (Liu et al., 2015). La APOE puede estar presente en varias formas, o alelos:

- APOE ϵ 2. Es una forma poco común del gen capaz de proporcionar cierta protección frente a la enfermedad (Serrano-Pozo et al., 2021). De manera que, si el Alzheimer afecta a una persona que contiene este alelo, por norma general, dicha persona desarrollará la enfermedad más tarde.
- APOE ϵ 3. Considerado el alelo más común, desempeña un papel neutral con respecto a la enfermedad, es decir, ni aumenta ni disminuye el riesgo de padecerla.
- APOE ϵ 4. La presencia de este alelo se relaciona directamente con un aumento del riesgo de padecer la enfermedad (Blanchard et al., 2022), así como de su aparición a una edad más temprana. Una persona puede tener cero, uno o dos alelos de este tipo y, conforme mayor es la cantidad, mayor es el riesgo de desarrollar Alzheimer.

Un dato para considerar es que, si bien es cierto que poseer el alelo $\epsilon 4$ se considera un factor de riesgo, no significa que la persona que lo posea vaya a desarrollar la enfermedad con total seguridad.

Por otra parte, un pequeño porcentaje de la población que padece la enfermedad del Alzheimer lo hace a una edad más temprana, alrededor de unos 40 años, cuyos casos suelen estar asociados a mutaciones genéticas específicas. Estas mutaciones pueden tener lugar en uno de 3 genes específicos en los cromosomas 1, 14 y 21, provocando la descomposición de la proteína precursora amiloidea, proceso que forma parte de la generación de placas amiloides.

1.2.2. Hipótesis sobre la Enfermedad del Alzheimer (EA).

Durante todos estos años de investigación acerca de la EA, se han desarrollado diversas hipótesis sobre su posible origen. Aquellas que más han sido objeto de estudio son la hipótesis amiloide e hipótesis TAU (National Institute of Aging, n.d.-a):

- Hipótesis amiloide.

Esta hipótesis propone como causa fundamental del desarrollo del Alzheimer los depósitos extracelulares de β -amiloide que tienen lugar alrededor de las neuronas, lo cual tiene lugar de la siguiente manera (Hipótesis Amilóide, 2022).

En la membrana celular de las neuronas del cerebro hay una molécula llamada *Proteína Precursora de Amiloide* o APP, cuya función es ayudar a la neurona a crecer y a recuperarse en caso de lesión. Además, esta molécula está distribuida de tal manera que una parte de ella está ubicada en el interior de la célula, mientras la parte resultante se encuentra fuera de ella. Al tratarse de una proteína, será transformada y reciclada en varias ocasiones a lo largo del tiempo, originando un péptido soluble mediante el procedimiento que viene ilustrado paso a paso en la Figura 1.1.

Sin embargo, si la combinación que tiene lugar durante fragmentación de la proteína es β -secretasa + γ -secretasa, se origina un monómero no soluble denominado β -amiloide. Estos monómeros tienden a ser químicamente “pegajosos”, por lo que se unen

entre sí creando las llamadas *placas de β -amiloide* en la zona externa de las neuronas. Si estas placas no son eliminadas pueden interferir en la “señal” neurona-neurona, de manera que, dificulta la transmisión de información entre ellas, provocando perjuicios en funciones cerebrales, como, por ejemplo, la memoria.

Un dato interesante que se debería tener en cuenta respecto a esta hipótesis es que el gen APP está localizado en el cromosoma 21, lo cual podría ser la explicación del por qué las personas que sufren Síndrome de Down, que presentan un par más de dicho cromosoma, presentan síntomas de Alzheimer a temprana edad (Fortea et al., 2021).

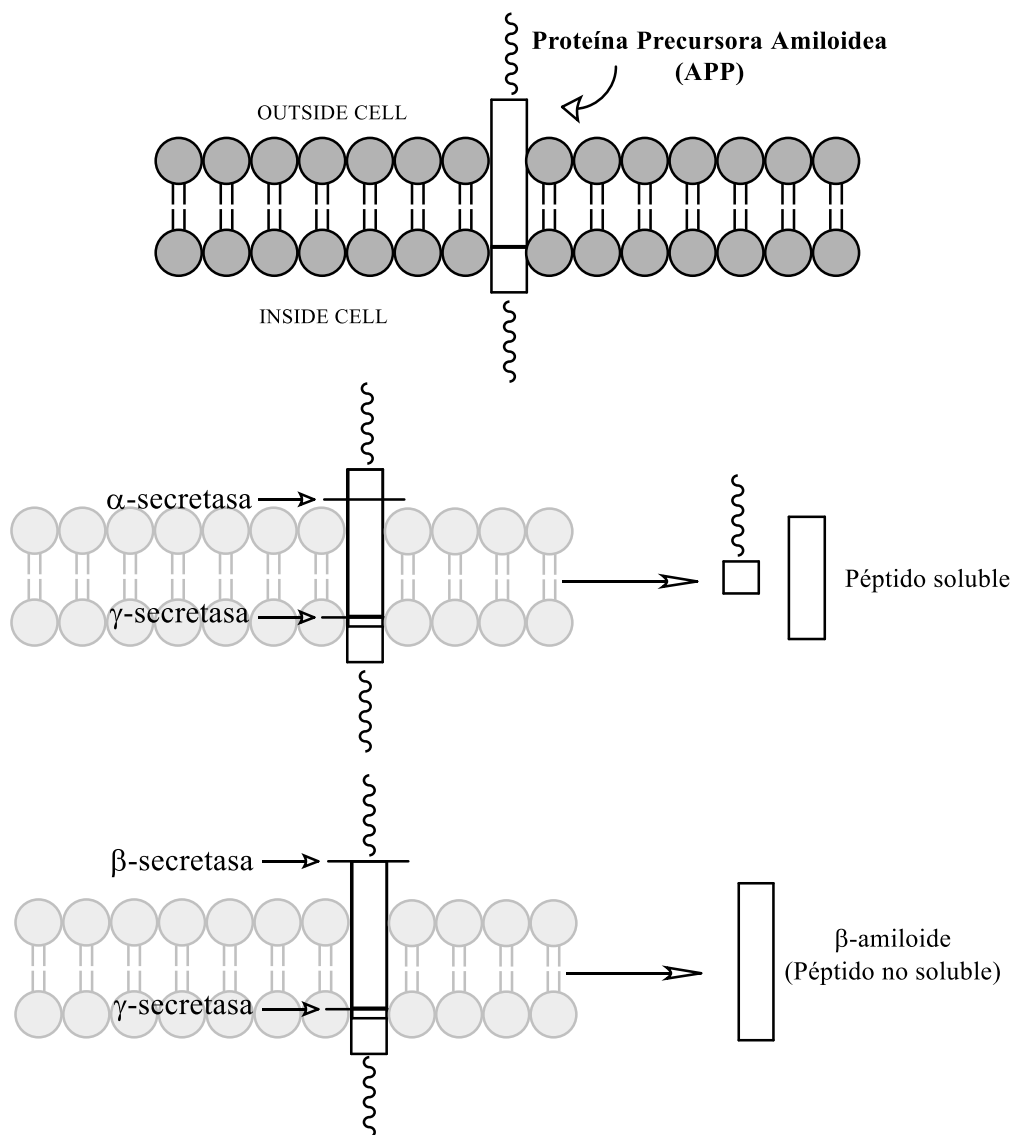


Figura 1.1. Proceso de formación del péptido soluble, o en su defecto, β -amiloide (Elaboración propia)

- Hipótesis TAU.

Según esta hipótesis, el hecho que daría lugar a la aparición del Alzheimer ocurre en el interior de las células, con la formación de ovillos neurofibrilares (Bruno et al., 2023).

Como se sabe, las neuronas están unidas entre sí mediante un citoesqueleto formado, parcialmente, por microtúbulos, los cuales mantienen esa unión gracias a una proteína llamada TAU que evita su separación. Teniendo en cuenta la hipótesis anterior, conforme se van creando y acumulando placas de β -amiloide en el exterior de la neurona, se van formando “camino” dentro de ella. Estos caminos dan lugar a la activación de la quinasa, una enzima encargada de transferir grupos fosfato a la proteína TAU que se encuentra en el citoesqueleto. Como consecuencia, esta proteína modifica su forma, deja de mantener la unión de los microtúbulos y se une a otras proteínas TAU también liberadas de su función, formando los denominados ovillos neurofibrilares hiperfosforilados, o NFTs. En ese momento, las neuronas pasan a poseer microtúbulos que, al no contar con nada que los mantengan unidos, no cumplen su función, y un gran número de NFTs; lo cual acaba dando como resultado una pérdida de “señal” entre neuronas que, en el peor de los casos, puede terminar en apoptosis (muerte celular programada). A medida que la muerte de células y, por ende, muerte de neuronas va ocurriendo, se observan cambios a gran escala en el cerebro, por ejemplo: el cerebro se atrofia o encoje considerablemente con surcos más profundos y ventrículos muchos mayores (Figura 1.2.) (Osmosis from Elsevier, n.d.).

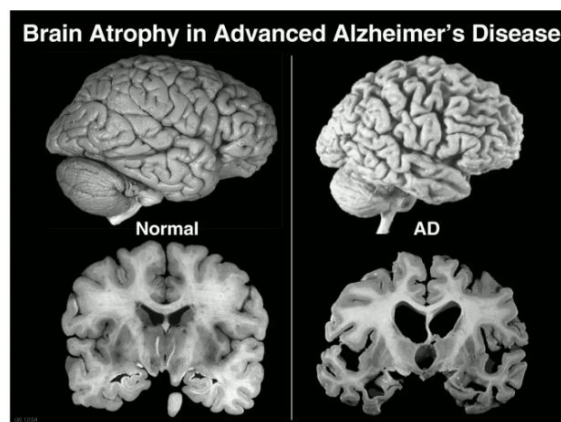


Figura 1.2. Representación de un cerebro saludable frente a otro con Alzheimer en etapa avanzada
(Morales et al., 2010)

Además de las hipótesis explicadas anteriormente, existe otra que suele ser incluida en la explicación de la etiología del Alzheimer, llamada hipótesis del estrés oxidativo. En este caso, los protagonistas de la aparición y desarrollo de la enfermedad son las especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta hipótesis surgió tras observarse durante los análisis daños de carácter oxidativo en el sistema nervioso central (SNC) de algunos pacientes de EA (Sienes Bailo et al., 2022). Siendo esta, además, una de las principales razones por la cual se ha propuesto como tratamiento para la enfermedad fármacos con capacidad antioxidante (Chen & Zhong, 2014).

1.3. Etapas y sintomatología

Como se ha mencionado anteriormente, el Alzheimer es una enfermedad progresiva, por lo que, cuando una persona la padece, no lo hace desde el comienzo con la misma intensidad y/o síntomas. De forma general, la EA puede dividirse en 3 etapas o grados, contando cada una de ellas con unos síntomas diferentes que vienen resumidos en la Tabla 1.1. Cabe destacar que los síntomas descritos a continuación, así como su distribución en las distintas etapas de la enfermedad, son de carácter general (y subjetivo), ya que el desarrollo de los síntomas dependerá de cada paciente (Alzheimer's Association, n.d.).

La forma más común en la que suele comenzar a manifestarse la enfermedad es con un déficit progresivo de la memoria que tiene lugar de manera puntual, es decir, olvido de acontecimientos recientes y pérdida del sentido espacial y temporal. Durante esta primera etapa los síntomas son poco distinguibles, por lo que suele pasar desapercibidos por el paciente y su entorno. Conforme la enfermedad va avanzando, se pasa a una segunda fase denominada etapa intermedia, dónde los síntomas comienzan a ser más intensos y notorios, así como otros van apareciendo, como, por ejemplo: trastornos del lenguaje y dificultad para reconocer personas u objetos cotidianos. El conjunto de todos estos síntomas provoca que en el paciente una cierta irritabilidad, lo cual va unido al abandono de hobbies, responsabilidades o tareas cotidianas, así como una severa desconfianza hacia todo lo que le rodea, incluyendo familiares. Esto, en el peor, pero también más común de los casos, da lugar episodios de agresión física y/o verbal por parte del enfermo. Finalmente, en la última etapa de la EA, el paciente pasa a ser

totalmente dependiente, llegando más adelante a una imposibilidad para comunicarse y, posteriormente, movilizarse (Huang, 2023).

Tabla 1.1. Síntomas de la EA por etapas.

ETAPAS EA	SÍNTOMAS MÁS COMUNES
Temprana	Déficit episódico de la memoria Pérdida del sentido espacial y temporal
Intermedia	Dificultad en el reconocimiento de personas u objetos cotidianos Trastornos del lenguaje Desorientación Agresividad
Tardía	Dependencia casi total Dificultad en la comunicación Fuertes y constantes pérdidas de memoria Dificultad en la movilidad

Además de los síntomas descritos anteriormente, los cuales son observables a simple vista y con mayor facilidad en la vida cotidiana, hay otros, que se presentan a nivel cerebral. Estos son los ovillos neurofibrilares hiperfosforilados, las placas de β -amiloide y el daño oxidativo en el SNC, estando las dos primeras representadas en la Figura 1.3. y Figura 1.4., consecutivamente. Junto a ellos, se encuentran otros cambios producidos el cerebro a nivel físico, más frecuentes en personas de edad avanzada. Algunos de ellos son, por ejemplo: reducción de ciertas partes del cerebro, denominada atrofia cerebral (George et al., 1995), daño en los vasos sanguíneos (Cortes-Canteli & Iadecola, 2020), y disfunción mitocondrial, la cual es una interrupción en la producción de energía dentro de una célula (Ashleigh et al., 2023).

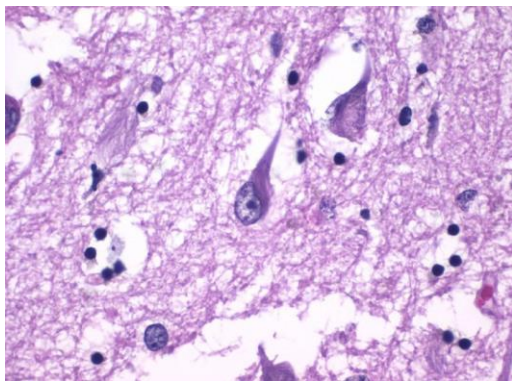


Figura 1.3. NFTs en tejidos del hipocampo (Nova Ciencia, 2023)

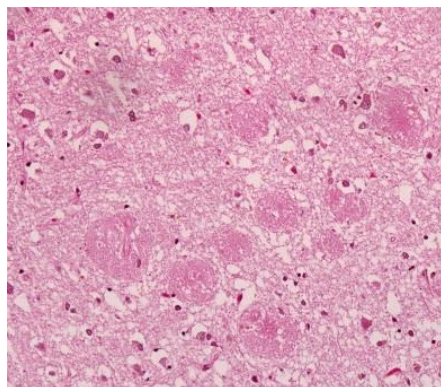


Figura 1.4. Placas de β -amiloide en un paciente con Alzheimer (Neuroscience, 2014)

Para la detección de estos cambios son necesarios estudios de carácter neuronal, especialmente de células y tejidos a nivel microscópico, mediante los cuales sea posible obtener imágenes más nítidas del cerebro y sus distintas partes. Un ejemplo de tratamiento puede ser un método desarrollado recientemente por la Universidad Estatal de Campinas en São Paulo (Brasil), basado en una resonancia magnética 3D-CNN de todo el cerebro, gracias a la cual, se pueden detectar estos cambios de forma prematura, agilizando el diagnóstico (Folego et al., 2020). De la misma forma, también se ha conseguido un método similar en el Instituto de Tecnológica de Massachusetts, basado en la obtención de nítidas imágenes 3D de cada mitad del cerebro en poco más de 4 días, hasta el punto de poder distinguirse las estructuras más pequeñas de las neuronas, o incluso las sinapsis (Quijada, 2024).

1.4. Tratamientos en la actualidad

El Alzheimer es una enfermedad muy compleja (Kasus-Jacobi et al., 2022) cuya cura aún no ha sido hallada. Sin embargo, tras varios años de investigación, se han desarrollado varios tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, los cuales, a pesar de ser meramente paliativos y no detener la enfermedad, ayudan a mejorar de forma temporal algunos síntomas.

Además, las personas con la enfermedad del Alzheimer también pueden experimentar insomnio, agitación, depresión y ansiedad, entre otros síntomas conductuales y psicológicos (Deardorff & Grossberg, 2019). A pesar de no saber el motivo de origen de estos síntomas, se ha demostrado que, si son tratados, pueden mejorar

considerablemente la vida de los pacientes y sus cuidadores. Por esta razón, los científicos se encuentran poniendo a prueba varios tratamientos con antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos, los cuales ya han mostrado resultados positivos. Sin embargo, los expertos coinciden en que este tipo de medicamentos solo deben administrarse una vez puestos a prueba aquellos tratamientos que no requieran fármacos (National Institute of Aging, n.d.)

1.4.1. Tratamientos no farmacológicos

Ante la falta generalizada de tratamientos farmacológicos eficaces, se ha extendido el uso de las denominadas Terapias No Farmacológicas (TNF), las cuales, como su propio nombre indica, son tratamientos que no involucran fármacos. Estas, combinadas con tratamientos farmacológicos, han demostrado que pueden ser tan efectivas, o incluso más en algunos casos, que el sólo uso de fármacos enfocados a síntomas específicos de la enfermedad (CEAFA, 2016).

Este tipo de tratamientos cuentan con objetivos terapéuticos enfocados en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, centrándose en el entrenamiento de la cognición, el dominio físico-motor y la conducta. Algunos de estos objetivos son:

- Evitar la desconexión con su entorno, fortaleciendo las relaciones sociales.
- Estimular la propia identidad y autoestima.
- Dar seguridad y potenciar la autonomía del paciente en las actividades cotidianas.
- Minimizar el estrés, evitando reacciones psicológicas anómalas.

Para que la aplicación de las TNF sea positiva, estas deben estar supervisadas y desarrolladas por un profesional, el cual debe asesorar, seguir y validar las distintas actividades a realizar. El entorno del paciente también tiene un papel importante en este tipo de terapias, ya que pueden acompañar y ayudar al afectado favoreciendo su autonomía, especialmente en ámbitos de autocuidado y ocio.

Las terapias más utilizadas por las asociaciones de Alzheimer se distribuyen en varias áreas, las cuales son: área cognitiva, área funcional y área emocional. En estas se

incluyen las terapias de Estimulación Cognitiva, Actividades de la Vida Diaria, Gerontogimnasia, Arteterapia y Musicoterapia.

1.4.2. Tratamientos farmacológicos

Hoy en día se cuenta con una serie de medicamentos que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su utilización como tratamiento contra el Alzheimer, cuyas moléculas, junto con otras que están siendo probadas, se encuentran representadas en la Figura 1.5.

De forma similar a lo que ocurre con los síntomas, los medicamentos son administrados al paciente según la fase en la que se encuentre la enfermedad, sabiendo que estos muestran una mayor eficacia durante las primeras etapas. Dichos medicamentos, así como sus funciones principales, se explican más específicamente en la Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Medicamentos aprobados por la FDA como tratamiento contra la EA

MEDICAMENTOS	TRATAMIENTO (FUNCIÓN)
Galantamina. <i>Inhibidor de colinesterasa</i>	Evita la degradación de la acetilcolina y favorece su producción estimulando los receptores nicotínicos que la liberan
Rivastigmina. <i>Inhibidor de colinesterasa</i>	Previene la descomposición de la acetilcolina y la butirilcolina en el cerebro
Donepezilo. <i>Inhibidor de colinesterasa</i>	Impide la degradación de acetilcolina en el cerebro. Además, puede emplearse en etapas avanzadas de la enfermedad
Memantina. <i>Antagonista de NMDA</i>	Bloquea los efectos tóxicos que pueda provocar el exceso de glutamato, así como regular su activación
Memantina + Donepezilo	Bloquea los efectos tóxicos que provoca el exceso de glutamato e impide la degradación de acetilcolina en el cerebro

Para el paso de las etapas temprana a intermedia, los tratamientos incluyen como fármacos a la galantamina, la rivastigmina y el donepezilo (Figura 1.5), los cuales son inhibidores de colinesterasa cuya función principal es prevenir la descomposición de acetilcolina, ayudando de esta manera a reducir algunos síntomas cognitivos y conductuales que sufren los pacientes. Sin embargo, con el paso del tiempo, el cerebro produce una menor cantidad de esta sustancia, por lo que el uso de este tipo de medicamentos pierde eficacia. Por otra parte, existe una inmunoterapia aprobada por la FDA denominada “Lecanemab”, basada en la actuación de Lequeambi, un anticuerpo dirigido contra la proteína β -amiloide cuya acumulación, como se mencionado en apartados anteriores, da lugar placas, uno de los principales síntomas observados en el cerebro de los pacientes de Alzheimer. Asimismo, también existe un tratamiento denominado “Aducanumab”, cuya finalidad es similar a la Lecanemab.

En cuanto al paso de etapa intermedia a tardía, o grave, los medicamentos recetados incluyen memantina, un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) que se cree que tiene como función la regulación del glutamato; sustancia química cerebral cuya concentración debe ser controlada, ya que un exceso puede provocar la muerte de las células cerebrales. Los antagonistas de NMDA funcionan de manera diferente a los inhibidores de colinesterasa, por lo que, ambos tratamientos pueden combinarse, siendo una de las combinaciones más utilizadas y eficaces la mezcla de memantina con donepezilo. Además de los fármacos nombrados anteriormente que se encuentran ya aprobados, hay una serie de ellos, representados en la Figura 1.5, que están proceso de prueba o, por el contrario, su estudio ha sido detenido por diversas razones.

