

AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO

Puerto Colombia, **07 de diciembre del 2022**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JUAN JOSÉ ROJAS ARÉVALO**, identificado(a) con C.C. No. **1.143.147.404** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER** presentado y aprobado en el año **2022** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



JUAN JOSÉ ROJAS ARÉVALO

C.C. No. 1.143.147.404 de BARRANQUILLA

AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO

Puerto Colombia, **07 de diciembre del 2022**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

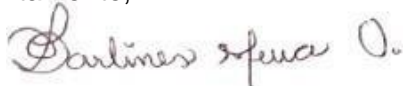
Cordial saludo,

Yo, **DARLINES DEL CARMEN MENA OJITOS**, identificado(a) con C.C. No. **1.045.720.088** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER** presentado y aprobado en el año **2022** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



DARLINES DEL CARMEN MENA OJITOS
C.C. No. **1.045.720.088** de **BARRANQUILLA**


DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

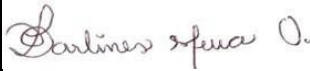
Puerto Colombia, 07 de diciembre del 2022

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:	
Nombres y Apellidos:	JUAN JOSE ROJAS AREVALO
Documento de Identificación:	CC x CE PA Número: 1143147404
Nacionalidad:	colombiano Lugar de residencia: SOLEDAD
Dirección de residencia:	Diagonal 75 # 1 b sur 51
Teléfono:	Celular: 3025405410

Firma de Autor 2:	
Nombres y Apellidos:	DARLINES DEL CARMEN MENA OJITOS
Documento de Identificación:	CC x CE PA Número: 1045720088
Nacionalidad:	colombiana Lugar de residencia: MALAMBO
Dirección de residencia:	Calle 5A # 1C-46
Teléfono:	3764934 Celular: 3104267078

FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER
AUTOR(A) (ES)	JUAN JOSE ROJAS AREVALO DARLINES DEL CARMEN MEN OJITOS
DIRECTOR (A)	FERNANDO CASTRO
CO-DIRECTOR (A)	JORGE ALI TORRES
JURADOS	FABIAN LOPEZ- EDGAR MARQUEZ
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUIMICO FARMACEUTICO.
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE PUERTO COLOMBIA
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2022
NÚMERO DE PÁGINAS	71.
TIPO DE ILUSTRACIONES	TABLAS, GRAFICOS, FIGURAS.
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	N/A
PREMIO O RECONOCIMIENTO	N/A

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL
DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS
QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD
DEL ALZHEIMER**

**DARLINES DEL CARMEN MENA OJITOS
JUAN JOSE ROJAS ARÉVALO**

**TRABAJO DE GRADO MODALIDAD MONOGRAFÍA PRESENTADO COMO
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2022**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTRATEGIAS COMPUTACIONALES PARA EL
DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS BASADOS EN ESTRUCTURAS
QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD
DEL ALZHEIMER**

**DARLINES DEL CARMEN MENA OJITOS
JUAN JOSE ROJAS ARÉVALO**

**DIRECTOR 1
FERNANDO CASTRO GOMEZ
Q.F. MSC. PHD EN CIENCIA Y TECNOLOGÍAS
QUÍMICAUNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILI**

**DIRECTOR 2
JORGE ALÍ TORRES
QCO. MSC. PHD EN QUÍMICA TEÓRICA Y
COMPUTACIONALUNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
BARCELONA**

GRUPO DE INVESTIGACIÓN MAX PLANCK

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2022**

Nota de aceptación

DIRECTORES

JURADOS

Barranquilla, 2022

DEDICATORIA

Ofrezco este logro a mi padre Hugo Rojas por enseñarme fervientemente que todo esfuerzo vale la pena, por estar conmigo en mi crecimiento de vida, a mi madre Yomaira Arévalo, que a pesar de solo compartir pocos años conmigo me inculco que jamás hay que lamentar los días de vida, ya que de cada uno aprendemos, hoy más que nunca sé que estuviste y estas muy cerca de mí.

¡Mama, papá! esto es por y para ustedes. Gracias a ustedes, porque me cumplí como persona y como profesional.

A mis hermanos y hermanas que a pesar de las circunstancias vividas nos hemos apoyado y cuidado. Gracias por su soporte en los momentos difíciles.

Agradezco a toda mi familia porque de ellos recibí apoyo en mi proceso profesional.

A mis amigos, que se han encargaron de llenar mi vida de buenos recuerdos.

A todos solo me queda darles mis más sinceros agradecimientos.

¡Los quiero!

“Confía en ti”

Juan Rojas

Este es un homenaje a la persistencia...

Agradecer primeramente a Dios por darme la fortaleza para no rendirme, por mantenerme en pie a pesar de las dificultades que se presentaron en el proceso y por el aprendizaje para superar cada una de ellas.

A mis padres Ivan Mena y Rosa Ojitos por todo el apoyo brindado, por todas las enseñanzas y los valores inculcados, por su presencia en cada momento de mi vida. Esto es para ustedes espero un día estén orgullosos de mi ¡Lo logramos!.

A quien fue el pilar, la fuerza y la motivación día a día para no desfallecer mi Princesa Isabella Tatis Mena, hija ¡Mamá lo logró! esto también es para ti. Dios te Bendiga hija mía y me permita cumplir también tus sueños.

A mi compañero de vida Carlos Tatis quien estuvo en cada momento siendo siempre ese apoyo, esa palabra de empuje y motivación de que los sueños son posibles si nos esforzamos por cumplirlos, gracias por cada cafecito en las noches largas de estudio. A mi hermana Danibis te quiero muchísimo gracias también por confiar en mí, juntas cumpliremos los sueños mi Lucy A mis amigos con quien inicie esta hermosa aventura, gracias por cada momento vivido, atesoro profundamente cada uno de ellos.

¡Muchas gracias!

Darlínes Mena

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos principalmente a Dios por darnos todas las fuerzas y la perseverancia para poder alcanzar esta gran meta. A nuestros directores del proyecto, Fernando Castro, Alí Torres por orientarnos en la elaboración de este trabajo, por brindarnos todo su conocimiento y tiempo a lo largo de todo este proceso académico. También agradecemos a todos los profesores del programa de farmacia que, con sus conocimientos nos ayudaron en nuestra formación académica y profesional. A nuestras familias por brindarnos todo ese apoyo incondicional para seguir adelante día a día en nuestro proceso de estudio. A nuestros compañeros de estudio en especial a todas esas grandes amistades hechas durante estos años de estudios, por todos esos buenos momentos y anécdotas vividas. ¡Los queremos! A nuestra querida universidad del Atlántico por acogernos en su alma mater la cual fue como nuestro segundo hogar durante todos estos años de formación profesional.

¡Gracias!

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	16
2. METODOLOGÍA	20
2.1. Fuentes de consulta y selección inicial del material bibliográfico	20
2.2. Criterios de inclusión	20
2.2.1. Idioma.....	22
2.2.2. Ventana de observación	22
2.2.3. Índice H o de Hirsch	22
2.2.4. Factor de impacto.....	22
3. Resultados iniciales de la búsqueda bibliográfica.....	23
3.1. Resultados de los motores de búsqueda	24
3.2. Resultados según el idioma.....	25
4. Selección y aplicación del Factor de Impacto	25
4.1. Selección del factor de impacto.....	25
5. CAPÍTULO I ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	28
5.1. Antecedentes y epidemiología	28
5.2. Tipos de enfermedad de Alzheimer... ..	29
5.2.1. EA familiar o de inicio temprano	29
5.2.2. EA esporádica o de inicio tardío	29
5.3. Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer... ..	29
5.4. Síntomas y signos de la enfermedad.....	30
5.5. Fisiopatología.....	30
5.5.1. Hipótesis colinérgica	31
5.5.2. Hipótesis beta amiloide (A β).....	31

5.5.3. Hipótesis de alteración de la homeostasia de los metales	32
6. CAPÍTULO II IONES METÁLICOS EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	35
6.1. Cobre.....	36
6.2. Zinc.....	37
6.3. Hierro.....	38
7. CAPÍTULO III PROPIEDADES DE LOS QUELANTES COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA	41
8. Capítulo IV APLICACIONES DE AGENTES QUELANTES A PARTIR DE TÉCNICAS COMPUTACIONALES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	48
9. CONCLUSIÓN	57
10. BIBLIOGRAFÍA.....	58

GLOSARIO

Alzhéimer: Es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de sus síntomas más tempranos y pronunciados. Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando (1).

Quelantes: Agente quelante, o secuestrante de metales pesados, es una sustancia que forma complejos con iones de metales pesados (2).

Reposicionamiento de fármaco: Es el proceso de identificar nuevos potenciales terapéuticos para fármacos existentes y descubrir terapias para enfermedades no tratadas (3).

Estrés oxidativo: Es un estado que se caracteriza por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas, que no alcanza a ser compensado por los sistemas de defensa antioxidantes causando daño y muerte celular (4).

Radicales libres: Son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado, por lo que son muy reactivos, ya que tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica (5).

Homeostasis: Capacidad que tiene el cuerpo para mantener y regular sus condiciones internas. Esta homeostasis es crítica para asegurar el funcionamiento adecuado del cuerpo, ya que, si las condiciones internas están reguladas pobremente, el individuo puede sufrir grandes daños o incluso la muerte (6).

Acetilcolina: Es un neurotransmisor caracterizado tanto en el sistema nervioso periférico como en el sistema nervioso central de los mamíferos, el cual participa en la regulación de diversas funciones como fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y procesos de memoria y activación (7).

Proteína: Es un macronutriente esencial para el crecimiento y el mantenimiento de las estructuras corporales (8).

Neurotransmisor: Es una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos (9).

Antioxidante: Es una sustancia capaz de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres mediante la liberación de electrones en nuestra sangre, los que son captados por los radicales libres (10).

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue revisar las evidencias científicas acerca de las estrategias computacionales para el diseño de nuevos fármacos basados en estructuras quelantes como agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, la estructura de estos nuevos fármacos intenta eliminar metales como lo son; el cobre, hierro, zinc, mediante el proceso de quelación, capturarlos y eliminarlos del cerebro, para dar respuesta se inició con la búsqueda de la información en diferentes motores de búsqueda, utilizando palabras claves relacionadas al tema. Una vez recopilada y organizada la información, esta fue filtrada mediante criterios de inclusión previamente definidos, seleccionando así 65 publicaciones, obtenidas a partir de la evaluación de la información relevante para alcanzar los objetivos propuestos en este estudio. Por medio de esto, se logró la comprensión del comportamiento de los cationes metálicos, tanto así que se requieren en muchas ocasiones la combinación de las metodologías para poder abordar todos los aspectos posibles; algunas pueden ser, el uso de métodos de estructura electrónica, mecánica cuántica y molecular, y combinación de simulaciones de mecánica cuántica con modelos de homología. Otros de los enfoques utilizados como técnica computacional, es el cribado virtual, útil en el análisis computacional de bases de datos para la búsqueda de estructuras similares, destacándose una amplia investigación sobre el desarrollo de quelantes de metales con actividad prometedora, tanto en estudios in vitro como in vivo.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de Alzheimer, agente quelante, reposicionamiento de fármacos, diseño racional, química computacional.

ABSTRACT

The main objective of this research work was to review the scientific evidence about computational strategies for the design of new drugs based on chelating structures as therapeutic agents for Alzheimer's disease. Therefore, the structure of these new drugs tries to eliminate these metals through the chelation process, capturing and eliminating them from the brain. In order to give an answer, we started with the search of information in different search engines, using keywords related to the topic. Once the information was collected and organized, it was filtered through previously defined inclusion criteria, thus selecting 65 publications, obtained from the evaluation of relevant information to achieve the objectives proposed in this study. By means of this, the understanding of the behavior of metal cations was achieved, so much so that the combination of methodologies is often required in order to address all possible aspects; some may be the use of electronic structure, quantum and molecular mechanics methods, and the combination of quantum mechanical simulations with homology models. Another of the approaches used as a computational technique is virtual screening, useful in the computational analysis of databases for the search for similar structures, highlighting extensive research on the development of metal chelators with promising activity, both in *in vitro* studies as *in vivo*.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, chelating agent, drug repositioning, rational design, computational chemistry.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión

Tabla 2. Rango de factor de impacto de revistas según las categorías consultadas

Tabla 3. Revista con mayor número de resultados incluidos

Tabla 4. Propiedades y limitaciones de los agentes quelantes

LISTA DE GRÁFICOS

Grafica 1. Número de resultados según el motor de búsqueda.

Grafica 2. Número de revistas según su factor de impacto.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aplicación de los criterios de inclusión.

Figura 2. Representaciones esquemáticas de las propiedades y funciones de los agentes quelantes de metales.

Figura 3. Reguladores de la homeostasis del cobre, volviendo a poner los iones de cobre en la circulación fisiológica regular, después de una activación reductora.

Figura 4. Fórmulas estructurales de híbridos de 3-hidroxi-4-piridinona (3,4-HP) como posibles fármacos anti-EA, con indicación esquemática de sus múltiples dianas.

