

Introducción

Una de las enfermedades neurodegenerativas más destacada es la enfermedad de Alzheimer (EA). Existen diferentes tipos de biomarcadores para su diagnóstico entre los cuales destacan los de neuroimagen. Las técnicas usadas para detectar estos biomarcadores emplean sondas que se unen con afinidad a estos. Se están investigando nuevas técnicas como la Imagen Óptica de fluorescencia, en la que las sondas usadas deben emitir en la región del infrarrojo cercano (NIR) y unirse con especificidad a los agregados β -amiloides (β A). Esta revisión se centrará en analizar diferentes moléculas en investigación con la posibilidad de ser sondas NIR ideales.

Objetivos

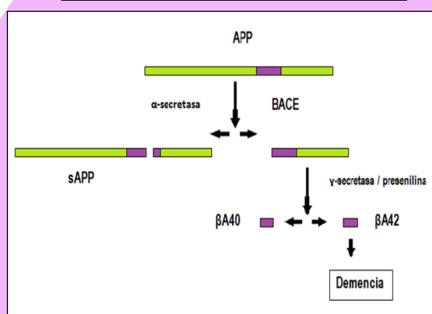
- Aprender la etiopatogenia que conduce a la formación de depósitos amiloides.
- Conocer el tratamiento farmacológico actual de la EA.
- Conocer el diagnóstico actual de la EA y nuevas técnicas en desarrollo.
- Conocer las características estructurales y espectroscópicas de las sondas NIR.
- Aprender los principios físico-químicos que rigen el diseño de sondas NIR.
- Aprender el concepto de agentes teragnósticos.

Material y Métodos

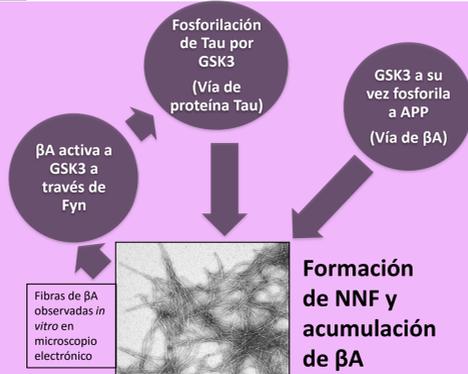
- Método de búsqueda a través de descriptores en la literatura científica en las bases de datos: Pubmed y Google Académico tales como "Biomarkers alzheimer's", "Beta amyloid plaques" y "NIR fluorescent".
- Búsqueda manual para la obtención de datos concretos de índole teórica.

Resultados y discusión

1. Etiología de la EA

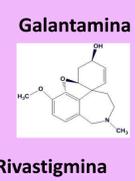
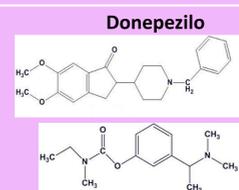


Los principales biomarcadores de la EA son la formación de β A y el incremento de proteína Tau.

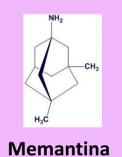


2. Tratamiento de la EA

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

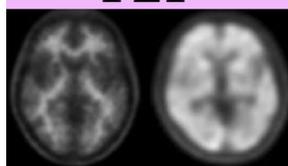


Regulador del receptor de glutamato

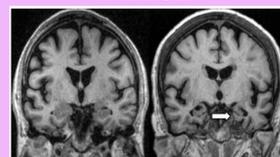


3. Diagnóstico de la EA

- PET**
- Cortos períodos de semidesintegración.
 - Resolución espacial baja.
 - Se pierde la diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca.
 - Riesgo por radiación.



MRI



- Elevado tamaño y peso del instrumento.
- Precio de la instrumentación.
- Baja sensibilidad por el β A.
- Duración del proceso.

•Sondas NIR

NIAD-4

- Tioflavina T
- Sistema aromático \rightarrow interacciones hidrofóbicas β A \rightarrow afinidad
- Atraviesan BHE
- KI = 10nM
- Técnica invasiva
- λ_{ex} = 475nm y λ_{em} = 612nm

