

Compuestos inorgánicos para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer por técnicas de imágenes

Inorganic compound for the early diagnosis of Alzheimer disease by biomedical imaging techniques

Dr. C. Armando Augusto Paneque-Quevedo¹, Dra. C. Alicia Díaz-García¹,
Dra. C. Marquiza Sablón-Carrasana^{II}; Dra. C. Chryslaine Rodríguez-Tanty^{II}
aapaneque@quimica.uh.cu

¹Departamento de Química Inorgánica, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba; ^{II}
Departamento de Neuroquímica, Centro de Neurociencias de Cuba.

Recibido: 4 de octubre de 2017

Aprobado: 30 de marzo de 2018

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por la pérdida progresiva de las funciones cognitivas y la presencia en el cerebro de placas β -amiloide. La Resonancia Magnética de Imágenes (RMI) es la técnica de imagen más utilizada en el diagnóstico de Alzheimer. La hipótesis amiloide y la metálica han abierto un importante campo de investigación en la disciplina Química Inorgánica, en la búsqueda de agentes de contrastes basados en iones metálicos paramagnéticos, de radiofármacos, teniendo en cuenta la posibilidad de marcajes de algunos iones metálicos y de complejos con iones metálicos cinéticamente inertes que inhiben la agregación de las placas β -amiloides por diversos mecanismos. En el presente trabajo se reporta la importancia del diagnóstico precoz de la EA, las técnicas de imágenes más utilizadas en su detección y los compuestos metálicos involucrados en la búsqueda de un diagnóstico precoz certero y una terapia eficaz.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, β -amiloide, agentes de contrastes, resonancia magnética de imágenes.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive loss of cognitive functions and the present of β -amyloid plaques in the cerebral cortex. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most used technique for diagnostic of AD. The amyloid and metal hypothesis have opened an important field of research in the Inorganic Chemistry discipline in the search for contracting agents (based on paramagnetic metal ions), radiopharmaceuticals taking into account the possibility of labeling of some metal ions and complexes with ionic metals which are kinetic inert that inhibit the aggregation of β -amyloid plaques by various mechanisms. In the present paper we report the importance of the early diagnosis of AD, the imaging techniques used in its detection and the metal compounds involved in the search for a safe early diagnosis and effective therapy.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid- β peptide, contrast agent, magnetic resonance imaging.

Introducción

Las técnicas de obtención de imágenes han evolucionado en las últimas décadas, hasta convertirse en una herramienta muy útil en disímiles campos como la física, la química, la biología molecular y la medicina. Desde su descubrimiento en 1895 por Wilhelm Conrad Röntgen, estas técnicas han experimentado un espectacular desarrollo en las investigaciones de aspectos tan diversos como la estructura tridimensional y dinámica de macromoléculas biológicas, el estudio de la anatomía normal y patológica en seres humanos y modelos animales, así como, en el seguimiento in vivo de rutas metabólicas y su regulación.

Las técnicas de imágenes más ampliamente utilizadas se diferencian en su fundamento físico, en términos de resolución espacial o temporal y sensibilidad, así como en la información que proporcionan. Estas se clasifican en técnicas estructurales, que aportan información anatómica de manera cualitativa, como la Tomografía Computarizada (CT), la imagenología óptica, el ultrasonido y la Resonancia Magnética de Imágenes (RMI), y las técnicas funcionales, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) [1-3].

En los últimos veinte años, las técnicas de diagnóstico por imágenes se han enfocado en detectar patologías en sus etapas tempranas de desarrollo como la enfermedad de Alzheimer. Se espera que esta enfermedad se convierta en uno de los mayores problemas de salud para los países industrializados y también para Cuba, donde la sociedad tiende a envejecer de forma alarmante [4].

En el presente trabajo se reporta la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, las técnicas de imágenes más frecuentes en la detección de esta enfermedad y las hipótesis que han promovido el surgimiento de un nuevo campo de investigación de la química inorgánica para el diagnóstico y terapia de la enfermedad de Alzheimer.

Desarrollo del tema

En el mundo intr 35,6 millones de personas viven con demencia y ese número aumentará hasta 115,4 millones en 2050. La enfermedad de Alzheimer (EA) representa el 50 - 60 % de todas las demencias. La probabilidad de desarrollar EA se duplica cada cinco años a partir de los 65 años, alcanzando el 50 % a la edad de 85 años con un costo social estimado de 604 billones de USD [5].

En Cuba las investigaciones más recientes sobre la prevalencia del Alzheimer estiman que existen alrededor de 150 000 personas con esta enfermedad u otro tipo de demencia, cifra que se elevará a 273 000 personas en el año 2030. Anualmente se añaden 28 570 casos nuevos como promedio [6].