ABREVIATURAS

A β	β -amyloid
ACh	Acetylcholine
AChE	Acetylcholinesterase inhibitor
AChT	Acetylcholinesterase
APP	amyloid precursor protein
BASE 1	Betasecretase
BBB	blood brain barrier
EA	Alzheimer disease
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
LRP1	low density lipoproteins
MT	Metallothioneins
MTDL	Ligands targeting multiple targets
ROS	reactive oxygen species
VS	virtual screening
ZIP	zinc importing proteins
ZnT	Zinc carrier proteins

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurodegenerativos, irreversibles e incapacitantes y se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo, pérdida progresiva e irreversible de la memoria. Se indica que el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando, lo que provoca una gran carga socioeconómica, aumento de dependencia, discapacidad y mortalidad (11,12). Además, se señala que las tasas de incidencia seguirán en aumento a medida que la población envejece, siendo la edad avanzada el factor de riesgo más fuerte de la EA (13).

La EA se caracteriza por presentar distintos signos y síntomas, entre ellos se encuentran, pérdida de memoria a corto y largo plazo, deterioro de las capacidades cognitivas, comportamiento atípico, alteraciones psiquiátricas, cambios de humor, episodios de ira, confusión, pérdida de las funciones corporales, degeneración sináptica y muerte de neuronas (14,15). Por tanto, esta enfermedad radica en los cambios neuropatológicos propios, los cuales se caracterizan básicamente por la agregación anormal de proteínas. Estas son tau hiperfosforilada intraneuronal en forma de ovillos neurofibrilares y β -amiloide extraneuronal en forma de placas seniles. Progresivamente, estos cambios conllevan a la pérdida de sinapsis y neuronas que se manifiestan clínicamente como alteraciones cognitivas (16).

Una vez establecido el diagnóstico, es conveniente iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos y/o memantina, según sea el caso. Aunque estos fármacos no revierten los síntomas cognitivos, disminuyen la progresión de la enfermedad. Se debe tener en cuenta inicialmente, las contraindicaciones, interacciones medicamentosas y monitorear la aparición de efectos adversos. Durante el seguimiento del paciente, se deberán aplicar test funcionales y cognitivos para evaluar la eficacia de los medicamentos prescritos. En la actualidad, están en estudio fármacos **pretendidamente** curativos cuyo blanco es la sustancia amiloide y la proteína tau (17).

Otra de las nuevas formas de tratamiento para contrarrestar el aumento considerable de personas afectadas con Alzheimer, y que es objeto de esta investigación, es la homeostasis de metales, que asegura que la acumulación de las placas amiloides, posibles causantes de la enfermedad, pueda deberse a un incremento de bio-metales en el cerebro por fallo en la homeostasis de estos. Por consiguiente, se busca eliminar dichos metales con la estructura de estos nuevos fármacos, mediante un proceso de quelación, consiguiendo atraparlos y eliminarlos del cerebro y así evitar el daño oxidativo (18).

Esta hipótesis explica que la progresión de Alzheimer tiene lugar a la acumulación en el cerebro (hipocampo, amígdala, neocórtex) de iones metálicos endógenos que poseen actividad redox tales como el Fe^{3+} y el Cu^{2+} , además de iones no redox-activos como el Zn^{2+} (19). En esta patología también se produce una disminución de varias cuproenzimas esenciales como la superóxido de cobre/zinc y la citocromo c oxidasa, debido a la formación de complejos Cu^{2+} -A β (20).

Un conocimiento detallado de estas estructuras electrónicas y moleculares, con la ayuda de los métodos computacionales, es importante para comprender mejor el papel de estos compuestos en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por medio de estos, se logra la comprensión del comportamiento de los cationes metálicos, tanto así que se requieren en muchas ocasiones la combinación de estas metodologías para poder abordar todos los aspectos posibles; algunas pueden ser, el uso de métodos de estructura electrónica, mecánica cuántica y molecular, y combinación de simulaciones de mecánica cuántica con modelos de homología (21). Otros de los enfoques utilizados como técnica computacional, es el cribado virtual, útil en el análisis computacional de bases de datos para la búsqueda de estructuras similares, por ejemplo, si se conoce la estructura tridimensional (3D) del receptor se sugiere un cribado basado en la estructura (acoplamiento molecular). Si solo se conocen los compuestos activos, pero no el receptor, entonces la búsqueda se hace basada en el ligando (similitud molecular). Si se conoce la estructura 3D del receptor y de los compuestos activos se pueden combinar filtros para facilitar la

búsqueda, tales como descriptores moleculares y propiedades farmacocinéticas, entre otras.(22).

Partiendo de lo anterior, el reposicionamiento de medicamentos aplicado a las estructuras quelantes, es una alternativa para la investigación en este tipo de patologías, el cual se describe como un proceso de descubrimiento de nuevos usos para los medicamentos existentes, que se ha vuelto cada vez más popular en los últimos años (23). Los métodos tradicionales de descubrimiento de fármacos implican la identificación y verificación de nuevas entidades moleculares, que es un proceso costoso y que requiere mucho tiempo. Aunque se ha invertido mucho dinero en el descubrimiento y desarrollo de fármacos en las últimas décadas, y se han realizado avances en la tecnología de la información, como en la biología, biotecnología, tecnología farmacéutica, farmacología, entre otras, el número de fármacos nuevos introducidos en las clínicas no ha aumentado significativamente (24).

Por consiguiente, se pretende revisar de manera sistemática las evidencias científicas acerca de las estrategias computacionales para el diseño de nuevos fármacos, basados en estructuras quelantes como agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, para la cual se utilizan bases de datos públicas y herramientas bioinformáticas para identificar sistemáticamente las redes de interacción fármaco-proteína diana (25). Se ofrece un enfoque innovador para el descubrimiento de medicamentos con gran potencial en el campo de la patología de interés, ya que actualmente, hay aproximadamente 50 millones de personas en todo el mundo con demencia y la tasa de éxito de los medicamentos para la EA recientemente desarrollados ha sido muy baja, alrededor del 0,4%, y ha habido cientos de fracasos en los ensayos clínicos (26). De todos los medicamentos potenciales desarrollados para el tratamiento de la EA, sólo medicamentos como los inhibidores de colinesterasa y la memantina han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para aliviar algunos de los síntomas de la enfermedad. Dado el impacto

de la EA, es importante explorar nuevas estrategias de desarrollo de fármacos para esta afección.

No existen terapias modificatorias de la enfermedad aprobadas, debido a que los tratamientos utilizados en la actualidad contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente y de quienes les cuidan, a enlentecer la progresión del deterioro cognitivo y a prevenir los trastornos conductuales asociados a qia enfermedad, pero no a curarla. En este sentido, podría ser interesante una estrategia complementaria, por lo que en el presente trabajo presentamos los detalles y la evaluación de estos tratamientos alternativos, a través de las técnicas computacionales aplicadas a las estructuras quelantes; los cuales, merecen una mayor investigación para aclarar las condiciones óptimas de tratamiento en los ensayos clínicos de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

2. METODOLOGÍA

2.1. Fuentes de consulta y selección inicial del material bibliográfico

Con la finalidad de cumplir con los objetivos propuestos para este proyecto, se realizó una búsqueda de información relacionada, sistemática y detallada del material bibliográfico reportado sobre las estrategias computacionales llevadas a cabo para el diseño de nuevos fármacos basados en estructuras quelantes como agentes terapéuticos utilizados en la enfermedad de Alzheimer. La búsqueda de información se realizó a través de las diferentes bases de datos dispuestas en las revistas electrónicas seleccionadas (Scopus, Pubmed, SciELO, Science Direct, Springer), además del motor de búsqueda Google Scholar, utilizando para ello palabras claves relacionadas con el objetivo general como Alzheimer disease, Chelate, Drug design, Computational y Computer-aided drug design, en combinación con los operadores booleanos “AND”, “OR” , “NOT”, utilizados para conectar y definir la relación entre los términos de búsqueda.

Los diferentes términos utilizados como palabras claves fueron traducidos a los idiomas seleccionados dentro del criterio de inclusión descrito, con la finalidad de obtener resultados más directos dentro de los buscadores utilizados. Por último, las publicaciones derivadas de la búsqueda fueron organizadas en una base de datos de Excel, con la finalidad de facilitar el manejo de la información en todo el proceso metodológico propuesto para el desarrollo de este proyecto.

2.2. Criterios de inclusión

Durante el proceso de inclusión del material recopilado, las publicaciones fueron consideradas elegibles para evaluar si cumplían con los criterios mostrados en la figura 1, donde se observa el orden de aplicación de cada uno de estos, y su descripción en la **tabla 1**.

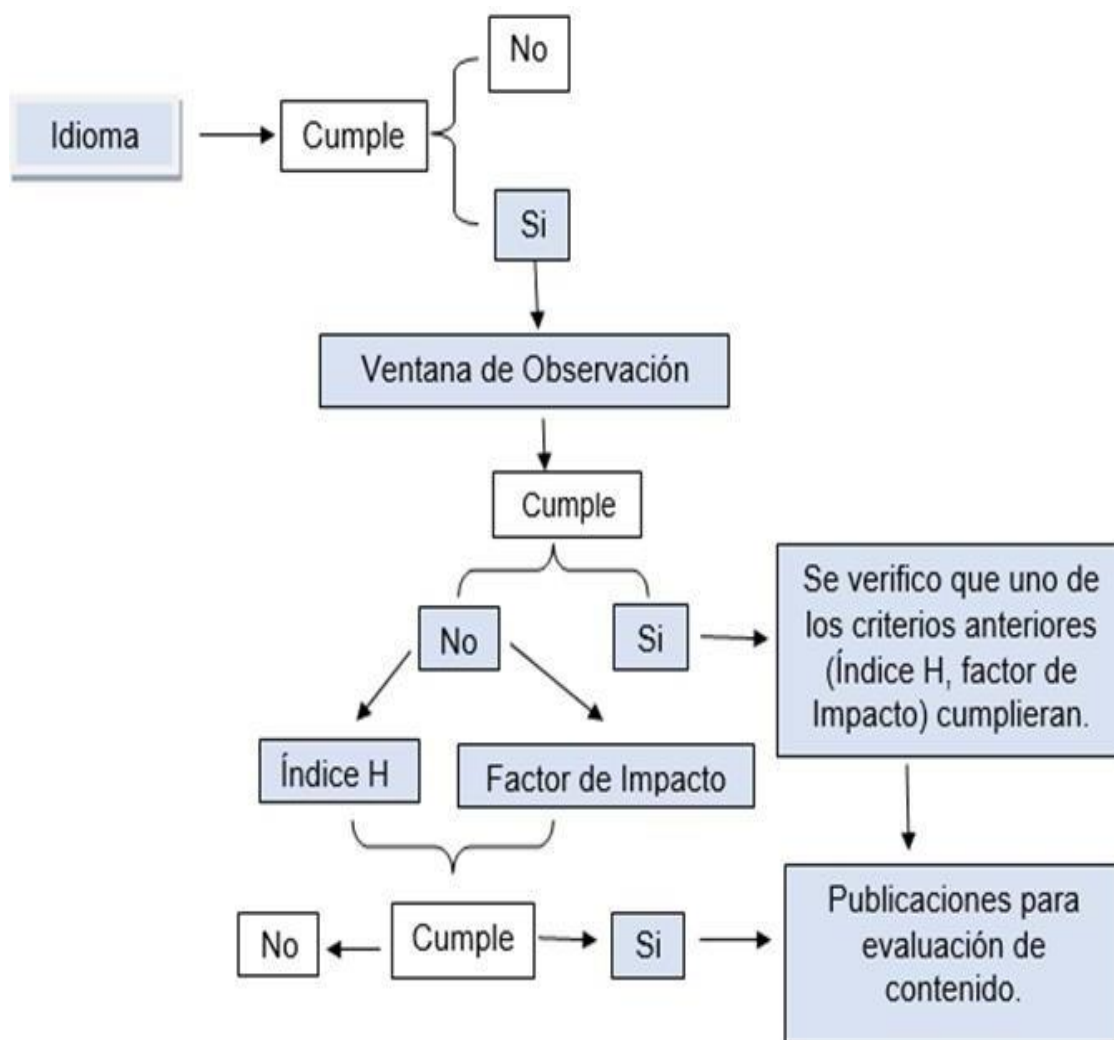


Figura 1. Aplicación de los criterios de inclusión.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Criterios de Inclusión

Criterio	Descripción
2.2.1. Idioma	La búsqueda bibliográfica se enfocó en encontrar artículos científicos publicados en inglés, ya que la mayoría de estos estudios relacionados con el tema de interés, están en este idioma además es la lengua internacional de la ciencia.
2.2.2. Ventana de observación	Fueron escogidas aquellas publicaciones realizadas en un periodo de tiempo máximo de diez años. Las publicaciones que estuvieron por fuera de este periodo de tiempo, les fue aplicado como criterio complementario de inclusión el Índice h (o de Hirsch) y factor de impacto.
2.2.3. Índice de Hirsch	<p>Este criterio fue de utilidad para seleccionar artículos que se encontraran fuera de la ventana de observación (anteriores al 2011), pero cuyo autor contaba con gran influencia en el tema de interés, utilizando el índice H del autor de correspondencia.</p> <p>Por lo tanto, en esta investigación fueron incluidos aquellos artículos científicos cuyos autores principales tuvieron un Índice h mayor o igual a diez (≥ 10).</p>
2.2.4. Factor de impacto	Se incluyeron los artículos científicos publicados en revistas internacionales con un factor de impacto (F.I) igual o mayor a dos ($F.I \geq 2.0$). Para esta investigación el F.I fue fijado gracias a la consulta realizada en el sitio web de InCites Journal Citation Reports (JCR).