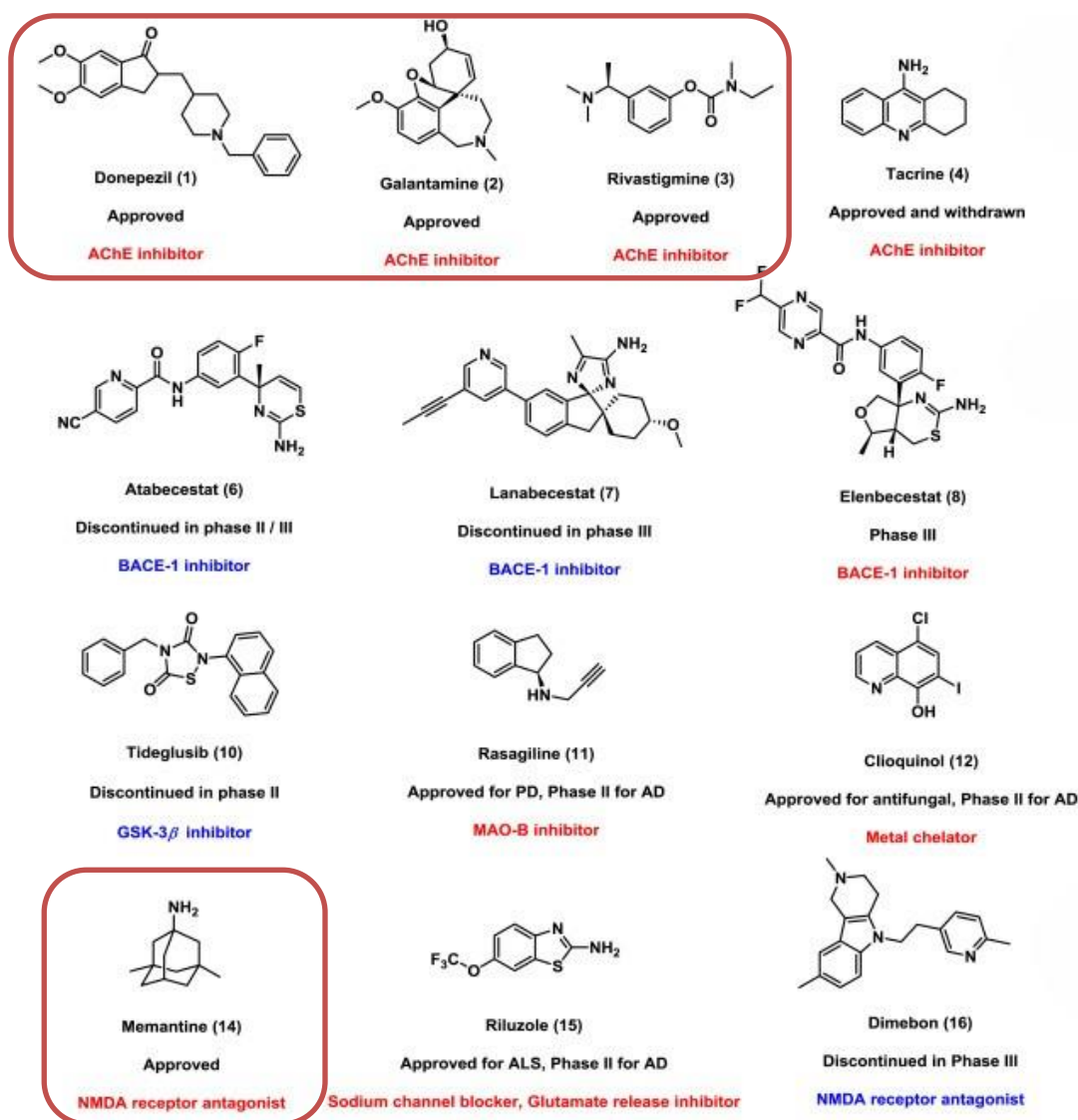


Figura 1.5. Moléculas aprobadas como tratamiento para la EA junto a otras en prueba (Zhang, P. et al, 2019)

1.5. Las moléculas multidiana

Al continuar en estudio, los científicos se encuentran explorando una gran variedad de enfoques innovadores para tratar los síntomas y los procesos patológicos subyacentes de la enfermedad. Estos enfoques incluyen inmunoterapia (Jucker & Walker, 2023) y otras terapias adicionales con medicamentos que actúan sobre nuevas dianas, así como entrenamiento cognitivo, dieta y actividad física.

Tradicionalmente, el diseño de fármacos está centrado en la búsqueda de compuestos de elevada potencia dirigidos a una única diana terapéutica (Jiang et al.,

2017), por lo que este tipo de tratamientos son destinados a enfermedades asociadas a la alteración de un solo gen. Sin embargo, para el caso de enfermedades como el Alzheimer, cuyos mecanismos patológicos implicados son muy complejos y de carácter multifactorial, los tratamientos que actúan de manera tan singular no ofrecen buenos resultados. De este problema surge el interés en los fármacos multidiana, los cuales pueden suponer una gran alternativa a los tratamientos actuales, lo que ha supuesto que varios de estos fármacos hayan alcanzado ensayos clínicos.

1.5.1. Definición, diseño y síntesis.

Las moléculas multidiana (MTDL, del inglés Multi Target Directed Ligands) son entidades químicas que incluyen en su composición dos o más grupos farmacóforos unidas en una única estructura (Dias et al., 2017), lo que les proporciona la capacidad de interactuar específicamente con dos o más dianas farmacológicas relacionadas de forma simultánea, es decir, tienen actividad múltiple (Nozal et al., 2021).

Teóricamente, la síntesis de las moléculas multidiana se puede llevar a cabo empleando dos métodos diferentes, los cuales dependen del compuesto base que será utilizado y la finalidad, siendo estos: el método de cribado o *screening* y el diseño racional.

El método más común por el que se lleva a cabo el diseño de moléculas multidiana es el denominado diseño racional, el cual se basa en dos compuestos capaces de unirse cada uno, de forma selectiva, a una diana diferente. El objetivo es conseguir una única molécula que presente esas dos tendencias, realizando para ello la combinación de las estructuras de ambos compuestos. Dicho diseño puede realizarse mediante tres estrategias diferentes: unión, fusión y combinación, cuyo esquema viene representado en la Figura 1.6.

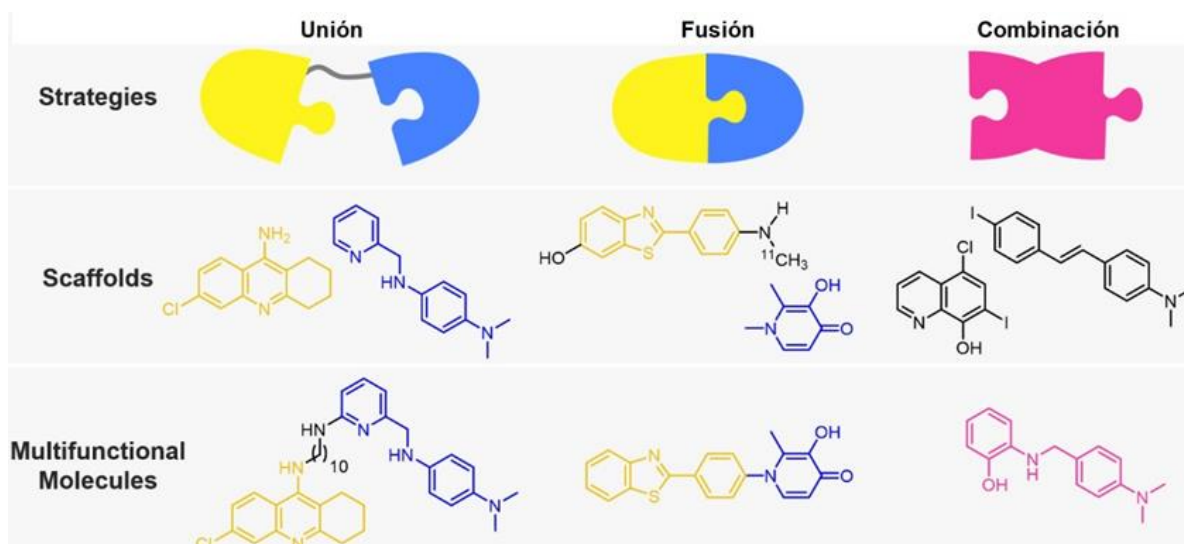


Figura 1.6. Estrategias para el diseño de MTDL (Savelieff et al., 2019)

Para llevar a cabo un buen diseño de fármacos multidiana se deben mantener las propiedades tipo fármaco, lo cual presenta como dificultad el posible incremento de tamaño y peso molecular que puede producirse. Esto se debe a que el aumento de peso molecular va directamente ligado a las propiedades farmacocinéticas del medicamento, como lo son la penetración de la barrera hematoencefálica o la biodisponibilidad oral. Por esta razón, la combinación, seguida de la fusión, son las dos estrategias de diseño más buscadas para mantener el peso molecular controlado.

Por otra parte, a pesar de que la estrategia de unión suponga un aumento de peso molecular, debido a que permite la conexión de ambos esqueletos moleculares, también ofrece la posibilidad de conectar fragmentos de moléculas originales, permitiéndoles mantener su actividad inicial e interacciones con la diana. Esta es una tarea más difícil de realizar con las otras dos, por lo que, para mantener la funcionalidad original de los esqueletos combinados, resulta más favorable la unión. Un factor que ha de tenerse en cuenta en este tipo de estrategia es la posición del conector y el diseño, ya que debe evitarse disminuir las interacciones entre el ligando y la diana. Gracias a la estrategia de unión las variaciones de la actividad biológica del ligando respecto a la actividad inicial

de los fragmentos serán mínimas, por lo que el fármaco buscado se obtendrá con menos etapas de optimización de por medio (Nozal et al., 2019).

2. OBJETIVOS

Los principales objetivos de este trabajo fueron realizar una revisión bibliográfica acerca de la enfermedad del Alzheimer, dar a conocer las terapias y los compuestos que actualmente se están utilizando para tratar la enfermedad y describir la síntesis de algunas moléculas híbridas multidiana desarrolladas en los últimos años y que proporcionan buenas perspectivas de futuro para combatir esta patología, conocerla mejor y ralentizar su progreso.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para poder cumplir con los objetivos mencionados anteriormente, se procedió a realizar una exhaustiva búsqueda de información sobre los fármacos multidiana y la Enfermedad del Alzheimer empleando bases de datos científicas como, por ejemplo: *PubMed*, *Google Scholar*, *Elsevier*, *Scopus*, *SciELO*, entre otros. La elección de estas bases de datos fue realizada con gran empeño, ya que la finalidad era obtener información fiable de fuentes de divulgación científica. También se encontró información de interés en los manuales MSD de la empresa Merck (Huang, 2023) y en las páginas web del Ministerio de Salud del Gobierno de Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017); la fundación Pascual Maragall (Fundación Pasqual Maragall - Alzheimer, n.d.), noticias SINC (SINC, n.d.) o en la web del National Institute on Aging (National Institute of Aging, n.d.-b).

Además, para facilitar y agilizar la búsqueda de información y evitar documentos que no estuvieran relacionados con el tema en cuestión, se emplearon palabras clave. Entre ellas se incluyen “Alzheimer” combinada con “MTDL”, “Multitarget”, “Dual inhibitors”, “Hybrid structures”, “Donepezil”, “Galantamine”, “Memantine”, “Rivastigmine”, “Biomarcadores”, “Inmunoterapia”, “Inflamación”, “Atrofia cerebral”, entre otros.

Asimismo, fueron seleccionados documentos publicados a partir del año 2021, debido a que el enfoque de este trabajo se encuentra en el estudio de la situación actual de la enfermedad. Por otra parte, y de forma excepcional, se tuvieron en cuenta algunos artículos anteriores al 2021, ya que su información se consideró relevante para este trabajo.

A los documentos encontrados tras esta búsqueda se le aplicaron ciertos criterios de exclusión, por ejemplo:

- Idioma. Se descartaron aquellos artículos cuyo idioma fuera diferente del castellano, inglés o portugués.
- Disponibilidad. No se tuvieron en cuenta aquellos artículos cuyo acceso fuera permitido únicamente para usuarios de pago.

4. RESULTADOS

A continuación, como resultado del presente trabajo, serán representadas y comentadas las síntesis y estudios realizados de varios híbridos de memantina, donepezilo, rivastigmina y galantamina, así como la actividad producida por ellos; todo ello basado en la información obtenida en varias publicaciones posteriores al 2020. Además, también se ha incluido un ejemplo de híbridos basados en moléculas distintas a las mencionadas anteriormente, estudio que nos hace ver la importancia de investigar moléculas diferentes, o combinaciones de ellas, con el fin de obtener una mayor representatividad.

4.1. Nuevos híbridos de Adamantano

4.1.1. Estructuras híbridas basadas en las moléculas de Memantina y Edaravona

En el artículo de la revista *Doklady Biochemistry and Biophysics*, que lleva por título *New Hybrid Structures Based on Memanthine and Edaravone Molecules*, el profesor ruso Grigoriev y colaboradores describen la síntesis de unas moléculas obtenidas a partir de Memantina y Edaravona (Grigoriev et al., 2023) (Figura 4.1), las cuales, además de contar con la capacidad de bloquear el intracanal de los receptores de NMDA, también son capaces de exhibir a dichos receptores de su propiedad de bloquear el sitio alostérico.