La EA se caracteriza por una pérdida progresiva de las funciones cognitivas y la presencia en el cerebro, como características neuropatológicas, de péptidos β -amiloide (A β), placa seniles (SP) y ovillos neurofibrilares (NFT). El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza *post-mortem* a través de la evaluación de la concentración de las SP y los NFT en el cerebro. Por otra parte, hoy en día el diagnóstico clínico de la EA tiene una fiabilidad moderada. El diagnóstico precoz de la EA permitiría incrementar la eficacia de las terapias potenciales desde las primeras etapas de su progresión y disminuir hasta cinco años la aparición de los síntomas más críticos de la enfermedad [7].

Varias dianas terapéuticas han surgido de la elucidación creciente de la base molecular de EA, sin embargo, hasta la fecha, no está disponible fármaco alguno que haya demostrado modificar el curso del deterioro cognitivo.

Recientemente, se han alcanzado resultados alentadores en animales, con una nueva tecnología de ultrasonido no invasiva, llamada ultrasonido terapéutico centrado, que limpia al cerebro de placas seniles neurotóxicas. Dicha técnica, envía ondas de sonido al tejido cerebral de forma no invasiva. Con una oscilación súper rápida, estas ondas de sonido son capaces de abrir lentamente la barrera hematoencefálica y estimular la entrada de las células microgliales que ayudan a remover los cúmulos de beta-amiloides tóxicos antes de que la barrera hematoencefálica sea restaurada sin problemas [8].

Las tecnologías de imágenes han cambiado radicalmente nuestro entendimiento de la estructura y funcionamiento del cerebro vivo. La aparición de la tomografía axial computarizada (TAC) en los años 70 revolucionó el estudio del cerebro, y permitió un mayor detalle anatómico de las estructuras del sistema nervioso central (SNC) con menos riesgo que la neumoencefalografía y la angiografía. Los investigadores están explorando si el uso de imágenes del cerebro puede expandirse para tener un rol más directo en el diagnóstico de Alzheimer y detectar la enfermedad tempranamente.

La “hipótesis amiloide”, hoy aceptada por una gran parte de la comunidad científica, sugiere que las placas β -amiloides aparecen en el cerebro entre 10 y 20 años antes que

se manifiesten los primeros síntomas clínicos de la enfermedad. Los agregados de β -amiloides se cree que son una de las características más relevantes a lo largo de todo el proceso de evolución de la enfermedad [9].

Se cree que un diagnóstico certero de la enfermedad en sus estadios primarios se logre combinando los métodos de formación de imágenes *in vivo* de amiloide con los biomarcadores líquido cefalorraquídeo, al igual que con el monitoreo funcional del cerebro (metabolismo de glucosa con [^{18}F] fluorodesoxyglucose ([^{18}F] FDG) o actividad neurotransmisora [10].

Los métodos de imágenes más ampliamente utilizados en el diagnóstico de Alzheimer han sido las técnicas SPECT, PET y RMI. Una evaluación médica estándar para dicha enfermedad usualmente incluye obtener imágenes por algunas de estas técnicas para descartar otras enfermedades que pueden causar síntomas similares a la EA, pero que requieren un tratamiento diferente. Las imágenes de la estructura del cerebro pueden revelar tumores, evidencia de derrames pequeños o grandes, daño por trauma cerebral severo, o acumulación de líquido en el cerebro.

En las técnicas de PET o SPECT se administra, previamente, una pequeña cantidad de radiotrazador al organismo en estudio (diferentes enzimas, hormonas, anticuerpos, péptidos, drogas, etc., marcadas con isótopos emisores de fotones gamma o de positrones). La sonda radiactiva se distribuye en el organismo acumulándose en determinados tejidos por diferentes mecanismos. La imagen de su distribución aporta información molecular y funcional del tejido, permitiendo caracterizar las propiedades biológicas del mismo. Esto las diferencias de las modalidades de imagen por rayos x, ultrasonido y resonancia magnética, que ofrecen principalmente información estructural o anatómica.

Estas técnicas permiten la detección temprana de procesos patológicos, inclusive antes de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad, debido a que generalmente los cambios fisiológicos anteceden a los cambios anatómicos. En particular, es posible conseguir imágenes del flujo sanguíneo, consumo de oxígeno, metabolismo de glucosa y proteínas, transporte de aminoácidos, división celular, así como facilita el estudio de diferentes patologías moleculares en modelos animales de enfermedades humanas y la evaluación preclínica de numerosas terapias, constituyendo una herramienta fundamental en numerosas líneas de investigación biomédica [11].

Durante los últimos diez años, diversos radiofármacos trazadores de imágenes moleculares se han reportado para la detección de depósitos de amiloide por SPECT y PET y algunos son evaluados actualmente en ensayos clínicos.