Fuente: *Elaboración propia*

3. RESULTADOS INICIALES DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Un total de 254 publicaciones fueron obtenidas inicialmente como resultado de la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos seleccionadas, de las cuales se eliminaron 8 por duplicidad. De la base de datos Scielo no se encontró ningún artículo de interés de acuerdo al tema.

Aplicados los criterios de selección establecidos se logró obtener un total de 110 publicaciones, justificadas así:

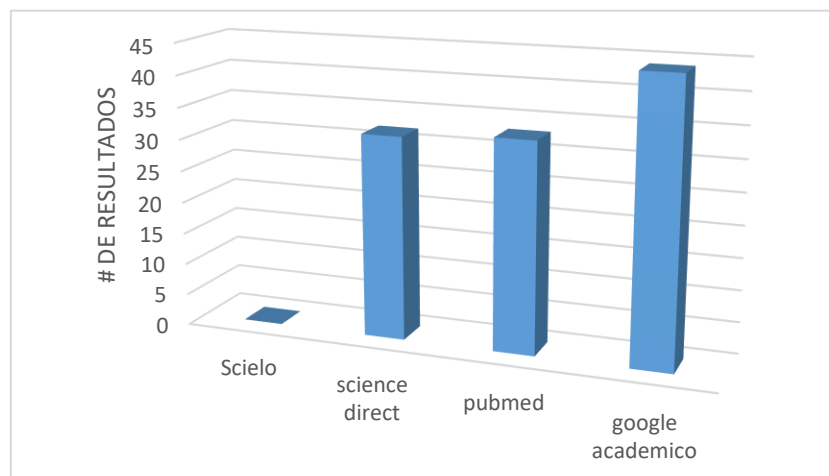
- Todas las publicaciones recopiladas se encontraron dentro del idioma propuesto como criterio selección inicial.
- Se seleccionaron 5 publicaciones fuera del tiempo de observación requerido, fueron publicadas en los años 2005 y 2010, seleccionadas por cumplir con el índice h y factor de impacto, como criterios complementarios de inclusión, sus autores principales poseen un índice h mayor a 10. En este caso destacamos al investigador Yuji Goto con un Índice h de 74.

Por último, mediante la lectura de los resúmenes de las 110 publicaciones seleccionadas para la evaluación de los objetivos, métodos, resultados y conclusiones propuestos en cada artículo; se evaluó, si estos aportan información relevante para alcanzar los objetivos propuestos en este estudio, obteniendo un total de 65 publicaciones.

3.1 Resultados de los motores de búsquedas

De los diferentes motores de búsqueda seleccionados, 3 fueron los destacados Science Direct, Google académico y pubmed, por la gran cantidad de resultados arrojados y por haber sido los que mayor número de publicaciones proporcionaron para su análisis, es decir, aquellas publicaciones que cumplieron con todos los criterios de inclusión establecidos y por poseer contenido relevante para el desarrollo de la investigación (Grafica 1). Dentro de este mismo contexto es pertinente mencionar que el buscador Scielo, no arrojó ningún resultado relevante para nuestra revisión. Estos resultados permiten asumir qué, para posteriores revisiones bibliográficas cuyo objetivo general sea la recopilación de información de avances en el campo de la computación de los quelantes en la terapia para el Alzheimer, se tome como primera opción estas bibliotecas electrónicas para la respectiva búsqueda bibliográfica, que incluyen una amplia colección de revistas científicas, en todas las áreas del conocimiento, además de garantizar un número significativo de publicaciones bibliográficamente relevantes, por ejemplo, revistas con factor de impacto destacable.

Gráfica 1. Número de resultados según el motor de búsqueda



Fuente. Elaboración propia

3.2. Resultados según el idioma

Basados en el número de publicaciones seleccionadas para el desarrollo de la presente revisión, el idioma el inglés, con 110 publicaciones, fue el idioma en el que se encontraron los artículos. Con estos resultados se puede concluir que el idioma inglés sigue siendo el idioma predilecto por los autores a la hora de publicar sus investigaciones, dado que, el inglés es considerado la lengua franca de la comunidad científica. Por ejemplo 80% de las revistas especializadas indexadas en Scopus (base de datos de investigaciones científicas) son publicadas en inglés (27).

4. SELECCIÓN Y APLICACIÓN DEL FACTOR DE IMPACTO

4.1. Selección del factor de impacto

El factor de impacto (F.I) seleccionado como criterio de inclusión fue el resultado de la consulta realizada en el sitio web InCites Journal Citation Reports sobre las revistas electrónicas relacionadas con el área de la revisión. Como resultado se alcanzó un total de 110 revistas, cuyo factor de impacto estaba entre 1.0 y 79.32 (*tabla 2*).

Tabla 2. Rango de factor de impacto de revistas según las categorías consultadas

F.I	# DE	%
A-B	REVISTAS	
0-2	2	1.80
2-4	34	30.6
4-6	37	33.3
6-8	15	13.5
8-10	4	3.6
10-12	2	1.80
12-14	0	0
14-16	3	2.70

16-19	8	2.70
19-80	9	7.20
TOTAL	110	100

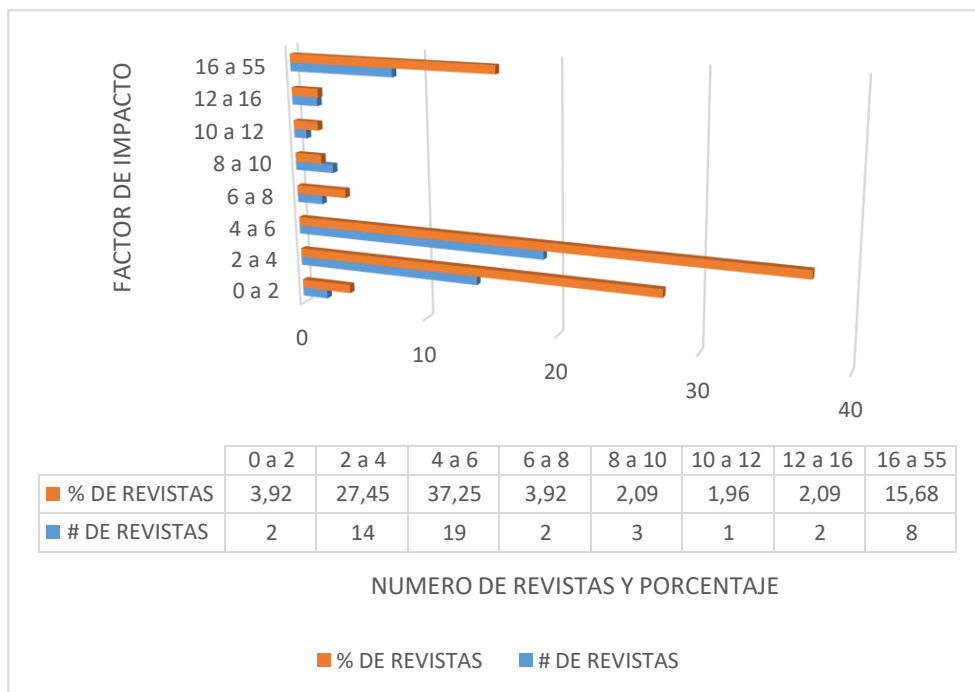
Fuente. *Elaboración propia*

Observando la **tabla 2**, el mayor número de revistas (30.6 y 33.3, respectivamente) poseen un factor de impacto de 2.0 a 6.0, representadas en un 63.9 %, se tomó la decisión de incluir para su revisión aquellas publicaciones encontradas en revistas cuyo factor de impacto fuera igual o mayor a 2.0 ($F.I \geq 2.0$), sin embargo, fue pertinente escoger revistas que estuvieran por debajo de este rango, esto para enriquecer la revisión. De acuerdo a la tabla anterior, se encontraron revistas cuyos factores de impacto estaban entre 1 y 80, escogiendo solo artículos que cumplieran con los criterios de aceptación planteados.

De acuerdo con lo anterior, para investigaciones futuras que involucren la revisión de artículos científicos que estén, familiarizadas con las estrategias computacionales para el diseño de nuevos fármacos basados en estructuras quelantes como agentes terapéuticos para la enfermedad del Alzheimer, se recomienda se tome como base de selección publicaciones cuyas revistas cuenten con un $F.I \geq 2.0$ garantizando que toda la información consignada en dichas publicaciones, es el resultado de investigaciones que cuentan con el respaldo de revistas de gran visibilidad científica a nivel internacional.

4.2. APLICACIÓN DEL FACTOR DE IMPACTO. Como resultado de la recopilación y organización de la información, se logró establecer que las publicaciones encontradas provienen de 51 revistas diferentes, cuyo factor de impacto está comprendido en un rango de 0 a 55 (gráfica 3).

Gráfica 3. Número de revistas según su factor de impacto



Fuente. Elaboración propia

De acuerdo a esto, 49 de las revistas halladas cumplen con el factor de impacto propuesto para esta revisión, es decir, 90.44% de las revistas cuentan con un excelente criterio bibliométrico, teniendo en cuenta las necesidades establecidas para esta investigación.

Gran parte de las revistas utilizadas para el desarrollo de esta revisión, aquellas que proporcionan el mayor número de publicaciones que cumplieron con todos los criterios de inclusión establecidos, se encuentran ubicados dentro del 37% del total de las revistas, cuyo factor de impacto se encuentra en un rango de 3.0 a 6.0. De

las 19 revistas de este grupo 3 fueron las más destacadas, debido a que, a través de ellas se logró alcanzar un número importante de publicaciones para su análisis (tabla 3).

Tabla 3. Revista con mayor número de resultados incluidos

REVISTAS	NO. DE PUBLICACIONES	FACTOR DE IMPACTO
European journal of medicinal chemistry	4	6.515
Current medicinal chemistry	3	4.53
Journal of elements in medicine and biology	3	3.75

Fuente. Elaboración propia

5. CAPÍTULO I

ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurodegenerativos, irreversibles e incapacitantes y se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de la memoria. Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando lo que provoca una gran carga socioeconómica. También, es uno de los factores principales de dependencia, discapacidad y mortalidad (11,12).

5.1. Antecedentes y epidemiología

A pesar de que las tasas de demencia seguirán en aumento a medida que la población envejece, un estudio indicó que la prevalencia de la demencia en realidad disminuyó entre 2000 y 2012. En su análisis epidemiológico, esta investigación informó con pruebas convincentes de que la prevalencia de la demencia se redujo aproximadamente un 2,8 % (11,6 % a 8,8 %) en poco más de una década ($p < 0,001$), esta disminución se debe al aumento de aproximadamente un año en los niveles de educación entre las cohortes (13).

La EA representa entre el 50 y 75% de las causas principales de demencia y se estima que su prevalencia se duplique cada 5 años a partir de los 65 años, ya que es principalmente un padecimiento de la vejez. Actualmente, hay más de 36,5 millones de personas en el mundo afectadas por demencia, y la mayoría de estos casos están relacionados con la EA. Cada año, se registran entre 5 y 7 millones de casos nuevos de DA en la población geriátrica (28).

Debido a la asociación de la EA con la edad avanzada, esta enfermedad puede llegar a convertirse en un problema intratable a nivel mundial a medida que las poblaciones aumenten. Datos estadísticos proyectan que para el 2030, habrá 80

millones de personas diagnosticadas con demencia, aproximadamente, e incluso se prevé el aumento a 152 millones para el año 2050 (13).

5.2. Tipos de enfermedad de Alzheimer

La EA se puede clasificar en familiar y esporádica, que representan menos del 5% y más del 95% de los casos de EA, respectivamente.

5.2.1 EA familiar o de inicio temprano: enfermedad que aparece generalmente antes de los 65 años y las causas que la producen son exclusivamente genéticas. A pesar de que esta se presenta con una progresión más agresiva, son pocos los estudios realizados en comparación con la EA esporádica (29).

5.2.2. EA esporádica o de inicio tardío: enfermedad que afecta principalmente a personas mayores de 65 años y es causado tanto por factores genéticos (alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E) como factores ambientales, por ejemplo, edad avanzada, sexo, estilo de vida, antecedentes patológicos y familiares) (30).

5.3. Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer

Estudios observacionales han identificado varios factores de riesgos modificables y no modificables para la EA. El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos ha destacado que la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, obesidad, bajos niveles de colesterol HDL, inactividad mental, inactividad física, mal alimentación, tabaquismo y depresión son los factores de riesgos modificables que están directamente relacionados con la EA y conllevan a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Se ha indicado que la diabetes y la presión arterial podría aumentar en mayor proporción el riesgo, debido a que afecta directamente la acumulación del péptido beta amiloide ($A\beta$) en el cerebro. Por un lado, la hiperinsulinemia interrumpe la eliminación de $A\beta$ del cerebro al competir por la enzima que degrada la insulina (31). Por otro lado, el aumento de presión arterial disminuye la integridad vascular de la barrera hematoencefálica y provoca la

extravasación de proteínas en el tejido cerebral que conlleva a daño celular, apoptosis y aumento de A β (32).

La edad avanzada (mayor de 65 años) es el factor de riesgo no modificable más fuerte para la EA esporádica, seguido del alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E (APOE ϵ 4) y el sexo femenino, específicamente aquellas mujeres mayores de 80 años y que presenten una carga alta de tau, a pesar de tener una carga de beta amiloide similar (29).