Asimismo, se comprueba como el compuesto más activo (5b), aparte de ser un bloqueador de NMDA, cuenta con una considerable actividad como inhibidor de la peroxidación lipídica, de forma similar a como lo hace el Edaravona. Por su parte, la síntesis de los compuestos híbridos derivados de Edaravona y Aminoadamantano viene representada en la Figura 4.2.

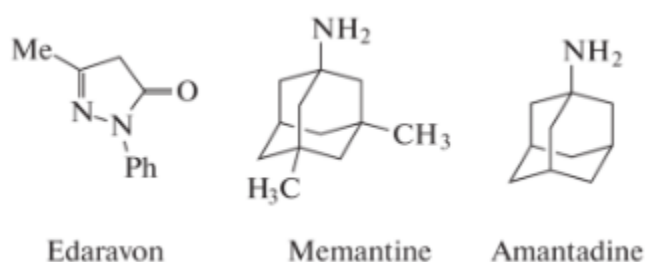


Figura 4.1. Estructuras de la Memantina, la Edavarona y Amantadina (Grigoriev et al., 2023)

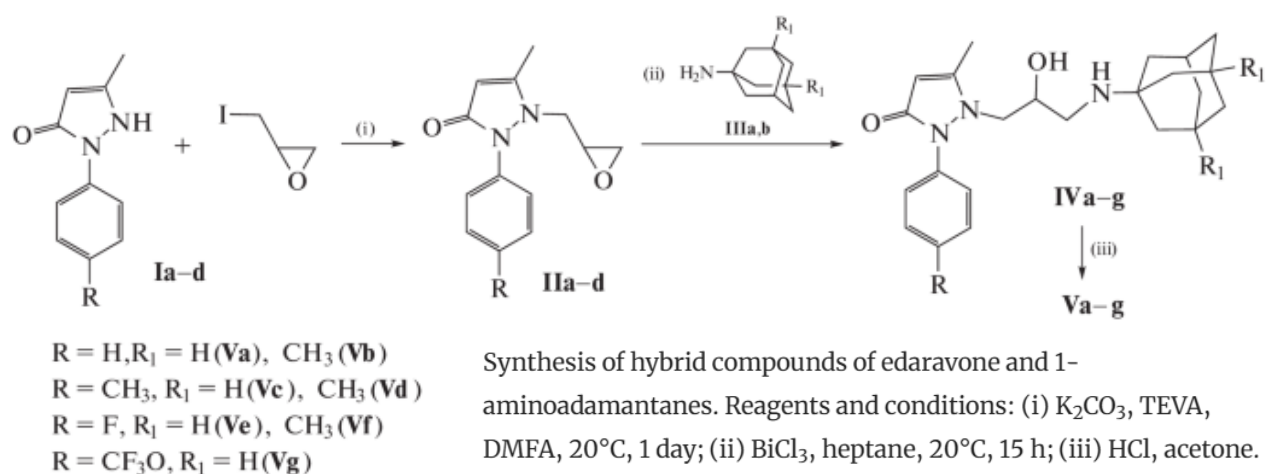


Figura 4.2. Síntesis de los compuestos híbridos derivados de Edaravona y Aminoadamantano (Grigoriev et al., 2023)

4.1.2. Nuevos híbridos Amantadina-M30D con alta selectividad como inhibidores de la enzima Butirilcolinesterasa y como efectivos agentes neuroprotectores antes el Alzheimer.

En este artículo cuyo título es *Novel Multipotent Amantadine-M30 Hybrids with Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibition and Neuroprotective Effects Anti Alzheimer's Agents*, que se encuentra en la revista ACS Chemical Neuroscience, la profesora colombiana Marlyn S. Rada y colaboradores describen el diseño y síntesis de unas nuevas moléculas que podrían dar lugar a un avance terapéutico (Rada et al., 2022). En dichas moléculas estarán fusionadas las características estructurales clave de la Memantina y el compuesto M30D (Figura 4.3), ya que sus capacidades de inhibición de AChE y BuChE, así como sus efectos neuroprotectores, son de gran ayuda en este tipo de terapias.

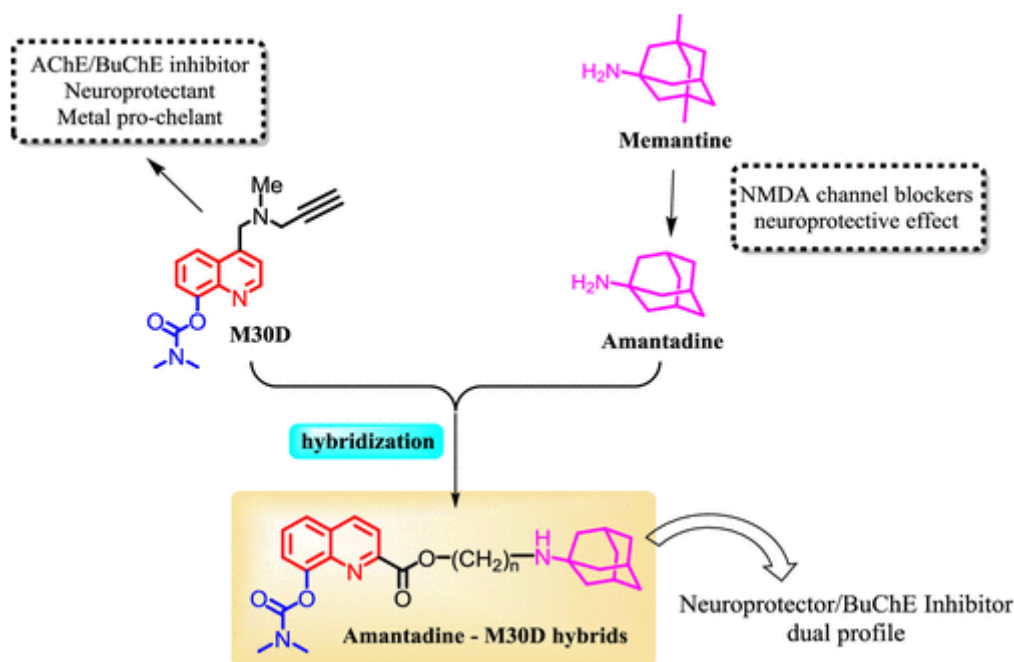


Figura 4.3. Síntesis de híbridos Amantadina-M30D (Rada et al., 2022)

Tras realizar una serie de pruebas, los resultados concluyeron que la mayoría de los híbridos no fueron capaces de inhibir al AChE, mientras que sí inhibían con gran selectividad al BuChE. En particular, de entre todos los compuestos puestos a prueba,

aquellos híbridos de Amantadina-M30D con seis, siete, nueve y doce grupos metileno en el espaciador (5d, 5e, 5f y 5g), además de destacar por tener una gran potencia y poder de inhibición selectiva de BuChE, provocaron una considerable neuroprotección mediante la disminución de los efectos de las lesiones producidas por el glutamato, propiedad puesta a prueba en condiciones previas al tratamiento. En la Figura 4.4 se observa dicho esquema de síntesis más detallado, en el cual vienen determinadas las condiciones de reacción, así como todos los híbridos que se forman.

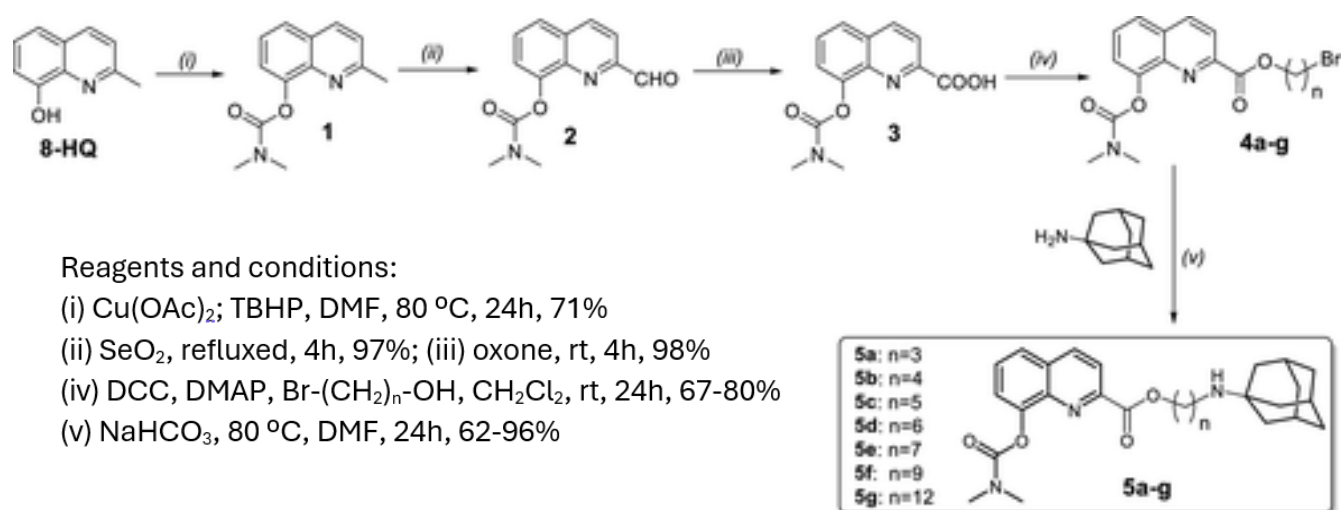


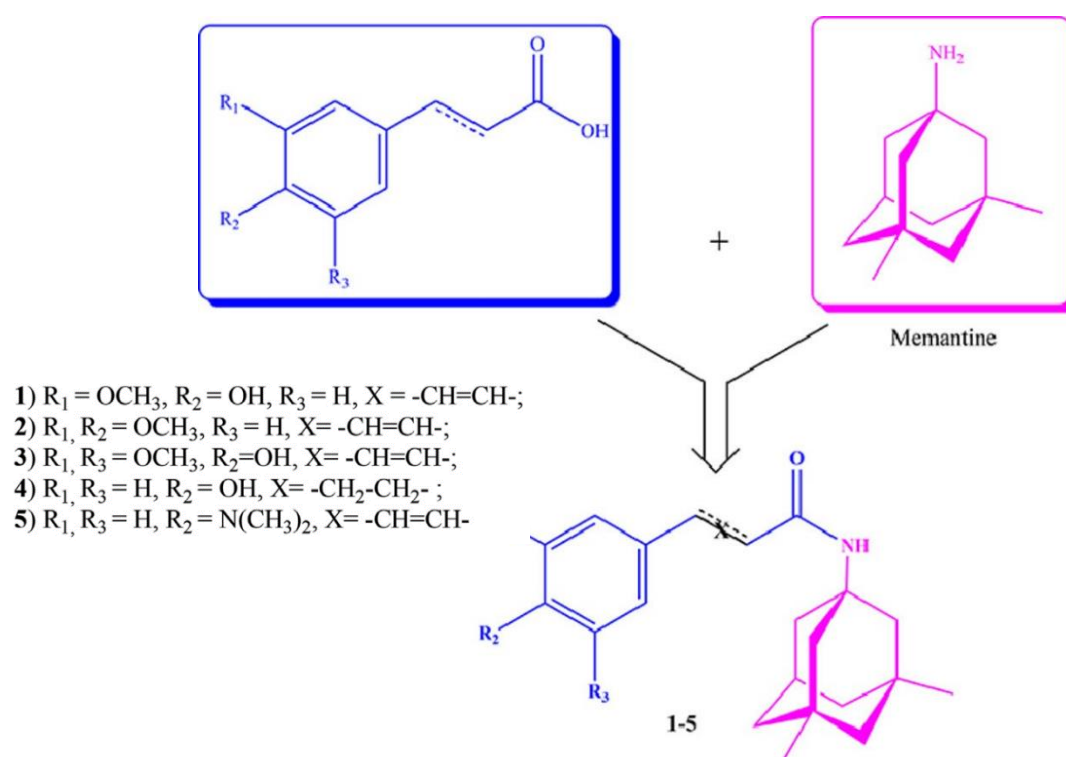
Figura 4.4. Síntesis de híbrido de Adamantina-M30D

4.1.3. Híbridos Cinamoilo-Memantina: Síntesis Disfracción de R-X y actividades biológicas.

En el artículo de la revista Journal of the Molecular Structure, el cual lleva por título *Cinnamoyl-memantine hybrids: Synthesis, X-ray crystallography and biological activities*, la profesora búlgara Maya Chochkova y colaboradores describen los resultados de combinar varios ácidos cinámicos sustituidos con propiedades antioxidantes con memantina, dando lugar a nuevos híbridos multidiana (Chochkova et al., 2021) (Figura 4.5.). Las estructuras químicas de los nuevos compuestos sintetizados se confirmaron mediante una serie de métodos, entre los que destacan: puntos de fusión, UV, IR, entre otros. Además, se llevaron a cabo cribados preliminares in vitro de las actividades neuroprotectoras y de barrido de radicales; así como una evaluación in vitro de los efectos anti-Alzheimer. Estas pruebas mostraron que los híbridos de memantina obtenidos

presentaban niveles moderados de neuroprotección, presentando, en general, una actividad un poco más débil en comparación con la memantina.