El compuesto de Pittsburgh B(C-11PIB) fue el primero en ser descrito y el más estudiado, aunque sus cortos 20 min de vida media limita uso clínico de rutina debido a la necesidad de un ciclotrón en el sitio.

Amyvid (Florbetapir F18) es el primer y único agente de diagnóstico indicado para pruebas PET que permite identificar la densidad de la placa β -amiloide neurítica en el cerebro. El uso de Amyvid fue autorizado por la FDA en EU en el 2012.

Otros radiofármacos marcados ^{18}F para detectar presencia de β -amiloide mediante pruebas PET incluyen flutemetamol y florbetaben.

La combinación de florbetapir con el Compuesto B Pittsburgh como marcador para imágenes de PET permitió la detección de depósitos de β -amiloides en humanos y tuvo la capacidad de diferenciar una población con riesgos de desarrollar la enfermedad. Además, de su rápido aclaramiento (en el caso de que no se haya fijado al β -amiloide) cerebral [12].

El SPECT con I123-QNB se ha utilizado para evaluar in vivo los receptores colinérgicos muscarínicos en la investigación clínica de la enfermedad de Alzheimer.

Los primeros intentos por detectar presencia de depósitos de β -amiloide directamente usando imágenes por resonancia magnética y tomografía asistida por ordenador fueron desalentadores y sólo se detectaron depósitos de β -amiloide bajo ciertas condiciones favorables [13].

El desarrollo de sondas para la detección de los rasgos característicos de la EA por resonancia magnética de imágenes tuvo mucho menos éxito, principalmente debido a la menor sensibilidad de esta técnica en comparación con PET y SPECT. Sin embargo, las ventajas que proporciona RMI sobre las técnicas de formación de imágenes en base a radiofármacos sugieren que se continúe investigando en esta dirección.

En comparación con SPECT o PET, la técnica RMI no requiere la inyección de agentes radioactivos, tiene una mejor resolución (200 μm – 50 μm en los equipos de investigación y de uso clínico) y proporciona información anatómica la cual podría ser relevante para la cuantificación de los depósitos de β -amiloide y para la caracterización

precisa de las áreas de depósitos. Otra ventaja de la RMI es el menor costo, la mayor disponibilidad y la ausencia de irradiación en las pruebas diagnósticas.

Dado que ninguna técnica de imagen, proporciona de manera unitaria toda la información del sistema en estudio, se utilizan de manera sinérgica técnicas funcionales en conjunción con técnicas estructurales, registrando y fusionando imágenes adquiridas mediante diferentes modalidades (CT/PET, CT/SPECT), obteniéndose una única imagen final multimodal que aporta, simultáneamente, información morfológica y metabólica.

La RMI es una técnica que usa una radiación electromagnética no ionizante para obtener imágenes con un excelente contraste entre tejidos blandos y una elevada resolución espacial en cualquier dirección del espacio. El átomo de hidrógeno es el de uso más extendido por diferentes factores. Prácticamente la totalidad de las imágenes obtenidas en diagnóstico son imágenes de ^1H , además de que, es el núcleo más abundante en el cuerpo humano.

Dentro de las potenciales aplicaciones de la RMI, merecen un notable interés todas las encaminadas al diagnóstico, pronóstico y estudio de las diferentes neuropatologías, algunas de las cuales forman parte de las enfermedades de mayor prevalencia y trascendencia en la sociedad actual, como son los tumores intracraneales, neurodegeneraciones o encefalopatías. Además, como resultado de los avances tecnológicos, las técnicas de adquisición rápida de imagen han permitido abordar áreas que tradicionalmente se creían incompatibles con la Resonancia Magnética, como estudios dinámicos, imagen 3D de alta resolución, angiografía y estudio funcional del cerebro.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) presenta dos vertientes de estudio, por un lado la espectroscopia, quizá la más conocida en el campo de la química y la bioquímica, y por otro la imagen más extendida en la medicina y la biomedicina. Las aplicaciones bioquímicas de la RMN probablemente comenzaron en 1972 cuando por espectroscopia de carbono-13 (^{13}C RMN) se siguió el metabolismo de la glucosa, marcada con dicho isótopo, en una suspensión. En base a los resultados se concluyó que esta técnica podía ser enormemente útil en el estudio de procesos bioquímicos. Pronto la ^{31}P RMN se utilizó para determinar el pH intracelular en una suspensión de eritrocitos y posteriormente en un músculo. Casi simultáneamente se obtuvo la primera imagen de RMN.