5.4. Síntomas y signos de la enfermedad de Alzheimer

Se caracteriza por presentar distintos síntomas tales como pérdida de memoria, deterioro de las capacidades cognitivas, comportamiento atípico y alteraciones psiquiátricas (14). Tiempo antes de ser diagnosticada, la enfermedad presenta algunos signos, en una fase temprana, el paciente puede presentar pérdida de memoria a corto plazo, a medida que avanza el curso de la enfermedad, se pueden presentar síntomas como cambios de humor, deterioro del habla, episodios de ira, confusión, pérdida de memoria a largo plazo. Progresivamente el paciente presenta la pérdida gradual de las funciones corporales, hasta su muerte. Estos sucesos junto con una disminución en el tamaño de las regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria a causa de la degeneración sináptica y muerte de neuronas (15).

5.5. Fisiopatología

A diferencia de las formas autosómicas dominantes de inicio temprano de la EA, que están directamente relacionadas con anomalías de la beta amiloide, la cascada de eventos fisiopatológicos que conducen a la EA de inicio tardío aún no se comprende por completo, a pesar de la observación de los síntomas físicos y cognitivos de la enfermedad. Debido a esto, estudios indican que es poco lo que se conoce sobre su etiología y desarrollo patológico (33).

Aun así, se ha determinado que las características patológicas principales de esta enfermedad son la acumulación de varias proteínas anormales, como el péptido beta amiloide ($A\beta$) en placas y tau hiperfosforilado en ovillos neurofibrilares, provocando una pérdida masiva de sinapsis, dendritas y, por último, neuronas (28,32). Además, este padecimiento se caracteriza por provocar neuroinflamación, homeostasis alterada de metales (cobre, hierro y zinc), comportamiento anormal de la acetilcolinesterasa (AChE), estrés oxidativo provocado por metales y otras patologías (14).

Existen diferentes hipótesis responsables del padecimiento de la EA, destacando: la colinérgica, la beta amiloide ($A\beta$) y la alteración de la homeostasia de los metales.

5.5.1. Hipótesis colinérgica: las sinapsis colinérgicas son ubicadas en el sistema nervioso central humano, su alta densidad en el tálamo, el cuerpo estriado, el sistema límbico y la neocorteza sugiere que la transmisión colinérgica probablemente es de gran importancia para la memoria, aprendizaje y atención. Por tanto, investigaciones refieren que el sistema colinérgico ocupa un papel fundamental en la cognición normal y el deterioro cognitivo relacionado con la edad, incluido la demencia como la EA (34).

La hipótesis colinérgica de la EA se debe a una disminución progresiva de la innervación colinérgica límbica y neocortical (descenso de los niveles de acetilcolina), debido a una reducción de la enzima acetilcolintransferasa (AChT). Esta enzima es la encargada de sintetizar el neurotransmisor acetilcolina (ACh) a partir de acetyl-CoA y colina. Se cree que la degeneración neurofibrilar en el prosencéfalo basal es la causa principal de la disfunción y muerte de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo, provocando una denervación colinérgica pre sináptica generalizada. Por lo tanto, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) permiten la disponibilidad de ACh de en las sinapsis del cerebro. Esta terapia farmacológica ha demostrado gran utilidad clínica en el tratamiento de la demencia por EA (18,34).

5.5.2. Hipótesis beta amiloide (A β): esta hipótesis describe los eventos que conducen a la formación de placas en cerebros con EA por sobreproducción de la isoforma **A β -42** que es propensa a la agregación en comparación con la isoforma **A β -40**. La acumulación de A β -42 empieza cuando hay un desequilibrio entre la producción y el procesamiento de la proteína **A β** (A β PP), enzima que sintetiza a los péptidos A β . También, hay aumento de **A β -42** cuando ocurre degradación deteriorada por neprilisina o enzimas degradantes de insulina, o eliminación reducida a través de la barrera hematoencefálica (BBB) a través de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) y receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) que se encuentra en las células epiteliales (35).

Estos desequilibrios dan lugar a la acumulación de **A β -42** (oligómeros de bajo peso molecular), seguido de la formación de placas insolubles que se depositan en todo el cerebro. Por consiguiente, se genera excitotoxicidad que incluye una respuesta inflamatoria, la cual consiste en la activación microglial y astrocítica, lesión neuronal/sináptica progresiva, alteración de la homeostasis iónica neuronal, lesión oxidativa, e hiperfosforilación y agregaciones aberrantes de la proteína tau, finalmente, causando una atrofia cerebral generalizada (36,37).

5.5.3 Hipótesis de alteración de la homeostasia de los metales: los biometales como el zinc, cobre y hierro tienen funciones esenciales en la fisiología normal y están implicados en la patogenia de la EA. Por lo tanto, su desregulación nutricional (o genética) conlleva a la neurotoxicidad y daño neurológico.

En primer lugar, el zinc es esencial para la función cerebral y participa en las reacciones catalíticas y estabilizadoras de las proteínas. Este ion se concentra en la materia gris del cerebro, entre el 20 y 30 % del zinc cerebral

se encuentra en vesículas glutamatérgicas. El alto flujo de zinc en la sinapsis contribuye a la plasticidad sináptica, y la potenciación a largo plazo en la región CA3 del hipocampo por el zinc en objetivos presinápticos y postsinápticos. Por tanto, el recambio de zinc sináptico es muy energético y se fatiga con la edad, lo que contribuye al deterioro cognitivo en la EA. La homeostasia del Zinc está regulada principalmente por la familia SLC39 (proteínas similares a transportadoras reguladas por hierro reguladas por transportadores de zinc, ZIP) y la familia SLC30 (transportadores de zinc, ZnTs). Además, en condiciones fisiológicas in vitro el zinc puede inducir la agregación de los péptidos β -amiloides en depósitos resistentes a la proteasa. También, se ha visto que su concentración aumenta en las placas y en los espacios interneuronales en los pacientes con Alzheimer con respecto a los sanos (38).

En segundo lugar, se informa que las concentraciones de cobre en pacientes afectados por la EA son altas en comparación con pacientes sanos. Existe evidencia de que el cobre se concentra con otros metales en las placas amiloides, pero es deficiente en las células del tejido cerebral con EA, ya que queda atrapado en las placas extracelulares. La deficiencia de cobre intracelular promueve la producción de **A β** , mientras que la acumulación de Cu^{2+} extracelular promueve la precipitación de **A β** (en condiciones ácidas) y la modificación y el entrecruzamiento oxidativo. Por lo tanto, es probable que ni la quelación de cobre ni la suplementación con cobre tengan beneficios sin oposición, y el agente ideal teórico movilizaría el Cu^{2+} extracelular para que sea devuelto a la célula (18,38).

En tercer lugar, el hierro participa en actividades cerebrales esenciales, como la síntesis de neurotransmisores, la mielinización y la función mitocondrial (39). Al igual que los otros iones, las altas concentraciones de hierro impulsa la formación de placas seniles y ovillos. En sistemas libres de células, el

hierro promueve la agregación de **A β** , promoviendo la toxicidad neuronal, pero lo más probable es que la toxicidad se deba a la química de Fenton (40).

Finalmente, se estima que la homeostasis y la separación incorrecta de los iones metálicos son determinantes en el avance de la EA (33). Iones metálicos: cobre, hierro y zinc principalmente, están incluidos en procesos asociados a la etiología de la enfermedad (15). La asociación del Fe (II/III) y el Cu (I/II) redox, junto a las especies β -amiloide se someten a la química del Fenton, que ocasiona el desarrollo a especies reactivas de oxígeno (ROS) como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Estas ROS pueden desencadenar la neurodegeneración debido al daño oxidativo a las moléculas biológicas (33).

6. CAPÍTULO II

IONES METÁLICOS EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En los sistemas biológicos, los metales se dividen en dos grandes categorías: los metales toxicológicos y los metales bioquímicamente funcionales. El último grupo, también conocido como biometales, es importante para esta revisión. Los investigadores de neurociencia prestaron poca atención a la actividad precisa de los biometales antes de la década de 1990; sin embargo, los metales están recibiendo actualmente una mayor atención debido a la creciente evidencia de que las reacciones metaloquímicas representan el denominador común subyacente a una variedad de trastornos neurológicos que incluyen la EA (41,42).

Comprender las complejas estructuras, funciones e interacciones de los iones metálicos con los diversos componentes intracelulares y extracelulares del sistema nervioso central, en condiciones normales y durante la neurodegeneración, es fundamental para el desarrollo de nuevos agentes quelantes terapéuticos que puedan mejorar la cognición y reducir el estrés oxidativo en la enfermedad neurodegenerativa; muchos estudios han demostrado que los biometales más importantes, es decir, cobre, zinc y tanto el hierro como el aluminio no fisiológico están implicados y son críticos para la patogenia de varios trastornos neurodegenerativos como la EA, sugiriendo en este, que tienen dos roles distintos en la fisiopatología de la EA: agregación del **péptido Amiloide-b (A β)**, y producción de especies reactivas de oxígeno inducida por Ab, ya desde finales de los años 90 se ha encontrado la presencia de los iones Cu²⁺, Zn²⁺ y Fe²⁺ en las placas seniles debido a su unión a los péptidos **A β** (43). Los estudios han informado sobre el uso de agentes quelantes de iones metálicos para modular la neurodegeneración inducida por metales (44). Por lo tanto, la evaluación de las interacciones de alta afinidad entre los iones metálicos y las proteínas neuronales es vital para la identificación de nuevas terapias.

Birgit Strodel et al. Resumieron la comprensión actual de las interacciones de los metales de transición con el péptido **Aβ** obtenido a partir de estudios de química computacional. También enfatizaron la visión actual de la química de coordinación entre los iones de metales de transición y el amiloide-b, concluyendo que los metales de transición pueden coordinarse de manera heterogénea con varios ligandos debido a la naturaleza altamente dinámica y desordenada de péptido **Aβ** y el entorno in vivo también puede afectar estas químicas de coordinación. Para cada posible escenario de coordinación, los estudios de química computacional proporcionaron información sobre el mecanismo, las propiedades estructurales y termodinámicas. Esta información representa una base importante para futuros estudios de diseño de fármacos y quelantes de iones metálicos destinados a combatir la enfermedad de Alzheimer (45).

6.1. Cobre: Es un metal de transición redox activo que se libera postsinápticamente, la implicación de Cu en la EA se ve reforzada por el hallazgo, que mejora la agregación de péptidos Aβ al aumentar la escisión de APP. Además, el Cu estimula la hiperfosforilación de Tau mediante la activación del complejo quinasa dependiente de ciclina p25 (CKD5/p25) y la quinasa GSK3β. Se ha encontrado una concentración extracelular mayor en los pacientes con Alzheimer con respecto a los que no, y eso podría deberse a que está unido a los péptidos péptido **Aβ** (46).

La investigación de Cheignon et al (47) destaca el vínculo existente entre el estrés oxidativo y la EA, y las consecuencias para el péptido **Aβ** y las moléculas circundantes en términos de daño oxidativo. Además, se discute la implicación de los iones metálicos en la EA, su interacción con el péptido **Aβ** y las propiedades redox que conducen a la producción de ROS, junto con la oxidación in vitro e in vivo del péptido **Aβ**, a nivel molecular.

La investigación de Emma Crnich et al. demostró que las ROS se producen en presencia de Aβ y cobre en solución al monitorear H₂O₂ utilizando un ensayo basado en fluorescencia, que aumentó cuando **Cu²⁺** interactuó con **Aβ**. Además, mostraron una producción reducida de ROS, sin exacerbar la agregación de **Aβ** y, en algunos casos, aliviarla, al agregar ligandos quelantes de cobre a la solución. Usando

voltamperometría cíclica, investigaron cómo estos diferentes ligandos influyeron en el comportamiento electroquímico del cobre en solución, lo que reveló información importante sobre los mecanismos de producción de ROS (48).

Aunque los péptidos de péptido **Aβ** se auto agregan espontáneamente, se puede ver claramente a partir de experimentos in vitro que el **Cu²⁺** afecta el comportamiento de agregación de péptido **Aβ**. La agregación de **Aβ** inducida por Cu sigue siendo controvertida, ya que se ha informado de aceleración e inhibición, que obviamente dependen de las condiciones experimentales, como el pH, la sal y la concentración de metales (49). Para acelerar la comprensión en esta área y contribuir al desarrollo terapéutico, se han realizado esfuerzos recientes para diseñar reactivos químicos adecuados que puedan dirigirse a los iones metálicos asociados con **Aβ** utilizando un diseño racional basado en la estructura que combina dos funciones (quelación de metales e interacción **Aβ**) en el mismo molécula (33).

6.2. Zinc: Un elemento esencial, no redox, activo, es uno de los iones metálicos divalentes más abundantes que desempeñan un papel definido en neuroquímica, siendo crucial la agregación **Ab**, junto con su eficacia en la acumulación de agregados resistentes a la proteasa, siendo la primera la contribución más establecida que el zinc puede tener en el patogénesis (50). El zinc es fundamental en el procesamiento enzimático no amiloidogénico de la proteína precursora amiloide (APP) y en la degradación enzimática del péptido **Aβ**. Por lo tanto, la dishomeostasis de zinc puede tener un papel fundamental que desempeñar en la patogenia de la EA, y la quelación del zinc es un enfoque terapéutico potencial (51). La evidencia experimental ha postulado que la eliminación del ion Zn sináptico puede anular la formación de placas seniles, la eliminación de compuestos que desencadenan la dishomeostasis del ion Zn puede reducir la agregación. Además, los estudios han demostrado que el Zn puede inhibir la actividad de escisión de la α -secretasa de la APP, lo que provoca un mayor procesamiento de las β - y γ -secretasas y una mayor producción de placas de **Aβ** extracelular (42).