En conclusión, los descubrimientos adquiridos revelan que la N-sinapoilamida de la memantina, compuesto 3, (Figura 4.5) puede considerarse como un agente neuroprotector prometedor para la enfermedad de Alzheimer, actuando además como un potente eliminador de radicales.



Reagents and conditions: a) Mem · HCl, EDC/HOBt, NMM, CH_2Cl_2 / DMF, 1 h at 0°C , then 23 h at rt.

Figura 4.5. Síntesis de los híbridos de Cinamoil-Memantina (Chochkova et al., 2021)

4.2. Nuevos híbridos de Rivastigmina

4.2.1 Nuevos híbridos multidiana Rivastigmina-Indol como posibles candidatos a fármacos para la enfermedad de Alzheimer.

En este artículo de título New Multitarget Rivastigmina-Indole Hybrids as Potential Drug Candidates for Alzheimer's Disease de la revista Pharmaceutics, la profesora portuguesa Leo Bon y colaboradores describen el diseño, síntesis y evaluación de nueve híbridos de Rivastigmina-Indol (RIV-IND), teniendo en cuenta sus

múltiples propiedades biológicas y capacidad de eliminación de radicales libres (Bon et al., 2024) (Figura 4.6).

En general, dentro de estos híbridos RIV-IND hay 2 tipos, denominados 5a3 y 5c3, considerados como principales candidatos a fármacos anti-AD, por lo que merecen una mayor investigación. (Figura 4.7)

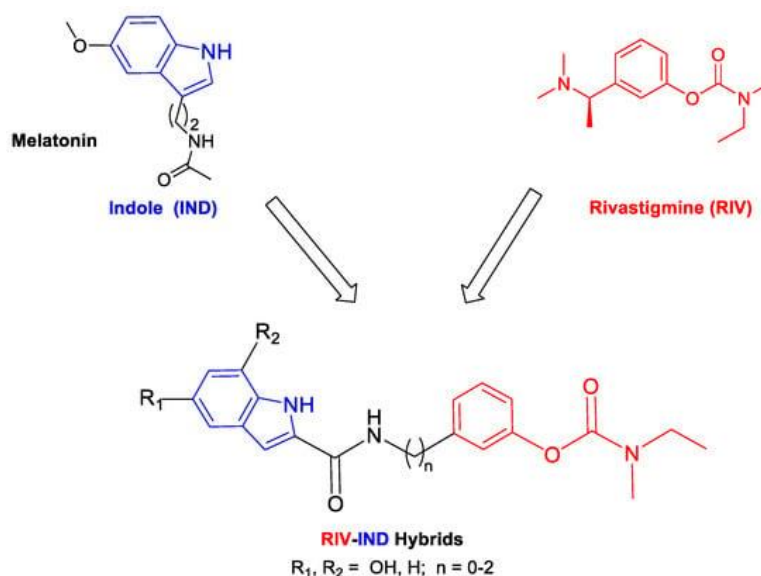


Figura 4.6. Síntesis de los híbridos de RIV-IND (Bon et al., 2024)

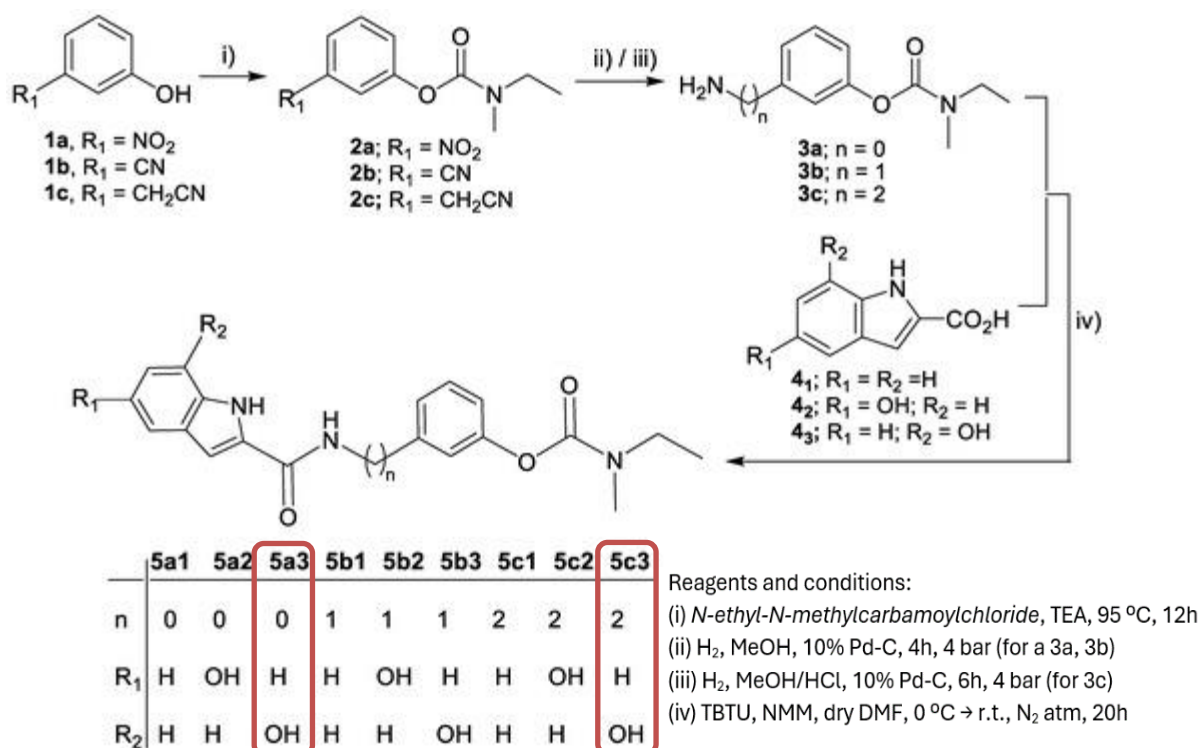


Figura 4.7. Síntesis de los híbridos 5a3 y 5c3 (Bon et al., 2024)

4.3. Nuevos híbridos de galantamina

4.3.1. Híbridos de Galantamina y Curcumina como inhibidores de la acetilcolinesterasa por interacción dual

En el artículo de la revista *Molecules*, que lleva por título *Galantamine-Curcumin Hybrids as Dual-Site Binding Acetylcholinesterase Inhibitors*, el profesor búlgaro Georgi Stavrakov y colaboradores hablan sobre la combinación de dos tipos de inhibidores (Stavrakov et al., 2020). Uno de ellos es la Galantamina, encargado de inhibir a la enzima acetilcolinesterasa (AChE), mientras que el otro es la Curcumina (Figura 4.8), el cual se une a los oligómeros del β -amiloide e inhibe la formación de placa A β . La unión del núcleo de la galantamina con ciertos fragmentos de la curcumina, dan lugar a una serie de híbridos GAL-CU (Figura 4.9) que actúan como inhibidores de AChE por interacción dual. Tras un proceso de diseño se seleccionaron 14 moléculas, de las cuales, solo 5 mostraron ser menos tóxicas que el GAL y el CU, además de mostrar una actividad anti AChE entre 41 y 186 veces mayor que la galantamina.

La ruta sintética de dichos híbridos varía en ciertas condiciones de reacción, en este caso, tipos de sustituyentes aromáticos (Figura 4.10) y linkers (Figura 4.11), dependiendo de cuál de ellos se pretende obtener. En este caso, a modo de ejemplo, viene representada la síntesis del híbrido 6b en la Figura 4.12.

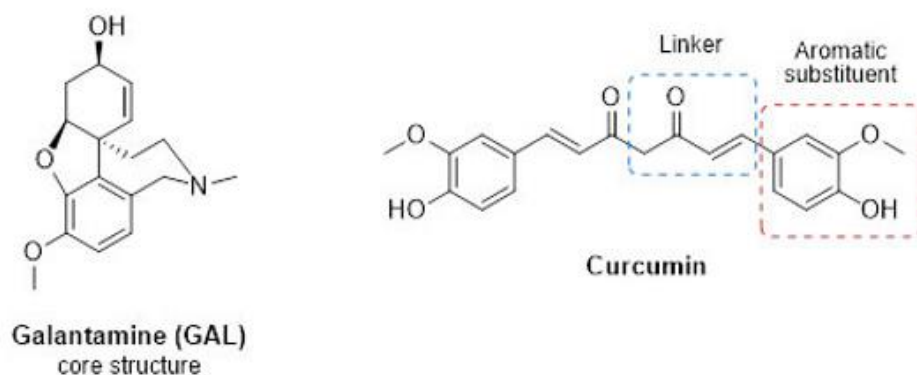


Figura 4.8. Estructuras de la Galantamina y la Curcumina (Stavrakov et al., 2020)

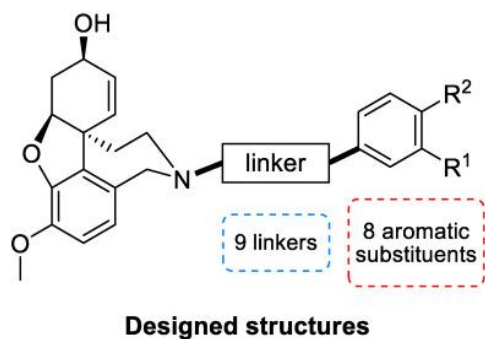


Figura 4.9. Estructura de los híbridos GAL-CU (Stavrakov et al., 2020)

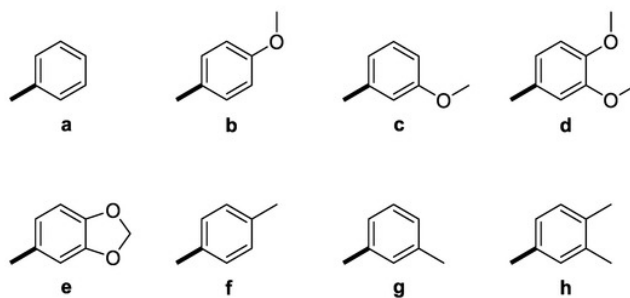


Figura 4.10. Sustituyentes aromáticos utilizados para el diseño de los híbridos GAL-CU (Stavrakov et al., 2020)

