

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS	6
ÍNDICE DE TABLAS	8
I. RESUMEN	9
II. INTRODUCCIÓN	10
III. MARCO TEÓRICO	13
Etiología y patogenia de la Enfermedad de Alzheimer	13
Hipótesis de las causas de la Enfermedad de Alzheimer	13
Hipótesis genética o familiar	14
Primeras hipótesis: hipótesis Tau y Cascada amiloide	15
Hipótesis colinérgica	15
Hipótesis oxidativa e hipótesis de la Cascada mitocondrial	16
Excitotoxicidad del glutamato	19
Déficit de vitamina B5	20
Neuroinflamación	20
Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer	21
Enzimas Colinesterasas: Blanco terapéutico para la Enfermedad de Alzheimer	24
Obtención de quinolinas y tetrahydroquinolinas	29
Origen sintético	31
Propiedad antioxidante de Heterociclos de Tetrahydroquinolinas	33
IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO	34
OBJETIVO GENERAL	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
V. MATERIALES Y MÉTODOS	35
Inhibición enzimática	35

Actividad antioxidante	37
Análisis <i>in Silico</i>	41
VI. RESULTADOS	42
Determinación de la capacidad antioxidante.....	44
Capacidad Inhibitoria de la enzima Acetilcolinesterasa y Butirilcolinesterasa	47
Propiedades Farmacológicas	48
Toxicidad.....	49
VII. DISCUSIÓN	50
VIII. CONCLUSIÓN.....	52
IX. REFERENCIAS.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** Algunas hipótesis que explican la Etiología de la EA. Fuente: elaboración propia..... 14
- **Figura 2:** Daño producido por el estrés oxidativo en la neurona, específicamente a nivel de la conexión sináptica. Tomado de C. Dorado y Col., 2003 17
- **Figura 3:** Principales fármacos para el tratamiento de la EA, que han sido aprobados y usados en las etapas sintomáticas, Elaborado con ChemDraw drawing. 22
- **Figura 4:** Diferentes subsitios presentes en la cavidad del sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa..... 25
- **Figura 5:** Disposición de la acetilcolina en el sitio activo de la enzima, en donde ocurre la hidrólisis del neurotransmisor. Elaborado a partir de ChemDraw drawing 25
- **Figura 6:** Inhibidores Colinérgicos que interactúan con la cavidad aromática de la enzima acetilcolinesterasa. Elaborado con ChemDraw drawing..... 27
- **Figura 7:** Ejemplo de compuestos que interactúan con el subsitio periférico aniónico. Elaborado con ChemDraw drawing. 27

- Figura 8: Productos de la reacción de Pfitzinger y la reacción de Niementowski. Elaborado con ChemDraw drawing. 31
- Figura 9: esquema general de síntesis de Camps. Elaborado a partir de ChemDraw drawing. 32
- Figura 10: Esquema general de reducción de quinolinas a THQs por hidrogenación catalítica. Elaborado con ChemDraw drawing. 32
- Figura 11: Reacción química de la inhibición de colinesterasa por colorimetría. Elaborado con ChemDraw. 36
- Figura 12: Reacción de atrapamiento del radical DPPH. Tomada y adaptada de de BECKER, Magda M. y col. 2019(1) 37
- Figura 13: Fórmula para expresar el porcentaje de atrapamiento o decoloración. elaboración propia 38
- **Figura 14:** reacción de atrapamiento del radical ABTS, indicando el color original y el que se debería tornar en caso de un correcto atrapamiento. Tomada y adaptada de de BECKER, Magda M. y col. 2019(1) 40
- **Figura 15:** Porcentaje de atrapamiento del radical DPPH de cada uno de los compuestos analizados en las concentraciones de 100,50 y 10 µg/mL. La fórmula química y estructura de cada uno de los compuestos se detalla en la tabla 3..... 45
- **Figura 16:** Porcentaje de atrapamiento del radical ABTS de cada uno de los compuestos analizados en las concentraciones de 100, 50 y 10 µg/mL. La fórmula química y estructura de cada uno de los compuestos se detalla en la tabla 3..... 47
- **Figura 17:** indicadores de toxicidad del software Osiris, los indicadores dieron el mismo resultado para cada uno de los compuestos analizados 50

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1:** Moléculas que servirían como blanco terapéuticos para la EA. Tomad y adaptado de Srivastaba y col.(12)..... 23
- **Tabla 2:** Quinolinas y/o compuestos derivados de ellas, de origen natural, que han demostrado tener un buen potencial farmacológico. Tomado y adaptado de Matada y col (58)..... 30
- **Tabla 3:** Protocolo de trabajo con Volúmenes expresados en mL, volumen final del ensayo 2.25 mL. 38
- **Tabla 4:** protocolo de trabajo para determinar el porcentaje de atrapamiento del radical ABTS, con un volumen final de 3ml. este protocolo se aplicó en duplicado para cada una de las muestras descritas en la **Tabla 5** y se midió su absorbancia a 732 nm 40
- **Tabla 5:** Moléculas derivadas de THQS con diferente patrón de sustitución y sus respectivos nombres, fórmula química, estructura química y masa. sintetizadas en el marco del proyecto FONDECYT 1200531. 42
- **Tabla 6:** Porcentaje de atrapamiento del radical DPPH de las muestras analizadas, expresado en porcentaje (%)..... 45
- **Tabla 7:** Porcentaje de atrapamiento del radical ABTS de las muestras analizadas, expresado en porcentaje (%)..... 46
- **Tabla 8:**Concentración necesaria para lograr el 50% de inhibición enzimática, calculados en base a estudios de inhibición de la actividad enzimática *in vitro*, para después obtener dicha concentración expresada en μM 48
- **Tabla 9:** Análisis de las propiedades farmacológicas (ADME) de cada uno de los compuestos descritos previamente. 49