El Zn se une a **péptido Aβ** en un complejo Zn-Aβ monomérico y estequiométrico, que se encuentra transitoriamente antes de la agregación; los reguladores primarios

de la homeostasis del Zn en el cerebro incluyen un huésped de proteínas importadoras de Zn (ZIP), transportadores de Zn (ZnT) y almacenamiento en búfer proteínas como las metalotioneínas (MT) que se unen al Zn citosólico (52).

Recientemente se ha propuesto un nuevo modelo de encuadernación, basado en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopia de absorción de rayos X (XAS) de Zn coordinación con péptidos acetilados mutados y N-terminales. **Zn(II)** estaría vinculado por anillos de imidazol de His6 y los residuos His13 o His14, el grupo carboxilato de Glu11 y el grupo carboxilato de Asp1, Glu3 o Asp7. La afinidad de **Zn(II)** por A β ha sido investigada por calorimetría isotérmica (ITC) y estudios de competencia, que conducen a una constante de afinidad en los 10, M⁻¹ rango, que permitiría la interacción Zn-A β in vivo (47).

6.3. Hierro: El hierro (Fe) es el metal de transición más abundante en el cuerpo y el cerebro y este también se altera en varias enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. El Fe es necesario en muchas funciones metabólicas o procesos en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo fosforilación oxidativa, síntesis de mielina, neurotrans-producción de mitter, metabolismo del óxido nítrico y oxígeno de transporte. Desempeña un papel importante en la transferencia de electrones y es cofactor de una gran cantidad de enzimas (53).

El aumento de la concentración de Fe se encuentra principalmente como un complejo con ferritina en las placas de amiloide; mientras que los niveles de ferritina aumentan en la **DA**, la transferrina disminuye. En las células de neuroblastoma, los niveles de APP aumentan con los niveles de Fe libre citosólico y disminuyen con la adición de un quelante de Fe. También se ha informado que Fe se une a los ovillos neurofibrilares debido a su carga negativa. Esta unión promueve una mayor neurotoxicidad durante la progresión de la EA (44).

La mayor parte de la atención sobre los complejos de hierro y su influencia en el proceso de la **DA** se ha centrado en los complejos de porfirina de hierro que se producen de forma natural, también se ha observado un aumento en la producción de hemo-a y hemo-b en el cerebro de pacientes con EA, mientras que hay

agotamiento del complejo IV (enzima celular que contiene hemo a) debido a la interacción del hemo libre con **A β** , varios estudios han demostrado que el hemo se une a **A β** (54).

El hierro es uno de los metales más abundantes que se encuentran en las placas seniles de pacientes post mortem con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se desconoce el modo de interacción entre los iones de hierro y el péptido β -amiloides, así como su afinidad precisa, en su investigación Arvi Rauk, et al. aplicaron una metodología computacional ab initio para calcular las energías de enlace de **Fe^{2+/3+}** con la secuencia His13-His14 de A β , así como otros ligandos importantes como His6 y Tyr10. Los resultados muestran que los complejos más estables que contienen His13-His14 y fenolato de Tyr10 son los pentacoordinados [**Fe²⁺** (O - HisHis) (PhO -) (H₂O)] + y [**Fe³⁺** (N - HisHis) (PhO -) (H₂O)] + compuestos y que la coordinación simultánea de tirosina e His13-His14 a **Fe^{2+/3+}** es termodinámicamente favorable en agua a pH fisiológico, los cálculos de los potenciales de reducción estándar indicaron que la coordinación de fenol reduce la actividad redox de los complejos hierro/A β (55).

La homeostasis celular alterada de los metales puede iniciar la neurodegeneración a través de varios mecanismos. De estos, el estrés oxidativo, inducido por la formación de radicales libres es el mejor establecido. Mayores cantidades de 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y malondialdehído que son productos de la peroxidación lipídica [82] se han encontrado presencia en placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro post mortem de pacientes con EA; asociado con la generación de radicales libres a través de la reacción de Fenton, lo que lleva a la formación de radicales hidroxilos altamente reactivos. Debe mencionarse que los radicales hidroxilos no solo afectan a las moléculas celulares como los lípidos de la membrana, las proteínas y los ácidos nucleicos, sino que también parecen promover la agregación de Ab al promover la unión covalente entre los monómeros peptídicos (56).

Actualmente se investigan aproximadamente 100 compuestos dirigidos a objetivos únicos, como, inhibidores de secretasa β y γ , vacunas o anticuerpos que eliminan

A β , bloqueadores de glucógeno sintasa quinasa 3 β , potenciadores de la función mitocondrial, antioxidantes, moduladores de canales permeables al calcio tales como canales de calcio dependientes de voltaje, Receptores de N-metil-D-aspartato para glutamato, o potenciadores de la neurotransmisión colinérgica como inhibidores de acetilcolinesterasa o butirilcolinesterasa y la que es objeto de nuestro estudio quelantes de metales para inhibir la agregación de **A β** (57).

7. CAPÍTULO III

PROPIEDADES DE LOS QUELANTES COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Como se ha descrito anteriormente, uno de los supuestos que conducen a la EA es el desajuste en el estado de algunos biometales. Algunos estudios han demostrado que las placas **A β** , además de los **péptidos A β** , tienen un rastro de iones metálicos tales como **Zn²⁺**, **Cu²⁺** y **Fe²⁺** (58). Algunos de estos estudios han identificado los iones de cobre como uno de los iones metálicos más relevantes involucrados en la formación de placa, necesarios para realizar una serie de procesos; como por ejemplo el **Zn²⁺** en la sinapsis, el **Fe²⁺** en las metaloproteínas y el cobre o zinc, los cuales participan en la agregación de péptidos en la proteína beta-amiloide causando estrés oxidativo, las propiedades redox de iones metálicos tienen un papel importante en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que es un factor clave en la toxicidad de **A β** hacia las neuronas (59). En la figura 2, se observa las propiedades de los quelantes como alternativa terapéutica.



Figura 2. Representaciones esquemáticas de las propiedades y funciones de los agentes quelantes de metales.

Fuente. Adaptado de Fasae KD, et al. (41)

Este daño oxidativo tipifica la neuropatología del Alzheimer y precede al depósito de **A β** de la misma. Por lo cual, la importancia del proceso de quelación, caracterizado por la unión de los agentes quelantes a los iones metálicos, lo que da lugar a la formación de moléculas con estructura anular, denominadas "quelatos". Para que esta unión pueda ser posible es importante que el átomo o el grupo químico que vaya a realizar esta unión tengan un par de átomos libres (60). Aquí explicamos los principios de los agentes quelantes de metales y las funciones que aportan.

Los quelantes pueden ser orgánicos e inorgánicos, generalmente se suele recurrir al azufre, nitrógeno y oxígeno, que se pueden unir al metal, o ligando, de diferente forma; formando dos enlaces covalentes, un enlace covalente y uno coordinado o dos enlaces coordinados, los tres átomos antes mencionados (S, N y O) suelen participar en la unión quelante mediante una serie de grupos químicos, entre los que se encuentran: -SH, -S-S-, -NH₂, =NH-, -OH-, -OPO₃H o -C=O (61).

Los ligandos, según el número de enlaces que forman en el complejo ligando-metal, se pueden dividir en: ligandos monodentados, bidentados y multidentados; la quelación de metales implica la coordinación del metal con dos o más puntos de unión, lo que lleva a la formación de interacciones bidentadas descritas anteriormente. La estabilidad estructural de los complejos metálicos formados depende del estado de oxidación del ion metálico enlazado y los átomos de coordinación, para que esta unión pueda ser posible es importante que el átomo o el grupo químico que vaya a realizar la unión quelante tengan:

- Un par de átomos libres
- Contar con una carga iónica neta, esto para conocer el comportamiento del complejo quelante dentro del organismo

- Tener un peso molecular bajo
- Ser altamente selectivo
- Poseer propiedades que lo hagan cruzar las barreras fisiológicas y de membrana hacia compartimentos donde se concentra un ion metálico tóxico

Otro factor a tener en cuenta es el pH, en condiciones altas los metales suelen dar lugar a hidróxidos, que son insolubles, por lo que el agente quelante no puede unirse a ellos. Por el contrario, a un pH bajo son estos agentes los que son inestables (62,63).

La asociación entre un ligando y un metal obedece a la teoría ácido-base dura y blanda de Pearson, que explica que la formación de complejos estables es consecuencia de interacciones entre ácidos duros y bases duras o bases blandas y ácidos blandos. Así, como se reporta Santos et al. (41), los átomos de nitrógeno y oxígeno estarían presentes en los quelantes para iones de metales duros-blandos intermedios, incluidos **Cu (II)**, **Zn (II)** y **Fe (II)**, mientras que los átomos donantes blandos como los átomos de azufre y nitrógeno podrían ser encontrados en quelantes que consisten en iones **Cu (I)**.

El objetivo principal de la terapia de quelación es reducir los niveles intracelulares de metales esenciales tóxicos y activos redox en casos de sobrecarga de metales, como los trastornos de sobrecarga de Cu y Fe. El uso clínico y el mal uso de los quelantes de metales han sido objeto de controversia. Al aumentar la exposición o ingestión de metales, las proteínas que utilizan, almacenan y transportan metales se convierten en sitios de posible reactividad tóxica. Esto generalmente conduce a la generación de ROS y puede conducir a la muerte celular (41). Estudios basados en quelantes dirigidos a la reducción de la concentración intracelular de biometales sigue siendo un área importante para el tratamiento de toxicidad inducidas por metales.

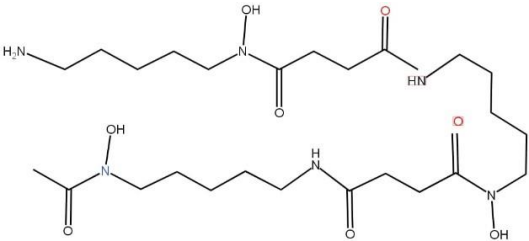
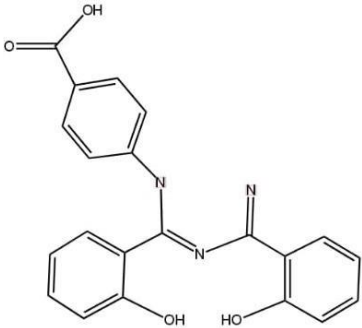
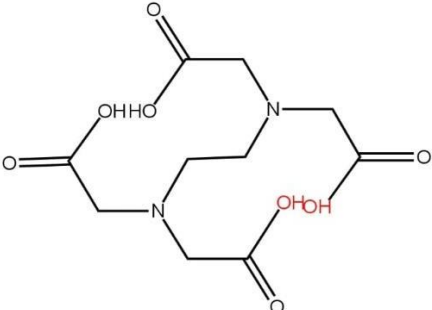
La terapia de quelación ofrece protección contra el daño oxidativo agudo y en ocasiones crónico, inhibe también la agregación de proteínas; no obstante, presentan varios efectos secundarios y resultan algunas complicaciones por el

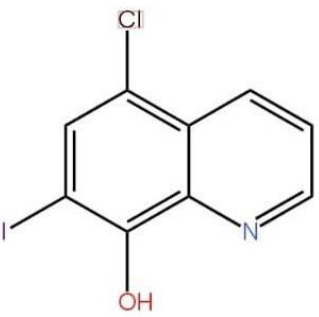
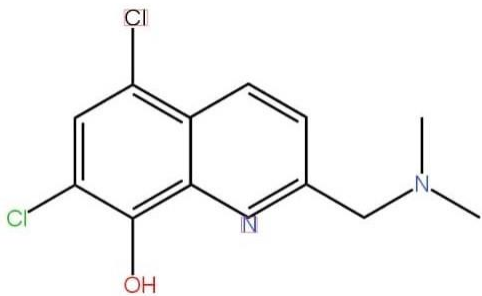
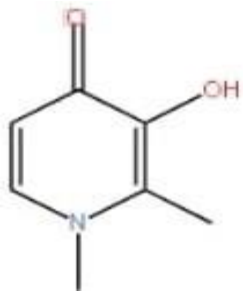
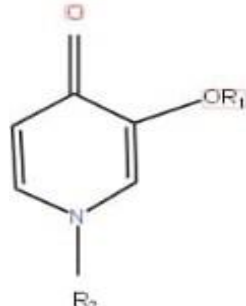
secuestro de iones metálicos sanos y funcionales, la alteración de la función de las metaloenzimas y la redistribución de otros iones en el cerebro (41).

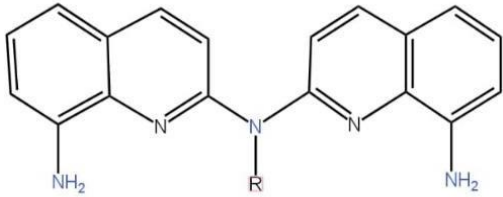
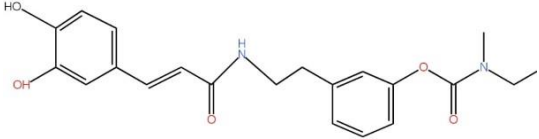
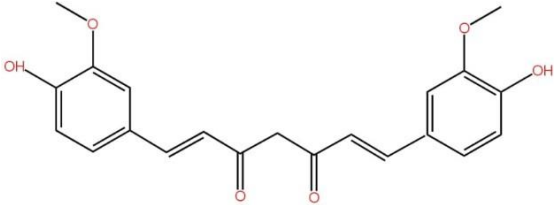
En los últimos años se ha considerado la utilización de quelantes de hierro de uso terapéutico para contrarrestar las cantidades excesivas de hierro presentes en zona específicas del cerebro que son producidas en las enfermedades degenerativas más comunes. Este quelante de hierro debe tener la capacidad de atravesar barrera hematoencefálica y membranas celulares para llegar al lugar de acumulación de hierro sin consumir el hierro que se encuentra unido a la transferrina presente en el plasma y eliminar el hierro quelable de la región de acumulación o trasladarlo a otras proteínas como las transferrina circulante (64).