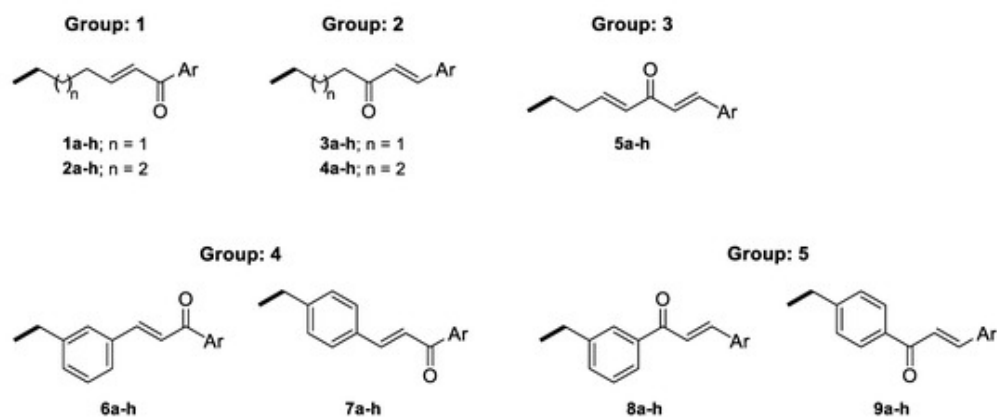


Figura 4.11. Tipos de linkers utilizados para la síntesis de híbridos GAL-CU (Stavrakov et al., 2020)

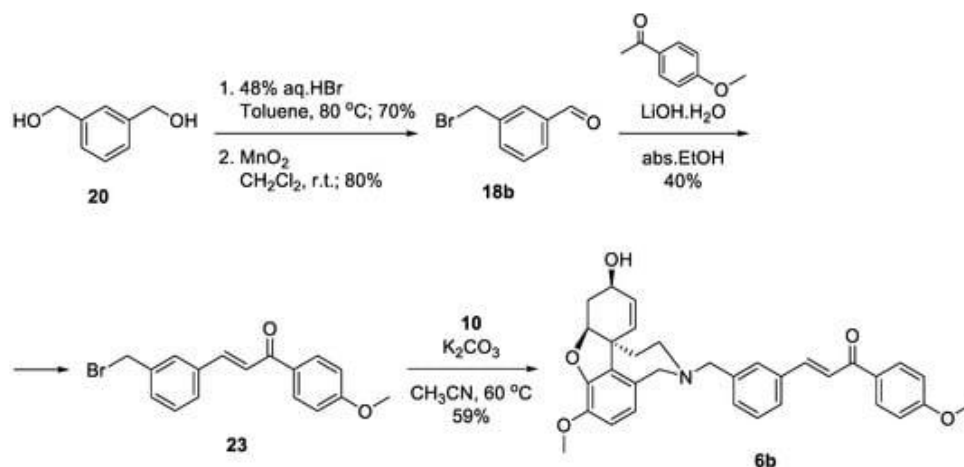


Figura 4.12. Ruta sintética del híbrido 6b vía bromo-linker (Stavrov et al., 2020)

4.4. Nuevos híbridos del donepezilo

4.4.1. Diseño basado en la estructura de nuevos híbridos similares al donepezilo para un enfoque multiobjetivo para la terapia de la enfermedad de Alzheimer

En el artículo de la revista European Journal of Medicinal Chemistry, el cual lleva por título “*Structure-based desing of novel donepezil-like hybrids for a multi-target approach to the therapy of Alzheimer’s disease*” el profesor italiano Leonardo Brunetti y colaboradores describen como, tomando como punto de partida la estructura del donepezilo (Brunetti et al., 2022), la síntesis (Figura 4.13) y puesta a prueba de una serie de veinte híbridos moleculares contra tres enzimas diferentes, siendo estas la acetilcolinesterasa (AChE), el butirilcolinesterasa (BChE) y la innovadora hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH). En las Figuras 4.14 y 4.15 pueden observarse la síntesis de los derivados de ácidos deseados y de los compuestos de interés, consecutivamente. Además, también se llevó a cabo un estudio QSAR sobre los datos de inhibición de AChE, el cual reveló que la potencia de inhibición parece depender de la longitud del espaciador y del número de átomos polares, pudiendo determinar así, que el compuesto 12 poseía un poder de inhibición con mayor actividad (Figura 4.16) y selectividad que el donepezilo.

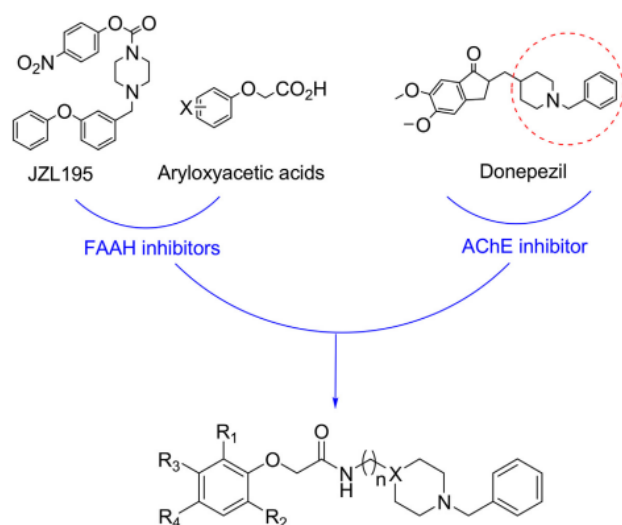
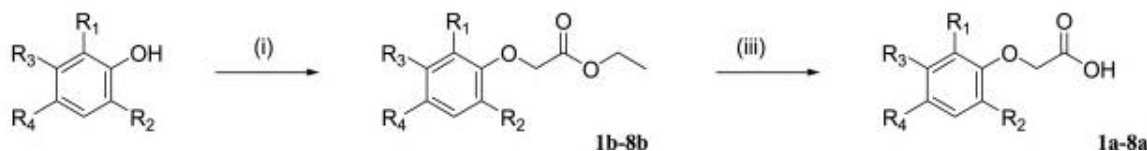
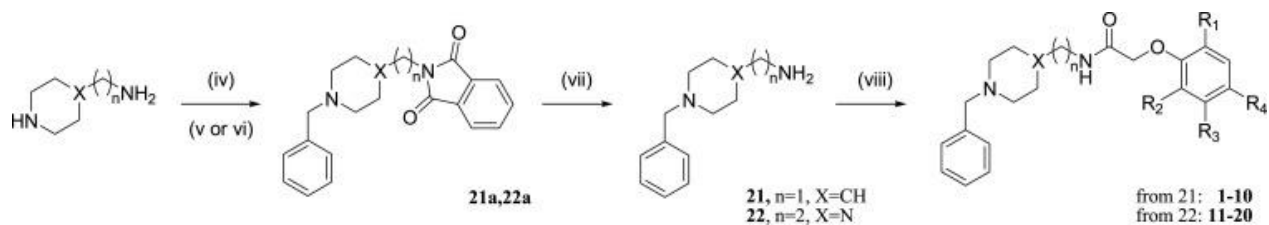


Figura 4.13. Diseño de nuevos híbridos basados en donepezilo (Brunetti et al., 2022)



(i) Na, abs EtOH, ethyl bromoacetate, reflux, 23h; (iii) 1 N NaOH, THF, RT, 5h

Figura 4.14. Síntesis de los derivados de ácidos deseados (Brunetti et al., 2022)



Scheme 2. iv) phthalic anhydride, 160°C, 4h; v) benzyl bromide, triethylamine, 96° ethanol, RT, 24h; vi) benzyl bromide, KOH, 96° ethanol, RT, 24h; vii) aq solution of MeNH₂ (40% w/w), RT, 72h; viii) **1a-10a**, DIC, HOBT, CH₂Cl₂, RT, 16h.

Figura 4.15. Síntesis de los compuestos 1-20 (Brunetti et al., 2022)

Compound	X	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ , μ M ^a		
							hAChE	hBChE	hFAAH
1	CH	1	H	H	H	Ph	1.70 $\pm$ 0.13	5.58 $\pm$ 0.29	23.3 $\pm$ 2.1
2	CH	1	H	NO ₂	H	Cl	0.122 $\pm$ 0.001	4.70 $\pm$ 0.14	23.3 $\pm$ 4.6
3	CH	1	H	NO ₂	F	H	0.103 $\pm$ 0.013	54 $\pm$ 28 ^b	28.1 $\pm$ 0.6
4	CH	1	H	H	H	NO ₂	0.509 $\pm$ 0.014	24 $\pm$ 32 ^b	28.5 $\pm$ 8.0
5	CH	1	H	CF ₃	H	H	0.767 $\pm$ 0.032	1.02 $\pm$ 0.06	38.2 $\pm$ 15.0
6	CH	1	CH ₃	CH ₃	H	Br	0.595 $\pm$ 0.039	2.22 $\pm$ 0.25	28.6 $\pm$ 7.4
7	CH	1	H	H	H	CH ₂ Ph	1.27 $\pm$ 0.07	37 $\pm$ 28 ^b	21.9 $\pm$ 6.1
8	CH	1	H	H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	0.135 $\pm$ 0.008	5.08 $\pm$ 0.09	23.8 $\pm$ 4.0
9	CH	1	H	H	H	OCH ₃	0.880 $\pm$ 0.007	55 $\pm$ 52 ^b	40.8 $\pm$ 7.3
10	CH	1	H	H	H	Cl	1.68 $\pm$ 0.14	5.61 $\pm$ 0.23	20.9 $\pm$ 0.6
11	N	2	H	H	H	Ph	0.735 $\pm$ 0.004	0.969 $\pm$ 0.053	63.9 $\pm$ 8.9
12	N	2	H	NO ₂	H	Cl	0.0008 $\pm$ 0.0002	1.41 $\pm$ 0.27	41.6 $\pm$ 7.4
13	N	2	H	NO ₂	F	H	0.0028 $\pm$ 0.0002	5.01 $\pm$ 0.12	49.6 $\pm$ 12.7
14	N	2	H	H	H	NO ₂	0.042 $\pm$ 0.012	n.a. ^b	43.9 $\pm$ 5.5
15	N	2	H	CF ₃	H	H	0.136 $\pm$ 0.008	0.503 $\pm$ 0.014	55.1 $\pm$ 11.1
16	N	2	CH ₃	CH ₃	H	Br	0.090 $\pm$ 0.020	4.10 $\pm$ 0.14	40.8 $\pm$ 6.8
17	N	2	H	H	H	CH ₂ Ph	0.993 $\pm$ 0.101	29 $\pm$ 42 ^b	23.6 $\pm$ 2.4
18	N	2	H	H	H	CH ₂ CH ₂ Ph	0.900 $\pm$ 0.057	45 $\pm$ 22 ^b	16.8 $\pm$ 6.2
19	N	2	H	H	H	OCH ₃	0.300 $\pm$ 0.009	25 $\pm$ 22 ^b	51.9 $\pm$ 18.0
20	N	2	H	H	H	Cl	0.189 $\pm$ 0.012	2.15 $\pm$ 0.09	>100
Donepezil							0.017 $\pm$ 0.002	4.80 $\pm$ 1.00	n.d.
JZL195							n.d.	n.d.	0.019 $\pm$ 0.003

Figura 4.16. Actividades biológicas de los compuestos 1-20 frente a la AChE, la BChE y la FAAH (Brunetti et al., 2022)

4.4.2. Nuevos ésteres de indanona-chalcona con posibles efectos anti-Alzheimer diseñados mediante hibridación y enfoques de reemplazo bioisotérico.

En este artículo, cuyo título es “Novel indanone-chalcone esters with potential anti-Alzheimer effects designed using hybridization and biososteric replacement approaches” y se encuentra en la revista Medicinal Chemistry Research, el profesor Fereshteh Azimian

y colaboradores describen como fueron sintetizados y posteriormente caracterizados, una serie de catorce híbridos de Indanona-Chalcona empleando varios métodos diferentes (Azimian et al., 2023). Todos los compuestos presentaron potencial como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y, entre ellos, el compuesto 8e, cuya síntesis viene representada en la Figura 4.17., fue el más activo, respecto a las propiedades fisicoquímicas cercanas al donepezilo, el cual fue el compuesto de referencia. Además, para la obtención del derivado 8e, fueron empleadas unas condiciones específicas, las cuales son: R = Cl y n = 0.

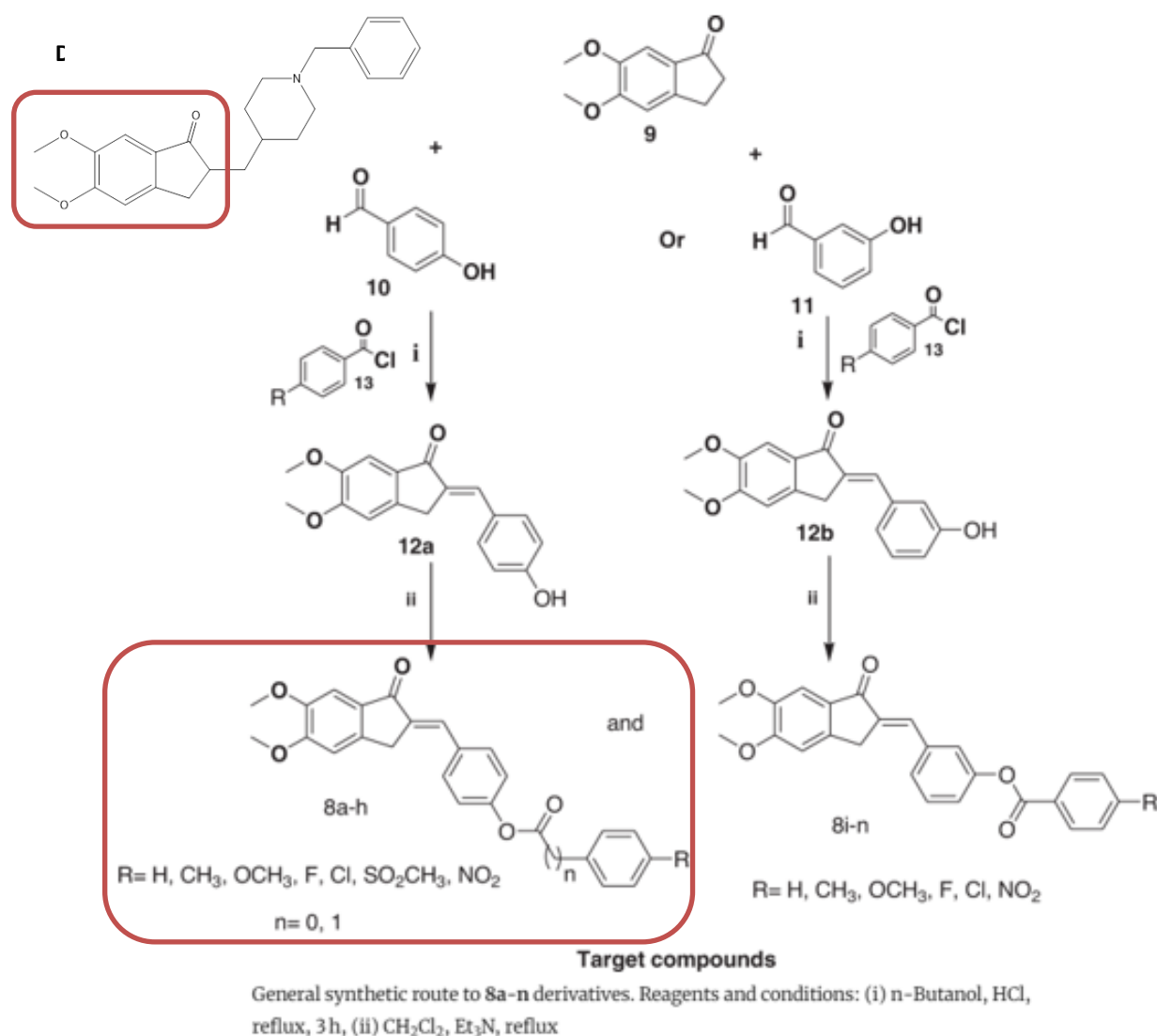


Figura 4.17. Ruta sintética general de los derivados 8a-n (Azimian et al., 2023)

4.5. Nuevos híbridos basados en otros compuestos

En este último apartado se hablará sobre un ejemplo de híbridos en estudio, los cuales no provienen o toman como base a ninguna de las moléculas más conocidas y empleadas que ya han sido mencionadas con anterioridad.

4.5.1. Híbridos de pirimidina-morfolina

En este artículo de la revista *Bioorganic Chemistry*, cuyo título es *Pyrimidine-morpholine hybrids as potent druggable therapeutics for Alzheimer's disease: Synthesis, biochemical and in silico analyses*, el profesor pakistaní Sumera Zaib y colaboradores describen el proceso de diseño, síntesis (Figura 4.18; Figura 4.19) y descubrimiento de los híbridos de pirimidina-morfolina, potentes inhibidores de colinesterasa (Zaib et al., 2023). Posteriormente, se llevaron a cabo una serie de simulaciones de dinámica molecular, los cuales revelaron la estabilidad del sistema biomolecular. En definitiva, las estructuras de los híbridos de pirimidina-morfolina presenta un potencial destacado para ser desarrollado como fármaco eficaz contra el Alzheimer, siendo el compuesto 5h (Figura 4.19) el que presenta un mayor poder de inhibición del AChE.

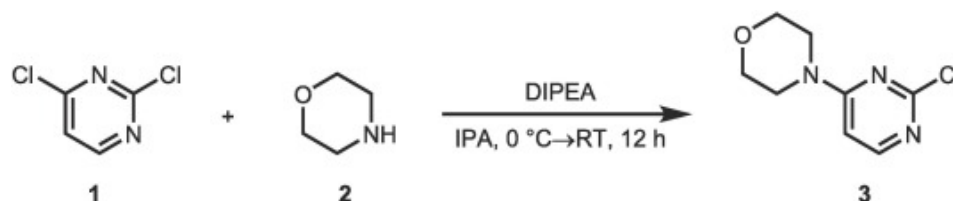


Figura 4.18. Síntesis de la 4-(2-cloropirimidina-4-il) morfolina (Zaib et al., 2023)

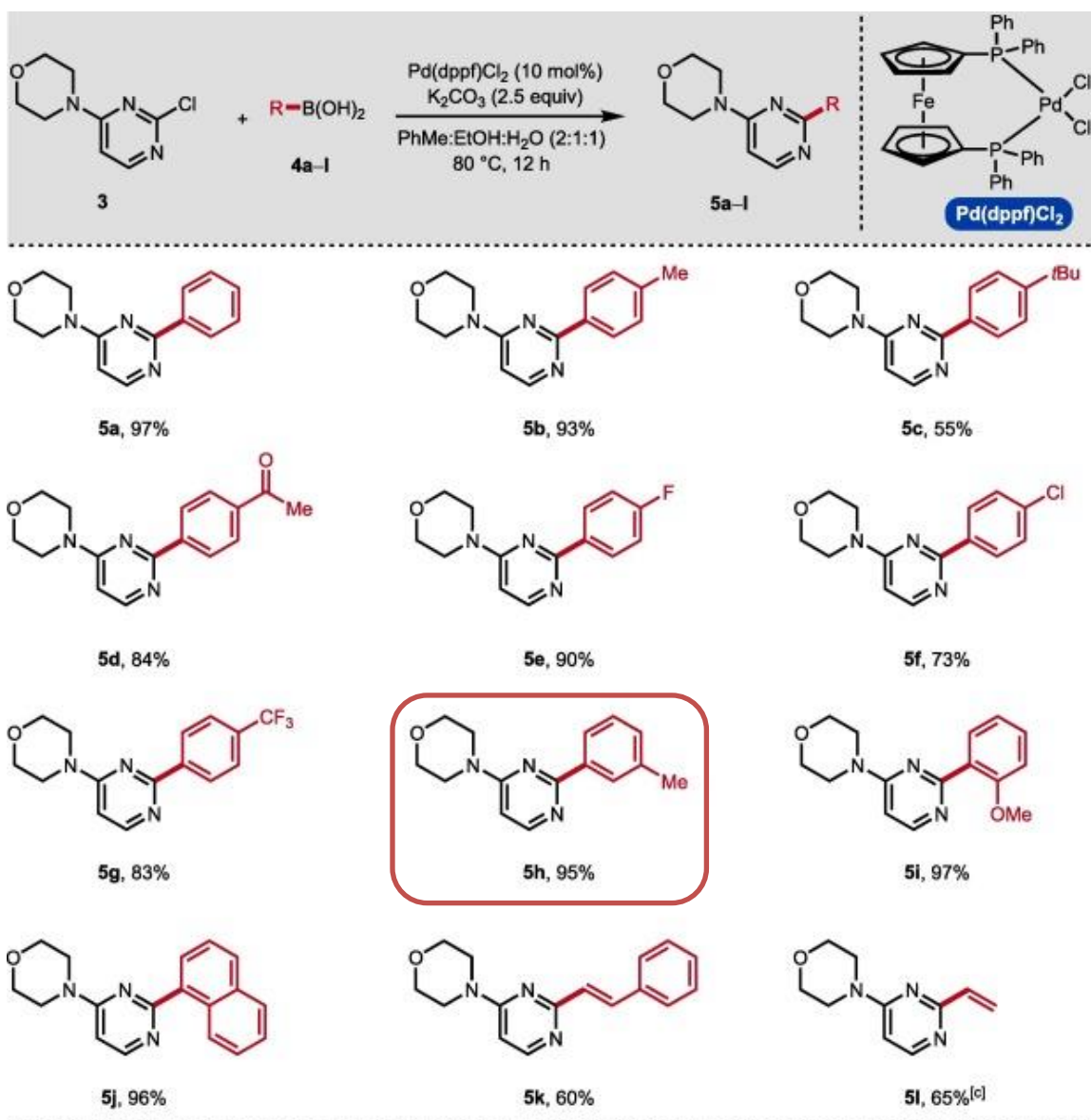


Figura 4.19. Híbridos de Pirimidina-Morfolina sintetizados mediante la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizada por paladio (Zaib et al., 2023)

5. CONCLUSIÓN

A partir de la revisión bibliográfica realizada en este Trabajo de Fin de Grado sobre la actualidad del Alzheimer, se puede concluir que los tratamientos que emplean compuestos multidiana como agente principal, proporcionan una eficacia superior contra enfermedades multifactoriales, respecto a aquellos tratamientos en los que se emplean compuestos con una alta especificidad para una única diana.

De todos los fármacos que se encuentran en estudio o ya siendo utilizados en los distintos tratamientos, se puede considerar que los anticolinesterásicos e inhibidores de receptores NMDA, son los que han demostrado una mayor eficiencia, dando lugar a resultados más fiables y enfocados a lo buscado. Además, la musicoterapia es una de las Terapias No Farmacológicas que mejor funciona, ya que ayuda considerablemente a combatir la depresión y ansiedad que suelen experimentar los pacientes de la EA.

