

TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	7
3. Objetivo.....	9
4. Metodología de búsqueda y organización de la información.....	10
5. Marco Teórico.....	
5.1 Epidemiología del Alzheimer.....	15
5.2 Factores de Riesgo y de Prevención de la Enfermedad del Alzheimer.....	20
5.3 Etiología Genética del Alzheimer.....	22
5.4 Patología de la Enfermedad del Alzheimer.....	22
5.5 Mecanismo de placas A β amiloides.....	25
5.6 Alteraciones de la proteína Tau.....	26
5.7 Neurotransmisores y el Alzheimer.....	27
5.7.1 Acetilcolina (Ach).....	28
5.7.2 Glutamato.....	30
5.8 Tratamiento para el Alzheimer.....	31
5.9 Híbridos Moleculares como Fármacos.....	33
5.9.1 Híbridos moleculares basados en Tacrina.....	36
5.9.1.1 Híbrido 7-MEOTA con Amantadina.....	41
5.9.1.2 Híbridos Tacrina-neuroaminas.....	44
5.9.1.3 Híbridos Tacrina – ferúlico.....	49
5.9.1.4 Híbridos Tacrina – ibuprofeno.....	53
5.9.2 Híbridos de tetrahydroacridina con ácido diclorobenzoico.....	53
5.9.3 Híbridos de chalcona, vitamina E y donepezilo.....	55
5.9.4 Híbridos de Cumarina.....	58
6. Conclusión.....	62
7. Bibliografía	63

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Actividades biológicas de los híbridos 1 y 2 de 7-MEOTA-amantadina. (nd. No detectado).....	42
Tabla 2. Inhibición de AChE y BuChE de los híbridos tacrina – neuroaminas.....	48
Tabla 3. Inhibición de AChE y BuChE de los híbridos tacrina-ferúlico (IC ₅₀ , nM).....	51
Tabla 4. Actividades inhibitoras de la colinesterasa de los compuestos sintetizados 3a–3h.....	54
Figura 1. El crecimiento en números de personas con demencia (en millones) en países de renta baja, media y alta	17
Figura 2. Estimación de la prevalencia de demencia en mayores de 60 años	17
Figura 3. Estimación de la incidencia de demencia en mayores de 60 años.	18
Figura 4. Causas principales de defunción en el mundo en 2019.....	19
Figura 5. Patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA). Hipótesis de la Cascada amiloide. APP: proteína precursora del amiloide.....	24
Figura 6. Enfermedad de Alzheimer presenil, corteza cerebral. A) Numerosas placas neuríticas β-amiloides, a poco aumento. B) Ovillos neurofibrilares de (pTau) ocupando el citoplasma de numerosas neuronas (tinción de Del Río Hortega con carbonato de planta amoniacal).....	24
Figura 7. Procesamiento de APP. A la izquierda, vía amiloidogénica y a la derecha, vía no amiloidogénica.....	26
Figura 8. Proceso de neurotransmisión entre dos neuronas.....	28
Figura 9. Proceso de neurotransmisión de ACh.	29
Figura 10. Estructuras Químicas de fármacos utilizados para la enfermedad de Alzheimer hasta el 2020.....	32
Figura 11. Representacion general de fármacos híbridos.....	33
Figura 12. Diseño de Moléculas derivadas de Tacrina.....	36

Figura 13. Híbrido de tacrina ($IC_{50} = 0.03 \mu M$) y selegina ($IC_{50} = 0.01125 \mu M$), inhibidor de la actividad de AChE y MAO.....	37
Figura 14. Híbrido de tacrina y 7-metoxiheptafilina, inhibidor de AchE y actividad antioxidante.....	39
Figura 15. Híbrido formado por dos restos tacrinos unidos a través de cistamina.....	40
Figura 16. Diseño de los híbridos 1 y 2 de 7-MEOTA-amantadina.....	41
Figura 17. Ruta de síntesis de híbrido 7-MEOTA-amantadina tioureas.....	43
Figura 18. Diseño de los híbridos tacrina – neuroamina.....	45
Figura 19. Síntesis de los híbridos tacrina – neuroaminas 12-26	46
Figura 20. híbridos tacrina – neuroaminas.....	47
Figura 21. Síntesis de los híbridos tacrina-ferúlico 31-33	49
Figura 22. Obtención del híbrido 34	50
Figura 23. Síntesis de híbridos tacrina-ferúlico (CI_{50} , nM).....	51
Figura 24. Síntesis de Híbridos de tetrahidroacridina con ácido diclorobenzoico, 2a–2h y 3a–3h . Reactivos: (a) ácido 3,5-diclorobenzoico, CDMT, <i>N</i> -metilmorfolina, THF; (b) HCl/éter.....	53
Figura 25. Estrategia sintética para la obtención de híbridos multitarget: Chalcona:vitaminaE:donepezilo.....	55
Figura 26. Híbrido multitarget más activo de la serie chalcona-vitamina E-donepezilo.....	56
Figura 27. (A) Citotoxicidad de 17f en células PC12. (B) La atenuación de la lesión de células PC12 inducida por H_2O_2 por el compuesto 17f se probó utilizando el ensayo MTT. (C) La actividad LDH del compuesto 17f sobre la lesión celular PC12 inducida por H_2O_2 se evaluó mediante el ensayo LDH. VE: vitamina E.....	57
Figura 28. Protocolo de diseño de híbridos de ácido fenólico y 1,3,4-oxadiazol portadores de cumarina como agentes anti-Alzheimer.....	58
Figura 29. Híbridos cumarina-triazol como agentes anti alzheimer.....	59