En la **Tabla 4** se muestran los quelantes de metales usados clínicamente para tratar la enfermedad.

Tabla 4. Propiedades y limitaciones de los agentes quelantes

N°	AGENTE QUELANTE DE METAL	ION METAL-ICO	LIMITACIONES DE LOS QUELANTES	ESTRUCTURA	FUENTE
1	Deferoxamina (DFO)	Hierro (Fe)	Toxicidad oftálmica y auditiva		Fasae KD, et al. (41)
2	Deferasirox y deferiprona	Hierro (Fe)	Agranulocitosis y neutropenia		Fasae KD, et al. (41)
3	EDTA (CaNa ₂ EDTA)	Zn, Mg, Fe, Manganeso, Ca	Fe-EDTA Generación de ROS, Fatiga, cefalea, mucocutánea		Fasae KD, et al. (41)

4	Clioquinol	Cu	aumenta la entrada de cobre en las células, la selectividad del compuesto puede minimizar la posibilidad de desarrollar un agotamiento en los iones metálicos sistémicos		Fasae KD, et al. (41)
5	Tacrina-PBT2	Cu (II)	-		Fasae KD, et al. (41)
6	Hidroxi-4-piridinona	Cu(II), Zn(II) y Fe(III)	-		Chris orvig, et al. (79)
7	3-hidroxi-4-piridinonas	Hierro (Fe)	-		Adaptado de M Santo, et al. (78)
8	bis(8-aminoquinolina)	Cu ²⁺ con alta afinidad y son quelantes	-		Robert A, et al. (82)

		específicos del cobre con respecto al hierro y al zinc.			
9	Híbridos de rivastigmina-ácido cafeico y rivastigmina-ácido ferúlico	Cu	-		Chen Z, et al. (76)
10	Curcumina	Cu	La baja estabilidad y biodisponibilidad de la curcumina en condiciones fisiológicas		Ferrari E, et al. (70)

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV

APLICACIONES DE AGENTES QUELANTES A PARTIR DE TÉCNICAS COMPUTACIONALES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Altas acumulaciones de iones metálicos, como Cu^{2+} , Fe^{2+} y Zn^{2+} , se han observado en los afectados por EA. Algunos estudios recientes, se han centrado en las interacciones $\text{A}\beta$ /iones metálicos con el objetivo de disminuir los iones metálicos presentes en el cerebro a través de la terapia de quelación. En los últimos años se ha informado de un número cada vez mayor de compuestos como agentes multifuncionales contra la enfermedad de Alzheimer basados en la estrategia de diseño de fármacos con fragmentos activos, y muchas moléculas de fármacos candidatos potenciales se produjeron de esta manera. Por lo tanto, también es un método factible y eficaz para el desarrollo de fármacos anti-EA en el futuro (65).

De acuerdo a lo anterior en la figura 3, observamos la acción general de un agente quelante, durante la perturbación de la homeostasis del cobre en el cerebro, características clave de la enfermedad de Alzheimer.

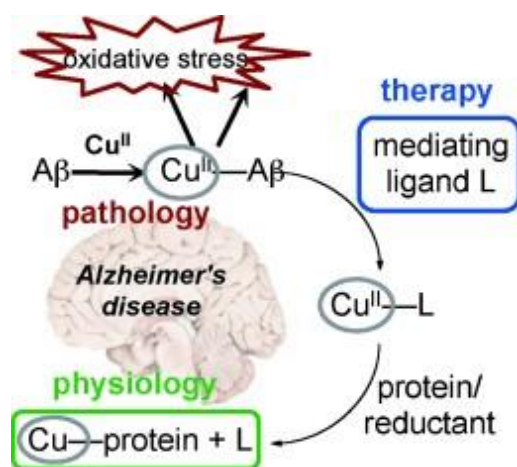


Figura 3. reguladores de la homeostasis del cobre, extrayendo Cu^{2+} de los amiloides cargados de cobre (una fuente de toxicidad) y volviendo a poner los iones de cobre en la circulación fisiológica regular, después de una activación reductora.

Fuente. Robert A, et al. (82)

Teniendo en cuenta los aspectos multifactoriales relacionados con su fisiopatología, este enfoque podría centrarse en el desarrollo de nuevos fármacos capaces de modular de forma concomitante varias dianas moleculares implicadas en la enfermedad (66). En revisiones como las de SJS Flora et al, proporcionan a los lectores una evaluación crítica de los datos disponibles para la EA, sugiriendo específicamente agentes quelantes a partir de estrategia de ligandos dirigidos a múltiples objetivos que podrían desarrollarse como fármaco; ofrecen a los investigadores diseñar una molécula multifuncional que combine especialmente la propiedad de quelación de metales en ella. Se pueden desarrollar ligandos multifuncionales incorporando actividad potencial para la inhibición de la colinesterasa, la inhibición de MAOs, inhibición de BACE 1, capaz de interacción $\text{A}\beta$, quelación de metales, logrando minimizar la generación de ROS y actividad antioxidante (67).

La inhibición de las enzimas diana, incluidas la colinesterasa, la beta-secretasa, la monoaminoxidasa y la inhibición de la agregación de amiloide- β , así como el estrés oxidativo y la quelación de metales, juegan un papel importante en la patogénesis de la EA. Mehdi Khoobi et al, resumieron aspectos relacionados con la estrategia de ligandos dirigidos a múltiples objetivos (MTDL) en la modulación de objetivos enzimáticos realizada con estructuras basadas en cromano-4-uno naturales y sintetizadas para observar su potencial en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer multifactorial (68). El andamio cromano-4-ona con red de benzo- γ -pirona es una estructura privilegiada en la síntesis orgánica y el diseño de fármacos.

De igual forma autores como Dimitra Hadjipavlou-Litina proporcionan antecedentes básicos sobre las dianas moleculares implicadas en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Además, los autores revisaron las relaciones estructura-

actividad (SAR), estructura-actividad cuantitativas 2D y 3D (QSAR), así como otros estudios de modelado computacional realizados en agentes multiobjetivo para la enfermedad de Alzheimer (69). En general, a partir de los resultados computacionales el enfoque MTDL puede ofrecer en el diseño de agentes multifuncionales dirigidos simultáneamente a más de una de las siguientes enzimas: AChE, BChE, MAO y BACE. Entre los agentes multiobjetivos estudiados, también se estudiaron computacionalmente varios híbridos. Estos grupos fueron sintetizados por la combinación de fármacos anti-Alzheimer conocidos, especialmente tacrina y donepezilo o cumarina.

La curcumina y sus derivados han atraído un gran interés en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, gracias tanto a la capacidad de obstaculizar la formación de agregados de amiloide-beta ($A\beta$) como a la capacidad de unirse al ion **Cu (II)**. Erika Ferrari et al. exploraron la capacidad de los derivados de curcumina de la serie K2T para afectar la agregación de amiloide $A\beta$ 1–40, demostrando que los curcuminoides estudiados inhiben la fibrilación de $A\beta$ 1–40 en concentraciones subestequiométricas con IC_{50} obtenidos igual a $12,5 \pm 0,9 \mu M$ (K2T21), $8,1 \pm 0,9 \mu M$ (K2T23), $7,5 \pm 0,9 \mu M$ (K2T31) valor cercano al de la curcumina ($IC_{50} = 0.19- 0,63 \mu M$; $IC_{50} 0.679 \mu M$). Además, se evaluaron las propiedades antioxidantes y la interacción con el ADN de sus complejos **Cu(II)** (70).

La tacrina, que es el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE), ha sido seleccionada como el fragmento activo ideal debido a su estructura simple, actividad clara y su superioridad en la modificación estructural, por lo tanto, podría introducirse en los esqueletos moleculares generales de los agentes **anti-AD** dirigidos a múltiples dianas, Sin embargo, por su hepatotoxicidad, este fármaco pronto se retiró del mercado farmacéutico en 1998. Debido a la buena actividad anti-AChE, **mucho bajo peso molecular** (MW: 198, más bajo que otros AChEI aprobados), atenuación potencial de la neurotoxicidad inducida por $A\beta$. y la accesibilidad sintética, la tacrina se convirtió una vez más en un tema de investigación y muchos esfuerzos se han concentrado en la síntesis de derivados de la tacrina como MTDL para el tratamiento de la DA; Jin-Ao Duan, et al.

resumieron los avances recientes (desde 2012 hasta el presente) en la modificación química de la tacrina, que podría proporcionar la referencia para el estudio adicional de nuevos derivados de tacrina dirigidos a múltiples objetivos para tratar la EA; presentando una serie de derivados de tacrina dirigidos a múltiples objetivos novedosos hasta el momento, que se clasifican por los objetivos biológicos y la estructura química, identificado nuevos candidatos a prototipos de fármacos y son el punto de partida de una nueva y revolucionaria forma de pensar en el diseño de fármacos (71).

Por otro lado, Edraki N, et al. proporcionaron una MTDL adecuada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Utilizaron bis(7)tacrina como un inhibidor eficaz de la colinesterasa y S-alilcisteína como un excelente eliminador de radicales libres y quelante de metales. En consecuencia, el enlazador heptametileno de bis(7)tacrina lo reemplazaron con la estructura de S-alilcisteína, lo que condujo a bis(7)tacrina-SAC, las propiedades antioxidantes y quelantes de la bis(7)tacrina-SAC se investigaron utilizando la teoría funcional de la densidad (DFT), este ligando no solo puede inhibir muy bien las enzimas colinesterasa, sino que también actúa como un eficiente antioxidante y eliminador de metales. Los resultados de los cálculos de mecánica cuántica, el acoplamiento molecular, la simulación MD y los cálculos de energía libre de unión corroboran que bis(7)tacrine-SAC puede actuar simultáneamente sobre algunos de los patógenos más importantes de la enfermedad de Alzheimer (72).

Tiwari, Manisha et al. diseñaron, una serie de híbridos de triazina-triazolopirimidina mediante diversas técnicas espectrales. La síntesis orgánica se basó en rutas sintéticas convergentes donde las triazinas mono y disustituidas se conectaron con triazolopirimidina usando piperazina como enlazador, sintetizaron diecisiete compuestos, los cuales algunos mostraron una mejor acetilcolinesterasa(AChE), actividad inhibitoria alentadora sobre la AChE, demostraron una buena selectividad de inhibición hacia AChE sobre BuChE. Además, estos derivados modularon eficazmente la autoagregación de A β según se investigó mediante espectroscopia de CD , ensayo de fluorescencia ThT y microscopía electrónica. Además, estos

compuestos exhibieron propiedades antioxidantes potenciales y propiedades quelantes de metales (73).

SJS Flora et al. diseñaron, sintetizaron, caracterizaron y evaluaron una serie de derivados basados en piridoxina de productos naturales multiobjetivo como agentes anti-Alzheimer. Las pruebas *in vitro* revelaron las propiedades multifuncionales de los compuestos, como la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE), el antioxidante y la quelación de metales, probaron **(derivados)** contra biometales **Fe³⁺**, **Cu²⁺**, **Zn²⁺**, **Al³⁺** que son responsables de AD, utilizando un espectrofotómetro UV dentro del rango de longitud de onda de 200 a 600 nm, todos estos biometales son responsables de las condiciones fisiopatológicas de la EA. Encontraron una marcada capacidad dentro de los compuestos para quelar **Fe³⁺**. Los compuestos **5c**, **5i** y **5q** quelaron ambos **Fe³⁺** y **Al³⁺**, **5i** quelaron la mayoría de los metales (74).

Sai-Sai Xie, et al. diseñaron y obtuvieron una serie de híbridos multifuncionales contra la enfermedad de Alzheimer mediante la conjugación de los farmacóforos de xantona y alquilbencilamina a través del enlazador alquilo. Los resultados de la actividad biológica demostraron que el compuesto **4j** (1-hidroxi-3-((6-((4-hidroxibencil) (metil)amino)hexilo) oxi)-9H-xanteno-9-uno) era el inhibidor dual de ChEs más potente y equilibrado. El análisis cinético y el estudio de acoplamiento indicaron que el compuesto **4j** era un inhibidor de tipo mixto tanto para AChE como para BuChE. Además, exhibió buenas habilidades para penetrar BBB, capturar radicales libres y quelar selectivamente con **Cu²⁺** y **Al³⁺** en una proporción molar de ligando/metal de 1:1,4 (75).

Rongbiao Pi, et al. diseñaron, sintetizaron y evaluaron una serie de híbridos de rivastigmina-ácido cafeico y rivastigmina-ácido ferúlico como agentes multifuncionales para la enfermedad de Alzheimer (EA) *in vitro*. Los nuevos compuestos ejercieron propiedades neuroprotectoras antioxidantes y buenas actividades inhibitorias de colinesterasas (ChE). Algunos de ellos también inhibieron la agregación de la proteína amiloide (A β). En particular, el compuesto 5 surgió como candidatos a fármacos prometedores dotados de potencial neuroprotector,

inhibidor de ChE, inhibidor de la autoagregación de **A β** y propiedades de quelación de cobre (76).

Xuan Luo, et al. estudiaron el potencial de varios quelantes moleculares y de óxido de grafeno para ser utilizados en futuras investigaciones sobre la EA y la terapia de quelación. Para comprender las interacciones entre los metales seleccionados (**Cu**, **Zn**, **Fe** y **Al**), el **péptido A β** y varios compuestos quelantes de metales potenciales, implementaron el método de la teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) para calcular las energías de unión de cada complejo metal-molécula. Los agentes quelantes potenciales estudiados fueron 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído isonicotinoil hidrazona (INNHQ), 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído 2-furoil hidrazona (HQFUH), quercetina y óxido de grafeno (GO). Las energías de unión calculadas revelaron que la molécula HQFUH tiene capacidad directa para quelar cobre, zinc, hierro y aluminio. Además, el complejo GO con una concentración de oxígeno del 12,5% demuestra la capacidad de quelación del aluminio. Los resultados demostraron que HQFUH y GO se pueden usar en futuras investigaciones y terapias para el desarrollo de fármacos contra la EA (77).

M Santo, et al en su revisión mostraron una clase fascinante de quelantes con aplicaciones terapéuticas, las hidroxipiridinonas (HP) son una familia de quelantes de metales N-heterocíclicos, que han sido un objetivo atractivo en el desarrollo de una variedad de nuevos fármacos, debido a su alta eficacia/especificidad quelante de metales y fácil derivatización, para ajustar las propiedades biológicas deseadas. De hecho, a lo largo de las últimas décadas, los derivados de la hidroxipiridinona, pero principalmente la 3-hidroxi-4-piridinona (3,4-HP), se han utilizado de forma intensiva en el diseño de fármacos, siguiendo un enfoque multidiana, en el que se extrafuncionaliza una unidad quelante (hibridado) para permitir la interacción con otros sitios biológicos específicos importantes, o un enfoque de polidentidad, en el que más de un resto quelante se une convenientemente a un andamio, para aumentar la eficacia quelante de metales (78). En la figura 4 se observa, la estructura general de los derivados de 3,4-HP multifuncionales.

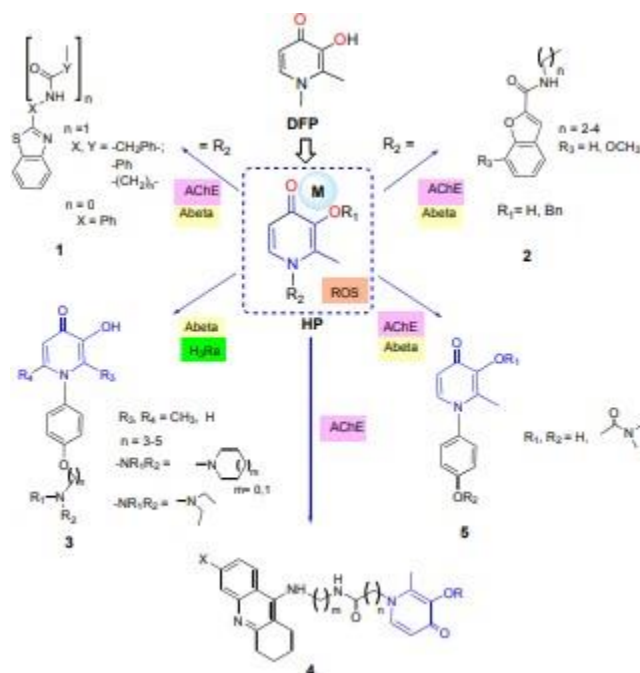


Figura 4. Fórmulas estructurales de híbridos de 3-hidroxi-4-piridinona (3,4-HP) como posibles fármacos anti-EA, con indicación esquemática de sus múltiples dianas, tales como: actividad antioxidante (ROS), anti-acetilcolinesterasa (AChE); agregación anti-amiloide beta (Abeta); Antagonismo del receptor H3 (H3Ra).

Fuente: Chaves S. et al.(78)

Chris orvig, et al. estudiaron derivados de 3-hidroxi-4-piridinona como agentes de unión de iones metálicos y amiloide, presentando el diseño y la síntesis de tres ligandos de hidroxipiridinona multifuncionales novedosos, HL₁₁, HL₁₂ y HL₁₃. Estudiaron la capacidad de estos compuestos para unir iones metálicos **Cu (II)**, **Zn (II)** y **Fe (III)**, así como su actividad antioxidante y citotoxicidad. Además, determinaron la propensión de los proligandos (compuestos antes de la quelación) a atacar la proteína amiloide. A través de estos estudios, determinaron el efecto de combinar funcionalidades de unión de amiloide y metal dentro del andamio HPO en diferentes aspectos de la patología de la EA (79).

Virapong Prachayasittikul, et al. analizaron diversas bioactividades de 8HQ y compuestos basados en 8HQ recién sintetizados junto con sus mecanismos de acción y relaciones estructura-actividad. La 8-hidroxiquinolina es una pequeña molécula plana con efecto lipolítico y capacidad quelante de metales, es el único, entre siete monohidroxiquinolinas isoméricas, capaz de formar complejos con iones metálicos divalentes a través de la quelación. Como resultado, Los derivados de 8HQ son pequeños compuestos lipofílicos que son capaces de ingresar a la barrera hematoencefálica en el sitio objetivo del cerebro, como quelante selectivo de ciertos tipos de iones metálicos, los derivados de 8HQ, como el clioquinol el cual ha llegado a la Fase II piloto de ensayos clínicos en pacientes con EA disminuyen la neurotoxicidad causada por la interacción metal-proteína y como antioxidante, los derivados de 8HQ reducen la formación de ROS y el daño oxidativo en el cerebro (80).

El clioquinol (CQ) se usó originalmente como un antimicrobiano para la disentería amebiana, es un potente quelante que contiene dos sitios donantes de electrones ubicados en el átomo de nitrógeno del anillo de quinolina y el átomo de oxígeno del fenolato, que dan lugar a su capacidad quelante, que selectivamente los iones **Cu** y **Zn**, que juegan un papel vital en la producción, agregación y acumulación de proteínas mal plegadas que finalmente conducen a la neurotoxicidad en la EA. Vidossich P, et al. estudiaron las propiedades coordinativas del clioquinol en solución acuosa, analizadas por medio de cálculos DFT estáticos basados en clusters mínimos y simulaciones explícitas de dinámica molecular *ab initio* de solventes. Los resultados de los cálculos estáticos que tienen en cuenta los efectos de los disolventes por medio de modelos continuos polarizados sugirieron que el entorno de coordinación del metal preferido es el **Zn** (CQ) 2 tetraédrico, mientras que las simulaciones de dinámica molecular *ab initio* apuntan a un penta **Zn** (CQ) 2 (H₂O) casi degenerado y hexa Zn (CQ) 2 (H₂O) 2 complejos coordinados (81).

Entre los iones metálicos activos redox no controlados, el cobre en particular, en los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), debe considerarse como el origen de un fuerte daño oxidativo. Robert A, et al. caracterizaron nuevos

quelantes de cobre específicos como fármacos potenciales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, varios ligandos de bis(8-aminoquinolina), como 1 y PA1637, son capaces de quelar con alta afinidad el Cu^{2+} y son quelantes específicos del cobre en relación con el hierro y el zinc. Capaces de extraer eficientemente Cu^{2+} de amiloide cargado con metal. Además, estos ligandos tetradentados son específicos para la quelación de Cu^{2+} en comparación con Cu^+ . En consecuencia, el ion cobre se libera fácilmente del ligando bis(8-aminoquinolina) en condiciones reductoras y puede ser atrapado de nuevo por una proteína que tenga cierta afinidad por el cobre, como las proteínas de albúmina sérica humana (HSA). Además, el cobre no se libera eficientemente de $[\text{Cu}(\text{CQ})_2]$ en condiciones reductoras. La producción catalítica de H_2O_2 por $[\text{Cu}^{2+} - \text{A}\beta_{1-28}]/\text{ascorbato}$ es inhibida in vitro por la bis(8-aminoquinolina) 1, lo que sugiere que 1 debería poder desempeñar un papel protector contra los daños oxidativos inducidos por amiloides cargados de cobre (82).

En estos eventos oxidativos, como la formación de placas amiloides y el estrés oxidativo, el potencial de reducción estándar (SRP) es una propiedad importante, especialmente relevante en la formación de especies reactivas de oxígeno, que no suele ser considerado para la selección de candidatos a fármacos en tratamientos anti-EA, es así que Ali-Torres J, et al. presentaron un protocolo computacional para la selección de ligandos multifuncionales con propiedades redox, farmacocinéticas y quelantes de metales adecuadas, utilizando un proceso de filtrado que se basa en cálculos de química cuántica y el uso de herramientas in silico. Los cálculos de SRP los realizaron utilizando el funcional de densidad M06-2X y el enfoque isodésmico. Luego, utilizaron una técnica de cribado virtual (VS) para la búsqueda de estructuras similares, permitiendo la evaluación de las propiedades quelantes, similares a las drogas y redox de los ligandos de cobre, logrando usarse de manera efectiva para obtener un conjunto de posibles candidatos a fármacos para los tratamientos de la EA con propiedades adecuadas para prevenir las reacciones redox mediadas por el ion cobre (II) (83).

8. CONCLUSION

La complejación de A β -metal (**Cu**, **Fe** y **Zn**) y la toxicidad asociada es fundamental para la hipótesis del ion metálico. La interrupción de las interacciones A β -metal utilizando quelantes de metales diseñados apropiadamente ha sido un área activa de investigación. De acuerdo a lo revisado, en los últimos años, se ha llevado a cabo una amplia investigación sobre el desarrollo de quelantes de metales que se dirigen a **Cu** ^{II} en el complejo **A β -Cu** ^{II} destacándose varios quelantes de metales con actividad prometedora, tanto en estudios in vitro como in vivo. Entre estos, los análogos de 8-hidroxiquinolina clioquinol (Clq) han llegado a ensayos clínicos.

El diseño de quelantes de metales multifuncionales ha recibido un gran interés para abordar la toxicidad multifactorial que se encuentra en la EA, en los últimos años, pero estos se encuentran en una etapa temprana, y se requieren esfuerzos más dedicados para producir candidatos a fármacos de próximas generaciones eficientes y viables para abordar la toxicidad multifacética de **A β** .

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco B. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Demencias. Enfermedad de Alzheimer. 15ª edició. Medicina Interna. Madrid, España: Elseiver; 2006.
2. Ferrer A. Intoxicación por metales. An Sist Sanit Navar. 2003;26(SUPPL. 1):141–53.
3. Jarada TN, Rokne JG, Alhadj R. A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. J Cheminform [Internet]. 2020 Dec 22;12(1):46. Available from: <https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-020-00450-7>
4. Martínez CD, Vargas CR, Arancibia SR. Estrés oxidativo y neurodegeneración. 2015;(October).
5. Maldonado O, Jiménez E, Guapillo M, Ceballos G, Méndez E. Free radicals and their role in chronic-degenerative diseases. Rev Medica la Univ Veracruzana [Internet]. 2010;10(2):32–9. Available from: <https://doi.org/10.3926%2Foms.47>
6. UNAM. Homeostasis [Internet]. 2021. Available from: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/FuncionesGenerales/Homeostasis/Homeostasis.html>
7. Flores Soto ST. Estructura y función de los receptores nicotínicos. Rev Mex Neuroci. 2005;6(4):315–26.
8. Martínez Augustin, O. Martínez de Victoria E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. Nutr Hosp [Internet]. 2016;21:01–14. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Brailowsky S. Los neurotransmisores. Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. [Internet]. Instituto latinoamericano de la

comunicación educativa; 1995. Available from:
http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_10.htm

10. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea* (Concepción) [Internet]. 2006;(494). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-04622006000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2021 Apr;397(10284):1577–90. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620322054>
12. Vasconcelos D. Enfermedad de Alzheimer. *Gac Med Mex*. 1990;126(6):523–5.
13. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017 Mar 21;57(2):317–30. Available from:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-161149>
14. Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, Jomova K, Kollar V, Rusko M, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol* [Internet]. 2019 Sep 22;93(9):2491–513. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-019-02538-y>
15. Hureau C. Coordination of redox active metal ions to the amyloid precursor protein and to amyloid- β peptides involved in Alzheimer disease. Part 1: An overview. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2012 Oct;256(19–20):2164–74. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854512000847>
16. Valls Pedret C, Molinuevo Guix JL, Rami González L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*

[Internet]. 2010;51(08):471. Available from:
<https://www.neurologia.com/articulo/2010501>

17. Óscar. LL. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Med Int* [Internet]. 2015;37:61–7. Available from:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es.
18. Sonia A, Bakhtaoui A. TRABAJO FIN DE GRADO TÍTULO :
ESTRUCTURAS QUELANTES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS
FRENTE A. 2019.
19. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2010 Dec 22;345(1–2):91–104. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s11010-010-0563-x>
20. Kenche VB, Barnham KJ. Alzheimer's disease & metals: therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011 May 18;163(2):211–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2011.01221.x>
21. Prieto-Martínez F, Medina-Franco J. Computer-aided drug design: when informatics, chemistry and art meets. *TIP Rev Espec en Ciencias Químico-Biológicas*. 2018;21(2):124–34.
22. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educ Química* [Internet]. 2017 Jan;28(1):51–8. Available from:
<http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/63892>
23. Langhans SA. Three-Dimensional in Vitro Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan 23;9. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00006/full>