A pesar de haberse conseguido varios avances con respecto a los tratamientos, desde un punto de vista más personal, considero que se debería otorgar mayor importancia al estudio del origen de la enfermedad, ya que un tratamiento o diagnóstico precoz ayudaría a prevenir en gran medida el padecimiento de Alzheimer.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity Reviews*, 19(2), 269–280. <https://doi.org/10.1111/obr.12629>
- Alzheimer's Association*. (n.d.). <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas>
- Ashleigh, T., Swerdlow, R. H., & Beal, M. F. (2023). The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Alzheimer's & Dementia*, 19(1), 333–342. <https://doi.org/10.1002/alz.12683>
- Azimian, F., Shahrivar-Gargari, M., Vahedpour, T., Hemmati, S., Dastmalchi, M., Küçükkılınç, T. T., & Dastmalchi, S. (2023). Novel indanone-chalcone esters with potential anti-Alzheimer effects designed using hybridization and bioisosteric replacement approaches. *Medicinal Chemistry Research*, 32(8), 1701–1712. <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03081-3>
- Blanchard, J. W., Akay, L. A., Davila-Velderrain, J., von Maydell, D., Mathys, H., Davidson, S. M., Effenberger, A., Chen, C.-Y., Maner-Smith, K., Hajjar, I., Ortlund, E. A., Bula, M., Agbas, E., Ng, A., Jiang, X., Kahn, M., Blanco-Duque, C., Lavoie, N., Liu, L., ... Tsai, L.-H. (2022). APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. *Nature*, 611(7937), 769–779. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05439-w>
- Bon, L., Banaś, A., Dias, I., Melo-Marques, I., Cardoso, S. M., Chaves, S., & Santos, M. A. (2024). New Multitarget Rivastigmine–Indole Hybrids as Potential Drug Candidates for Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*, 16(2), 281. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020281>
- Brunetti, L., Leuci, R., Carrieri, A., Catto, M., Occhineri, S., Vinci, G., Gambacorta, L., Baltrukovich, H., Chaves, S., Laghezza, A., Altomare, C. D., Tortorella, P., Santos, M. A., Loiodice, F., & Piemontese, L. (2022). Structure-based design of novel donepezil-like hybrids for a multi-target approach to the therapy of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 237, 114358. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114358>
- Bruno, F., Abondio, P., Bruno, R., Ceraudo, L., Paparazzo, E., Citrigno, L., Luiselli, D., Bruni, A. C., Passarino, G., Colao, R., Maletta, R., & Montesanto, A. (2023). Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing Research Reviews*, 91, 102068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>
- CEAFA. (2016). *Terapias No Farmacológicas en las Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer*. Confederación Española de Alzheimer.

<https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/publicaciones/guia-metodologica-de-implantacion-de-terapias-no-farmacologicas>

- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), 271–281. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- Chochkova, M., Jiang, H., Kyoseva, R., Stoykova, B., Tsvetanova, E., Alexandrova, A., Liu, R., Li, Z., Mitrev, Y., Dimitrova-Sbirkova, H., Štícha, M., & Shivachev, B. (2021). Cinnamoyl-memantine hybrids: Synthesis, X-ray crystallography and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1234, 130147. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130147>
- Cortes-Canteli, M., & Iadecola, C. (2020). Alzheimer's Disease and Vascular Aging. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(8), 942–951. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.062>
- Deardorff, W. J., & Grossberg, G. T. (2019). *Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia* (pp. 5–32). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
- Dias, K. S. T., de Paula, C. T., dos Santos, T., Souza, I. N. O., Boni, M. S., Guimarães, M. J. R., da Silva, F. M. R., Castro, N. G., Neves, G. A., Veloso, C. C., Coelho, M. M., de Melo, I. S. F., Giusti, F. C. V., Giusti-Paiva, A., da Silva, M. L., Dardenne, L. E., Guedes, I. A., Pruccoli, L., Morroni, F., ... Viegas, C. (2017). Design, synthesis and evaluation of novel feruloyl-donepezil hybrids as potential multitarget drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 130, 440–457. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.043>
- EPdata. (2022). *Las cifras del Alzheimer en España: número de personas y mortalidad*. Epdata. <https://www.epdata.es/datos/cifras-alzheimer-espana-numero-personas-mortalidad-muertes-graficos-datos/671>
- Folego, G., Weiler, M., Casseb, R. F., Pires, R., & Rocha, A. (2020). Alzheimer's Disease Detection Through Whole-Brain 3D-CNN MRI. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.534592>
- Fortea, J., Zaman, S. H., Hartley, S., Rafii, M. S., Head, E., & Carmona-Iragui, M. (2021). Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *The Lancet Neurology*, 20(11), 930–942. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00245-3)
- Fundación Alzheimer España. (n.d.). <https://alzfae.org/el-alzheimer/>

Fundación Pasqual Maragall - Alzheimer. (n.d.). <https://fpmaragall.org/alzheimer-enfermedad/>

Gallardo, G., & Holtzman, D. M. (2019). *Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease* (pp. 187–203). https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16

George, A. E., Holodny, A., Golomb, J., & de Leon, M. J. (1995). The differential diagnosis of Alzheimer's disease. Cerebral atrophy versus normal pressure hydrocephalus. *Neuroimaging Clinics of North America*, 5(1), 19–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7743082>

Grigoriev, V. V., Shevtsova, E. F., Aksinenko, A. Yu., Veselov, I. M., Goreva, T. V., Gabrelyan, A. V., & Bachurin, S. O. (2023). New Hybrid Structures Based on Memantine and Edaravone Molecules. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 512(1), 284–287. <https://doi.org/10.1134/S1607672923700461>

Grøntvedt, G. R., Schröder, T. N., Sando, S. B., White, L., Bråthen, G., & Doeller, C. F. (2018). Alzheimer's disease. *Current Biology*, 28(11), R645–R649. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.080>

Hipótese Amilóide. (2022). Alzheimer. <https://alzheimer.med.br/hipotese-amiloide/>

Huang, J. (2023). *Manual Merck*. <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer>

Jiang, X., Huang, Y., Wang, X., Liang, Q., Li, Y., Li, F., Fu, X., Huang, C., & Liu, H. (2017). Dianhydrogalactitol, a potential multitarget agent, inhibits glioblastoma migration, invasion, and angiogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 1065–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.025>

Jucker, M., & Walker, L. C. (2023). Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention. *Cell*, 186(20), 4260–4270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.021>

Kasus-Jacobi, A., Washburn, J. L., Laurence, R. B., & Pereira, H. A. (2022). Selecting Multitarget Peptides for Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 12(10), 1386. <https://doi.org/10.3390/biom12101386>

Liu, Y., Yu, J.-T., Wang, H.-F., Han, P.-R., Tan, C.-C., Wang, C., Meng, X.-F., Risacher, S. L., Saykin, A. J., & Tan, L. (2015). APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(2), 127–134. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307719>

McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2017). www.saude.gov.br/sas,

Ministério da Saúde Brasil - Alzheimer. (n.d.). <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>

Ministerio de Sanidad, C. y B. S. (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias*. (M. I. González Ingelmo, Y. Fillat Delgado, B. Peláez Hernández, & M. Pérez Hernández, Eds.). https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf

Morales, I., Farías, G., & Maccioni, R. B. (2010). Neuroimmunomodulation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*, 17(3), 202–204. <https://doi.org/10.1159/000258724>

National Institute of Aging. (n.d.). *¿Cómo se trata la Enfermedad del Alzheimer?* National Institute of Aging. Retrieved July 1, 2024, from <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer#trata>

National Institute of Aging. (n.d.-a). Cómo cambia la Enfermedad del Alzheimer al cerebro. In *National Institute of Aging*. <https://youtu.be/kDvdSnqqeSg?si=ERpTodGIHH49yipt>

National Institute of Aging. (n.d.-b). <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia>

Neuroscience. (2014). Novel Culture System Replicates Course of Alzheimer's Disease and Confirms Amyloid Hypothesis. *Neuroscience*. <https://neurosciencenews.com/alzheimers-amyloid-hypothesis-neurology-1428/>

Nova Ciencia. (2023). Encuentran dónde atacar al Alzheimer y justamente cuando se inicia la enfermedad. *Nova Ciencia*. <https://novaciencia.es/encuentran-donde-atacar-al-alzheimer-y-justamente-cuando-se-inicia-la-enfermedad/>

Nozal, V., García-Rubia, A., Cuevas, E. P., Pérez, C., Tosat-Bitrián, C., Bartolomé, F., Carro, E., Ramírez, D., Palomo, V., & Martínez, A. (2021). From Kinase Inhibitors to Multitarget Ligands as Powerful Drug Leads for Alzheimer's Disease using Protein-

- Templated Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(35), 19344–19354. <https://doi.org/10.1002/anie.202106295>
- Nozal, V., García-Rubia, A., Pérez, C., Martínez, A., & Palomo, V. (2019). Improved linkage design for the discovery of multitarget ligands as powerful drugs for Alzheimer's disease. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 85, pp. 260–273).
- OMS. (2023). *Demencia*. Organización Mundial de La Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Osmosis from Elsevier. (n.d.). *Enfermedad del Alzheimer*. https://youtu.be/v5gdH_Hydes?si=H1u9CtKdx_y1VTOG
- Pugazhenth, S., Qin, L., & Reddy, P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(5), 1037–1045. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.04.017>
- Quijada, P. (2024). *Una nueva técnica permite una visión sin precedentes del cerebro en tiempo récord*. SINC. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Una-nueva-tecnica-permite-una-vision-sin-precedentes-del-cerebro-en-tiempo-record>
- Rada, M. S., Cardona-Galeano, W., Quintero-Saumeth, J., Sierra, K., Osorio, E., Gonzalez-Molina, L. A., Posada-Duque, R., & Yepes, A. F. (2022). Novel Multipotent Amantadine–M30D Hybrids with Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibition and Neuroprotective Effects as Effective Anti-Alzheimer's Agents. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(18), 2681–2698. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.2c00300>
- Reitz, C. (2015). Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(3), 339–348. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1002469>
- Revi, M. (2020). *Alzheimer's Disease Therapeutic Approaches* (pp. 105–116). https://doi.org/10.1007/978-3-030-32633-3_15
- Rodriguez-Casado, A., & Toledano-Díaz, A. (2016). *Obesity: A risk for Alzheimer's disease? I. Common molecular mechanisms*. Real Academia de Farmacia. <http://hdl.handle.net/10261/148693>
- Savelieff, M. G., Nam, G., Kang, J., Lee, H. J., Lee, M., & Lim, M. H. (2019). Development of Multifunctional Molecules as Potential Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Last Decade.

- Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 20(1), 68–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- Shampo, M. A., Kyle, R. A., & Steensma, D. P. (2013). Alois Alzheimer–Alzheimer Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(12), e155. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.031>
- Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J. J., Vaquer Santamaría, J. M., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G., & Fort Gallifa, I. (2022). The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3(4), 342–350. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0111>
- SINC. (n.d.). SINC. Retrieved July 1, 2024, from <https://www.agenciasinc.es/>
- Stavrov, G., Philipova, I., Lukarski, A., Atanasova, M., Zheleva, D., Zhivkova, Z. D., Ivanov, S., Atanasova, T., Konstantinov, S., & Doytchinova, I. (2020). Galantamine-Curcumin Hybrids as Dual-Site Binding Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules*, 25(15), 3341. <https://doi.org/10.3390/molecules25153341>
- Zaib, S., Younas, M. T., Khan, I., Ali, H. S., McAdam, C. J., White, J. M., Jaber, F., Awwad, N. S., & Ibrahim, H. A. (2023). Pyrimidine-morpholine hybrids as potent druggable therapeutics for Alzheimer's disease: Synthesis, biochemical and in silico analyses. *Bioorganic Chemistry*, 141, 106868. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106868>