

TABLA DE CONTENIDOS

Página

RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	11
1. Objetivo general.....	11
2. Objetivos específicos.....	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
MARCO TEÓRICO.....	13
1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	13
1.1 Generalidades	13
1.2 Teorías que explican o tratan de explicar el origen de la enfermedad.	14
1.3 Prevalencia mundial.....	17
1.4 Fármacos actuales	18
2. MAO COMO BLANCO TERAPÉUTICO	19
2.1 Clasificación de los inhibidores de MAO (iMAOs).	21
3. ESTUDIOS Y RESULTADOS DE IMAOS EN EL CONTROL DEL ALZHEIMER	24
3.1 Rasagilina y Ladostigil.....	24
3.2 Selegilina.....	25
3.3 Resveratrol	26
3.4 Miricetina y Quercetina.....	27
3.5 Curcumina	28
4. IMAOS DE ORIGEN NATURAL	30

4.1 Extracto de semillas de <i>Cassia obtusifolia</i>	30
4.2 Extracto de hongo de liquen endógeno <i>Daldinia fissa</i>	34
4.3 Extractos de semillas de <i>Psoralea corylifolia</i>	35
4.4 Extractos del tallo de <i>Castanopsis cuspidata var. Sieboldii</i>	37
5. IMAOS DE ORIGEN SINTÉTICO	40
5.1 KDS2010.....	40
5.2 Derivados de enamidas	44
5.3 Inhibidores duales HDAC1/MAO-B.....	49
5.4 Inhibidores duales de de AChE y MAO-B a partir de derivados de piridoxina.	52
CONCLUSIONES	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Figura 1. Síntesis y transporte de acetilcolina entre los terminales nerviosos presináptico y postsináptico.....	15
Figura 2. Formación de las placas A β y de los ovillos neurofibrilares.....	17
Figura 3. Estructuras de donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina.....	18
Figura 4. Modelo de estructura tridimensional de las isoformas A y B de MAO.....	20
Tabla 1. Casificación de iMAOs.....	22
Figura 5. Estructuras de rasagilina y ladostigil.....	24
Figura 6. Estructura de TV-3326.....	25
Figura 7. Estructura de M-30.....	25
Figura 8. Estructura de selegilina.....	26
Figura 9. Estructura de resveratrol.....	27
Figura 10. Estructuras de miricetina y quercetina.....	28
Figura 11. Estructura de curcumina.....	29
Tabla 2. Resumen de acción de compuestos iMAOs para el control de EA.....	29
Tabla 3. Inhibición de MAO-A y MAO-B humana por compuestos de semillas de <i>Cassia obtusifolia</i>	32
Figura 12. Estructuras químicas de los compuestos más activos sobre MAO aislados desde <i>C. obtusifolia</i>	33
Figura 13. Estructura molecular de 5-hidroxi-2-metil-croman-4-ona (HMC).....	35
Figura 14. Estructura de seis componentes de benzopirona de semillas de <i>Psoralea corylifolia</i>	36
Tabla 4. Tabla comparativa de resultados de IC ₅₀ en el ensayo de inhibición obtenido de los extractos de semillas de <i>Psoralea corylifolia</i>	37
Figura 15. Estructura química de compuestos aislados de <i>C. cuspidata</i>	38
Figura 16. Estructura química de KDS2010.....	41
Figura 17. Estructuras químicas de los derivados de KDS.....	42
Figura 18. Ensayos de derivados de KDS y MAO-B.....	43

Figura 19.	Rutas sintéticas para producir AD1 a AD11.....	45
Tabla 5.	Inhibiciones de enzimas MAO humanas recombinantes y AChE por enamidas.....	47
Figura 20.	Las poses mejor calificadas para AD3 en los sitios de unión de MAO-A (a) y MAO-B (b).....	48
Figura 21.	Las poses mejor calificadas para AD9 en los sitios de unión de MAO-A (a) y MAO-B (b).....	48
Figura 22.	Estructuras de híbridos inhibidores duales de HDAC y MAO-B.....	49
Tabla 6.	Valores de IC ₅₀ de los compuestos seleccionados y pargilina frente a MAO-B.....	50
Figura 23.	Efecto neuroprotector del híbrido If contra la toxicidad inducida por Aβ1-42 a la concentración de 50 μM.....	51
Figura 24.	Efecto inhibitorio del híbrido If contra la generación de ROS intracelular.....	51
Figura 25.	Estructuras de los derivados sintéticos de piridoxina.....	52
Figura 26.	Modelos de acoplamiento 3D de compuestos derivados y AChE.....	53
Figura 27.	Modelos de acoplamiento 3D de compuestos derivados y MAO.....	54