24. Shim JS, Liu JO. Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2014;10(7):654–63. Available from: <http://www.ijbs.com/v10p0654.htm>
25. Napolitano F, Zhao Y, Moreira VM, Tagliaferri R, Kere J, D'Amato M, et al. Drug repositioning: a machine-learning approach through data integration. *J Cheminform* [Internet]. 2013 Dec 22;5(1):30. Available from: <https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-2946-5-30>
26. Lee SY, Song M-Y, Kim D, Park C, Park DK, Kim DG, et al. A Proteotranscriptomic-Based Computational Drug-Repositioning Method for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 29;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01653/full>
27. NIÑO-PUELLO M. El inglés y su importancia en la investigación científica: algunas reflexiones. *Rev Colomb Cienc Anim - RECIA*. 2013;5(1):243.
28. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Jan;25(1):59–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13439>
29. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021 Feb 19;21(2):4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-020-01090-y>
30. Chen X, Sun G, Tian E, Zhang M, Davtyan H, Beach TG, et al. Modeling Sporadic Alzheimer's Disease in Human Brain Organoids under Serum Exposure. *Adv Sci* [Internet]. 2021 Sep 2;8(18):2101462. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202101462>
31. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 12;9(1):71. Available from: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0297-z>

32. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 Dec 13;7(1):33. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-021-00269-y>
33. Braymer JJ, DeToma AS, Choi J-S, Ko KS, Lim MH. Recent Development of Bifunctional Small Molecules to Study Metal-Amyloid- β Species in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* [Internet]. 2011;2011:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijad/2011/623051/>
34. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 2018 Jul 1;141(7):1917–33. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/141/7/1917/5023826>
35. Solis, E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2020 Aug 18;76(4):1179–98. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-200473>
36. Garwood CJ, Ratcliffe LE, Simpson JE, Heath PR, Ince PG, Wharton SB. Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias: a supporting player with a central role. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2017 Jun;43(4):281–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12338>
37. Naseri NN, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019 Jul;705:183–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394019302563>
38. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* [Internet]. 2021 Jan;296:100105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820000952>
39. Huang XT, Liu X, Ye CY, Tao LX, Zhou H, Zhang HY. Iron-induced energy

supply deficiency and mitochondrial fragmentation in neurons. *J Neurochem* [Internet]. 2018 Dec 13;jnc.14621. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.14621>

40. Ott S, Dziadulewicz N, Crowther DC. Iron is a specific cofactor for distinct oxidation- and aggregation-dependent A β toxicity mechanisms. *Dis Model Mech* [Internet]. 2015 Jan 1; Available from:
<https://journals.biologists.com/dmm/article/doi/10.1242/dmm.019042/257044/Iron-is-a-specific-cofactor-for-distinct-oxidation>
41. Fasae KD, Abolaji AO, Faloye TR, Odunsi AY, Oyetayo BO, Enya JI, et al. Metallobiology and therapeutic chelation of biometals (copper, zinc and iron) in Alzheimer's disease: Limitations, and current and future perspectives. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2021 Sep;67:126779. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0946672X21000699>
42. Bloom GS. Amyloid- β and Tau. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014 Apr 1;71(4):505. Available from:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.5847>
43. Budimir A. Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta Pharm* [Internet]. 2011 Mar 1;61(1):1–14. Available from:
<https://content.sciendo.com/doi/10.2478/v10007-011-0006-6>
44. Savelieff MG, Lee S, Liu Y, Lim MH. Untangling Amyloid- β , Tau, and Metals in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2013 May 17;8(5):856–65. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cb400080f>
45. Strodel B, Coskuner-Weber O. Transition Metal Ion Interactions with Disordered Amyloid- β Peptides in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Insights from Computational Chemistry Studies. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019 May 28;59(5):1782–805. Available from:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.8b00983>
46. Eskici G, Axelsen PH. Copper and Oxidative Stress in the Pathogenesis of

- Alzheimer's Disease. *Biochemistry* [Internet]. 2012 Aug 14;51(32):6289–311. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi3006169>
47. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* [Internet]. 2018 Apr;14:450–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231717307267>
 48. Crnich E, Lullo R, Tabaka A, Havens MA, Kissel DS. Interactions of copper and copper chelate compounds with the amyloid beta peptide: An investigation into electrochemistry, reactive oxygen species and peptide aggregation. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2021 Sep;222:111493. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162013421001409>
 49. Raman B, Ban T, Yamaguchi K, Sakai M, Kawai T, Naiki H, et al. Metal Ion-dependent Effects of Clioquinol on the Fibril Growth of an Amyloid β Peptide. *J Biol Chem* [Internet]. 2005 Apr;280(16):16157–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002192582069295X>
 50. Robert A, Liu Y, Nguyen M, Meunier B. Regulation of Copper and Iron Homeostasis by Metal Chelators: A Possible Chemotherapy for Alzheimer's Disease. *Acc Chem Res* [Internet]. 2015 May 19;48(5):1332–9. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.5b00119>
 51. Xie Z, Wu H, Zhao J. Multifunctional roles of zinc in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* [Internet]. 2020 Sep;80:112–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X20301121>
 52. Xu L, Gao K, Bao C, Wang X. Combining conformational sampling and selection to identify the binding mode of zinc-bound amyloid peptides with bifunctional molecules. *J Comput Aided Mol Des* [Internet]. 2012 Aug 25;26(8):963–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10822-012-9588-4>
 53. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm* [Internet]. 2011 Mar 1;118(3):301–

14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-010-0470-z>
54. Gomes LMF, Bataglioli JC, Storr T. Metal complexes that bind to the amyloid- β peptide of relevance to Alzheimer's disease. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2020 Jun;412:213255. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854519307878>
55. Alí-Torres J, Rodríguez-Santiago L, Sodupe M, Rauk A. Structures and Stabilities of Fe 2+/3+ Complexes Relevant to Alzheimer's Disease: An ab Initio Study. *J Phys Chem A* [Internet]. 2011 Nov 17;115(45):12523–30. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp2026626>
56. Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2010 Jul;186(2):184–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279710002711>
57. León R, Garcia AG, Marco-Contelles J. Recent advances in the multitarget-directed ligands approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Med Res Rev* [Internet]. 2013 Jan;33(1):139–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/med.20248>
58. Novir RHGMEPASB. Tacrine-Flavonoid Quercetin Hybride as a MTDL Ligand against Alzheimer's Disease with Metal Chelating and AChE, BChE, AChE-induced A β Aggregation Inhibition Properties: A Computational Study. *Phys Chem Res*. 2019;7:561–79.
59. Alí-Torres J, Rodríguez-Santiago L, Sodupe M. Computational calculations of pKa values of imidazole in Cu(ii) complexes of biological relevance. *Phys Chem Chem Phys* [Internet]. 2011;13(17):7852. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0cp02319a>
60. Grasso G, Santoro AM, Lanza V, Sbardella D, Tundo GR, Ciaccio C, et al. The double faced role of copper in A β homeostasis: A survey on the interrelationship between metal dyshomeostasis, UPS functioning and autophagy in neurodegeneration. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2017

Sep;347:1–22. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854517301832>

61. Hayne DJ, Lim S, Donnelly PS. Metal complexes designed to bind to amyloid- β for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2014;43(19):6701–15. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CS00026A>
62. Alí-Torres J, Maréchal J-D, Rodríguez-Santiago L, Sodupe M. Three Dimensional Models of Cu 2+ -A β (1–16) Complexes from Computational Approaches. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2011 Sep 28;133(38):15008–14. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja203407v>
63. Alí-Torres J, Mirats A, Maréchal J-D, Rodríguez-Santiago L, Sodupe M. 3D Structures and Redox Potentials of Cu 2+ -A β (1–16) Complexes at Different pH: A Computational Study. *J Phys Chem B* [Internet]. 2014 May 8;118(18):4840–50. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp5019718>
64. Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Neurodegenerative diseases and therapeutic strategies using iron chelators. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2015;31:267–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.12.012>
65. Wang N, Qiu P, Cui W, Yan X, Zhang B, He S. Recent Advances in Multi-target Anti-Alzheimer Disease Compounds (2013 Up to the Present). *Curr Med Chem* [Internet]. 2019 Oct 26;26(30):5684–710. Available from: <http://www.eurekaselect.com/167988/article>
66. de Freitas Silva M, Dias KST, Gontijo VS, Ortiz CJC, Viegas Jr. C. Multi-Target Directed Drugs as a Modern Approach for Drug Design Towards Alzheimer's Disease: An Update. *Curr Med Chem* [Internet]. 2018 Sep 26;25(29):3491–525. Available from: <https://www.eurekaselect.com/158954/article>
67. Sharma A, Pachauri V, Flora SJS. Advances in Multi-Functional Ligands and

the Need for Metal-Related Pharmacology for the Management of Alzheimer Disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 15;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01247/full>

68. Jalili-Baleh L, Babaei E, Abdpour S, Nasir Abbas Bukhari S, Foroumadi A, Ramazani A, et al. A review on flavonoid-based scaffolds as multi-target-directed ligands (MTDLs) for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2018 May;152:570–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523418304082>
69. Katsamakos S, Hadjipavlou-Litina D. Computational Design of Multitarget Drugs Against Alzheimer's Disease. In 2018. p. 203–53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/7653_2018_25
70. Ferrari E, Benassi R, Saladini M, Orteca G, Gazova Z, Siposova K. In vitro study on potential pharmacological activity of curcumin analogues and their copper complexes. *Chem Biol Drug Des* [Internet]. 2017 Mar;89(3):411–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cbdd.12847>
71. Wu W-Y, Dai Y-C, Li N-G, Dong Z-X, Gu T, Shi Z-H, et al. Novel multitarget-directed tacrine derivatives as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2017 Jan 1;32(1):572–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14756366.2016.1210139>
72. Eslami M, Hashemianzadeh SM, Moghaddam KG, Khorsandi-Lagol A, Seyed Sajadi SA. Computational evidence to design an appropriate candidate for the treatment of Alzheimer's disease through replacement of the heptamethylene linker of bis(7)tacrine with S-allylcysteine. *RSC Adv* [Internet]. 2015;5(82):66840–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5RA11346F>
73. Jameel E, Meena P, Maqbool M, Kumar J, Ahmed W, Mumtazuddin S, et al. Rational design, synthesis and biological screening of triazine-triazolopyrimidine hybrids as multitarget anti-Alzheimer agents. *Eur J Med*

Chem [Internet]. 2017 Aug;136:36–51. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523417303380>

74. Sang Z, Wang K, Shi J, Liu W, Tan Z. Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone-O-carbamate derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2019;178:726–39. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.026>
75. Zhang Z, Guo J, Cheng M, Zhou W, Wan Y, Wang R, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel xanthone-alkylbenzylamine hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2021 Mar;213:113154. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523421000039>
76. Chen Z, Digiacomio M, Tu Y, Gu Q, Wang S, Yang X, et al. Discovery of novel rivastigmine-hydroxycinnamic acid hybrids as multi-targeted agents for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017 Jan;125:784–92. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523416307887>
77. Liu C, Luo X. Potential molecular and graphene oxide chelators to dissolve amyloid- β plaques in Alzheimer's disease: a density functional theory study. *J Mater Chem B* [Internet]. 2021;9(11):2736–46. Available from:
<http://xlink.rsc.org/?DOI=D0TB02985H>
78. Chaves S, Piemontese L, Hiremathad A, Santos MA. Hydroxypyridinone Derivatives: A Fascinating Class of Chelators with Therapeutic Applications - An Update. *Curr Med Chem* [Internet]. 2018 Jan 22;25(1):97–112. Available from: <https://www.eurekaselect.com/151211/article>
79. Telpoukhovskaia MA, Rodríguez-Rodríguez C, Cawthray JF, Scott LE, Page BDG, Alí-Torres J, et al. 3-Hydroxy-4-pyridinone derivatives as metal ion and amyloid binding agents. *Metallomics* [Internet]. 2014;6(2):249–62. Available from: <https://academic.oup.com/metallomics/article/6/2/249-262/6015430>

80. Prachayasittikul V, Prachayasittikul V, Prachayasittikul S, Ruchirawat S. 8-Hydroxyquinolines: a review of their metal chelating properties and medicinal applications. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2013 Oct;1157. Available from: <http://www.dovepress.com/8-hydroxyquinolines-a-review-of-their-metal-chelating-properties-and-m-peer-reviewed-article-DDDT>
81. Rodríguez-Santiago L, Alí-Torres J, Vidossich P, Sodupe M. Coordination properties of a metal chelator clioquinol to Zn²⁺ studied by static DFT and ab initio molecular dynamics. *Phys Chem Chem Phys* [Internet]. 2015;17(20):13582–9. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CP01615K>
82. Nguyen M, Robert A, Sournia-Saquet A, Vendier L, Meunier B. Characterization of New Specific Copper Chelators as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Chem - A Eur J* [Internet]. 2014 May 26;20(22):6771–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201402143>
83. Chaparro D, Flores-Gaspar A, Alí-Torres J. Computational Design of Copper Ligands with Controlled Metal Chelating, Pharmacokinetics, and Redox Properties for Alzheimer's Disease. Rao KSJ, Britton GB, Rocha Arrieta LL, Garcia-Cairasco N, Lazarowski A, Palacios A, et al., editors. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2021 Jun 22;82(s1):S179–93. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-200911>

