



Un paso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA):

El uso de ligandos solubles en agua, en nuestro caso la fosfina PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) es capaz de “secuestrar” el cobre, presente en las placas amiloides características de la EA, en forma de  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]^+$  y disminuir la formación de ROS que son una de las causas de destrucción de las neuronas. El trabajo se ha desarrollado por el grupo de Química Organometálica Aplicada (QOA) (E. Atrian, E. Cerrada y M. Laguna) del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) en colaboración con la Dr. Christelle Hureau y el Prof. Peter Fallér, del Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse y representa una visión original y un gran avance en el posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Un paso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA):

La enfermedad del Alzheimer representa más del 50% de casos de demencia, afectando a una de cada veinte personas mayores de 65 años y se postula que podrá afectar a uno de cada 3 mayores de 85 años. Desde su descubrimiento en 1906, esta enfermedad ha ido adquiriendo mayor relevancia, conforme la esperanza de vida de la población va en aumento.

Por el momento no hay cura para el Alzheimer, y los 5 medicamentos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) - Tacrine (1993), Donepezil (1996), Rivastigmine (2000), Galantamine (2001) y Memantine (2003) -, están destinados a paliar los síntomas, con dos diferentes grupos tipos de acción: inhibidores de la enzima colinesterasa y antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA y desde la aprobación del último, se han estudiado numerosos compuestos, pero ninguno de ellos ha conseguido superar la fase III de ensayo clínico.

La patogénesis de la enfermedad es muy compleja e implica diferentes alteraciones a nivel molecular, celular y fisiológico. Dos características se observan en los cerebros de enfermos de Alzheimer: las placas amiloides extracelulares (placas  $\beta$ -amiloide o placas seniles) y los nudos neurofibrilares intracelulares.

Aunque las placas seniles son de gran importancia en el desarrollo de la enfermedad, se ha visto que los oligómeros solubles de  $\text{A}\beta$  (agregados de bajo peso molecular) podrían ser incluso más tóxicos que las placas amiloides debido a que, entre otros factores, están involucradas en la producción de especies reactivas de oxígeno

(ROS, por su siglas en inglés, Reactive Oxygen Species). No sólo las especies oligoméricas tienen importancia, sino también el papel de los iones metálicos. En estudios *in vitro*, *in cellulo* e *in vivo* se ha visto el papel de los iones metálicos en el Alzheimer, tanto por su implicación en la agregación de los péptidos A $\beta$  como por la formación de ROS. En regiones del cerebro afectadas por la enfermedad, como el hipocampo, se encuentran altas concentraciones de Zn(II), Cu(II) y Fe(II), que se denominan “piscinas metálicas”.

Si bien los iones de Zn(II) pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, interviniendo en la agregación de los péptidos, el Cu y el Fe no solo modulan la agregación sino que determinan la toxicidad de los oligómeros debido a su actividad redox. La interacción de Cu con A $\beta$  lleva a un incremento de la producción de ROS en presencia de agentes reductores (p.ej.: ascorbato).

Numerosos estudios se están centrando en la coordinación de los iones metálicos, en especial el Cu, a los péptidos A $\beta$ , y toda su implicación en el desarrollo de Alzheimer, así como el desarrollo de nuevos ligandos que sean capaces de rescatar el Cu de los agregados, estabilizando uno de los estados de oxidación para inhibir la producción de ROS, y transferirlo a las metalotioneínas encargadas de su transporte en el organismo.

Nuestro trabajo en Metallomics 2015, DOI: 10.1039/C5MT00077G es el primer trabajo en la dirección de “secuestrar” el cobre como Cobre (I) lo que hemos conseguido con la fosfina PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane), con la que hemos conseguido retirar el cobre como [Cu(PTA) $_4$ ] $^+$  y disminuir la formación de ROS, como se ha confirmado mediante estudios “*in vitro*” con la A $\beta_{16}$ .

El trabajo se ha desarrollado por el grupo de Química Organometálica Aplicada (QOA) (E. Atrian, E. Cerrada y M. Laguna) del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH) en colaboración con la Dr. Christelle Hureau y el Prof. Peter Faller, del Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse y representa una visión original y un gran avance en el posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer