

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	12
1. Objetivo general	12
2. Objetivos específicos	12
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	13
MARCO TEÓRICO	14
1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	14
1.1. Definición	14
1.2. Etiología	16
1.3. Hipótesis respecto a la EA	18
2. TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA ENFERMEDAD	22
3. MOLÉCULAS MULTIDIANA	26
3.1. Definición	26
3.2. Historia	26
3.3. Diseño y síntesis	27
4. TERAPIAS MULTIDIANA PARA TRATAMIENTO DE LA EA	29
4.1. Híbridos de adamantanos	30
4.1.1. Híbridos de tacrina-adamantanos	30
4.1.2. Híbridos de galantamina-memantina	37
4.1.3. Híbridos de aminoadamantano-carbazol / tetrahydrocarbazol	39
4.2. Moléculas multidiana para tratamiento de la EA de estudios recientes	44
4.2.1. Inhibidor de Acetilcolinesterasa (AChE) y Transportador de Serotonina (SERT)	44
4.2.2. Inhibidor de Acetilcolinesterasa (AChE) y Monoamino oxidasas (MAO)	46

4.3. Moléculas multidiarias para el tratamiento de la EA de origen natural	50
CONCLUSIONES	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Figura 1. Principales causas de demencia en adultos mayores (>65 años).	14
Tabla 1. Síntomas comunes de la enfermedad de Alzheimer según etapa	16
Figura 2. Etiología de la enfermedad de Alzheimer	17
Figura 3. Varias hipótesis de la Enfermedad de Alzheimer probadas en ensayos clínicos hasta 2019	18
Figura 4. Síntesis y transporte de acetilcolina entre los terminales nerviosos presináptico y postsináptico	19
Figura 5. Escisión secuencial de la proteína precursora de amiloide	20
Figura 6. Estructuras químicas de fármacos desarrollados para el tratamiento de la EA.....	23
Tabla 2. Comparación de fármacos aprobados para el tratamiento de la EA.....	25
Figura 7. Tipos de moléculas multidiana generados mediante diseño racional	28
Figura 8. Estructuras de Tacrina (1), Amantadina (2), 7-MEOTA (3) y 6-Cl-THA (4)	31
Figura 9. Estructura química híbrido 7-MEOTA-adamantilamina	32
Tabla 3. Actividades biológicas de los híbridos 1 y 2 de 7-MEOTA-amantadina.....	32
Figura 10. Diseño de 6-Cl-THA-memantina (3) y actividades biológicas.....	34
Figura 11. Diseño y síntesis de híbridos 6-clorotacrina-benzohomoadamantano 4 – 6.....	35
Tabla 4. Actividades biológicas híbridos 6-clorotacrina-benzohomoadamantano 4 - 6	36
Figura 12. Estructura del híbrido de galantamina/memantina (7, 8)	38
Tabla 5. Actividades biológicas de los híbridos de galantamina-memantina (7, 8).....	39
Figura 13. Diseño de fármacos y actividades biológicas de híbridos de carbazol/tetrahydrocarbazol-aminoadamantano.....	40
Tabla 6. Actividades biológicas de híbridos de carbazol/tetrahydrocarbazol-aminoadamantano (9-11).....	41
Tabla 7. Comparación de actividad entre híbridos de adamantano	42

Figura 14. Diseño y optimización del Inhibidor dual de AChE y SERT (34).....	45
Tabla 8. Inhibición de las enzimas MAO-B y AChE por los compuestos 1 y 2 (valores K_i y IC_{50} , ambos expresados como μM).....	47
Figura 15. Estructura química de compuestos 1 y 2.....	48
Figura 16. Inhibición de la MAO B humana por inhibidor de cromonas, de tipo competitivo.	49
Tabla 9. Valores IC_{50} de los 13 compuestos estudiados.....	53
Figura 17. Estructuras químicas de los compuestos con actividades inhibitorias significativas (S-5, S-8. S-12 y S-13).....	54
Tabla 10. Hallazgos sobre productos naturales provenientes de algas y plantas.	55