BAP-2

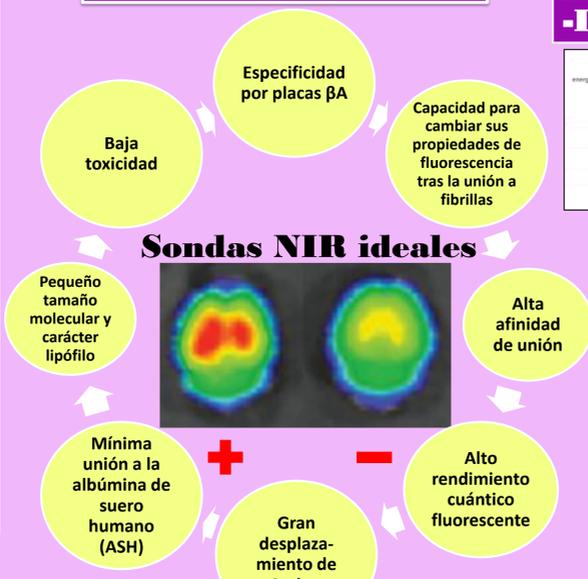
- λ_{em} = 708nm
- Atraviesan BHE
- Mejor resolución
- Buena absorción y eliminación
- Mayor afinidad β A
- Misma intensidad de señal ratones con y sin EA
- Retenida en pericráneo

A01-987

- Técnica *in vivo* no invasiva
- Monitorización progreso EA
- λ_{ex} = 650nm y λ_{em} = 670nm
- Intensidad no elevada
- Menor afinidad β A

CRANAD-58

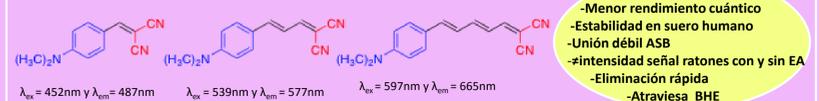
- λ_{ex} = 630nm y λ_{em} = 750nm
- Interacciones hidrofóbicas \rightarrow afinidad
- Mejora rendimiento cuántico
- No posible validar su unión



-Diseño molecular para la emisión en la región NIR

Objetivo : reducir intervalo HOMO-LUMO:
-Sistemas π : dobles enlaces conjugados y anillos aromáticos \rightarrow molécula plana
-Sistemas "push pull": influye el pH: a pH ácido más ionizado

DANIRs, en orden creciente de afinidad por el β A



- Menor toxicidad
- Menor rendimiento cuántico
- Estabilidad en suero humano
- Unión débil ASB
- Intensidad señal ratones con y sin EA
- Eliminación rápida
- Atraviesa BHE

\rightarrow Candidatas a sondas NIR ideales

-Agente teragnóstico

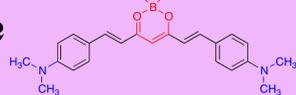


\rightarrow Punto de partida prometedor para una posible aplicación *in vivo*

Curcumina



CRANAD-2



- Citotóxica y teratogena
- Técnica invasiva
- In vitro* reduce daño oxidativo y acumulación de placas β A
- Baja penetración cerebro (< 1 cm)
- Baja resolución
- λ_{ex} = 640nm, λ_{em} = 805nm \rightarrow intervalo HOMO-LUMO menor
- In vitro*: afinidad y unión muy específica
- In vivo*: monitorización progreso EA

Conclusión

- Sondas NIR \rightarrow subsanar las limitaciones de las técnicas disponibles en el diagnóstico actual
- Capacidad de monitorizar el progreso de la EA con técnicas no invasivas
- Moléculas más eficaces \rightarrow DANIRs y estirilquinolinas
- Estirilquinolinas \rightarrow posible uso como agentes teragnósticos

Bibliografía

- 1) Staderini M, Martín MA, Bolognesi M, Menéndez JC. Imaging of β -amyloid plaques by near infrared fluorescent tracers: a new frontier for chemical neuroscience. *Chem Soc Rev* 2015; 44(7): 1807-1819.
- 2) Oset-Gasque M, Romero C. Capítulo 4: Enfermedad de Alzheimer. En: Bases Moleculares de las Enfermedades Neurodegenerativas: Estrategias Neuroprotectoras y Neuroreparadoras. Madrid: Oset-Gasque MJ (UCM); 2011. p. 49-62. ISBN 978-84-9670449-7. DL M-14637-2011.
- 3) Desco M, Vaquero JJ. Imagen molecular. Nuevas Tecnologías 2008; 68-76.
- 4) Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. Enfermedad de Alzheimer: Inmunidad y Diagnóstico. *Rev Neurol* 2010; 51: 153-64.
- 5) Moro E, Parras M. Enfermedades degenerativas y desmielinización del SNC [monografía en Internet]. Madrid: Eusalud; 2015 [acceso 3 de abril de 2016]. Disponible en: http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Enfermedades_degenerativas_y_desmielinizacion%20del_SNC
- 6) Jiménez A. Diagnóstico del Alzheimer: PET de amiloide [monografía en Internet]. Madrid: Neurología clínica: Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional; 2015 [acceso 20 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.neurologiaclinica.es/diagnostico-del-alzheimer-pet-de-amiloide/>