Ambas modalidades de la RMN, recopilan datos de los cambios cerebrales que puedan arrojar luz en el inicio del Alzheimer. Por ejemplo, la pérdida de volumen, que puede producirse antes de que llegue la muerte neuronal; también la conectividad estructural, mediante la técnica de imagen de difusión de agua, que establece mapas de las conexiones cerebrales y permite observar la anatomía conectiva del cerebro de forma no invasiva. Además de los cambios en volumen y conectividad estructural, la RMI muestra eventuales lesiones de diversa índole [14, 15].

Los avances tecnológicos unidos al desarrollo de agentes de contrastes los cuales se han ido perfeccionando hasta convertirse en inteligentes han contribuido al notable desarrollo que ha experimentado la RMI en los últimos años [16].

Los agentes de contraste (AC) se utilizan para mejorar la capacidad diagnóstica por RMI. Dichos agentes están constituidos por iones paramagnéticos capaces de modificar los tiempos de relajación T1 y T2, aumentando de este modo el contraste entre los tejidos. Su utilización está autorizada desde 1988 y se emplean distintos compuestos que se clasifican según su composición, propiedades magnéticas y modo de actuar sobre la relajación T1 y T2.

De manera práctica, los AC empleados en RMI se dividen en AC basados en gadolinio (Gd) y AC basados en otros elementos, como el Mn y Fe [17 - 19].

En los AC basados en Gd, el elemento metálico siempre está en forma iónica (Gd^{3+}) y acompañado con grandes moléculas orgánicas debido a que en forma libre resulta tóxico para el organismo. Los AC basados en Gd se clasifican en cuatro categorías atendiendo a su estructura bioquímica (lineal o macrocíclica) y a su carga (iónico o no iónico). Se ha demostrado en numerosos estudios que los complejos macrocíclicos iónicos son los más estables y, por tanto, los menos propensos a liberar Gd^{3+} en el organismo, mientras que los menos estables son los lineales no iónicos [20 - 21].

Existen dos tipos de AC basados en Gd: los de órgano-específicos y los de distribución extracelular no específica. Tres AC basados en Gd considerados órgano-específicos están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento: dos de ellos empleados en estudios de patología hepatobiliar (gadobenato de dimeglumina, MultiHance® y gadoxetatode disodio, Primovist®), y uno utilizado en estudios angiográficos (gadofosveset, Vasovist®).

Están disponibles seis AC basados en Gd de distribución extracelular no específica que difieren en su composición y propiedades físico-químicas: gadobutrol (Gadovist®), gadodiamida (Omniscan®), gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gado-teridol (ProHance®) y gadoversetamida (OptiMARK®) [22].

El diseño de complejos de gadolinio recubiertos de forma que permite aumentar el acceso de agua por actividad enzimática o en presencia de iones específicos, ha aumentado en gran medida el ámbito en el diseño de medios de contraste funcionales dirigidos [23].

La utilización de los AC basados en otros elementos es menos frecuente. En los últimos años se han desarrollado agentes con efecto T2 y T2* basados en nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro. Sin embargo, la mayoría de estos compuestos no se encuentran disponibles en la actualidad por diversas razones.

Los contrastes basados en nanopartículas de óxido de hierro se agrupan por sus tamaños de partículas que condiciona su biodistribución y están registradas en el mercado bajo los nombres: Endorem®, Resovist®, Feridex®, FeridexIV®, Gastromark®, Combidex®, Sinerem® y Lumirem®

El AC de uso intravenoso basado en manganeso (mangafodipir, Teslascan®) fue autorizado en 1997 para caracterización de lesiones hepatobiliares, habiéndose retirado del mercado a petición del fabricante en 2012 [24 - 30].

En la actualidad se encuentran en diferentes fases de desarrollo nanopartículas de magnetita funcionalizadas y de óxido de hierro monocristalino (MION). Debido al pequeño tamaño de los cristales (4 - 6 nm), estas partículas tienen momentos magnéticos que no se afectan por la orientación de la red. Al colocarse en un campo magnético, estas partículas se alinean de forma que crean gradientes de campo microscópico extremadamente grandes que desplazan los protones de agua cercanos, reduciendo el tiempo de relajación en T2 (T2*). Esto produce una reducción sustancial de la señal en imágenes de gradiente-eco potenciadas en T2*. El grado de descenso de la señal causado por nanopartículas de SPIO o de óxido de hierro monocristalino puede utilizarse como medida semicuantitativa de la acumulación o concentración de partículas en una región de interés específica [31 - 32].

Se han descrito varias técnicas para marcar nanopartículas de óxido de hierro, como recubrimiento con dextrano, para facilitar la adhesión química de proteínas en la superficie y la internalización citoplásmica. El marcaje de la superficie celular puede ser un desafío en experimentos *in vivo* a largo plazo, por el rápido reconocimiento retículo endotelial y la eliminación de las células marcadas del torrente circulatorio. Se han utilizado varias estrategias de marcaje para la liberación intracelular de partículas de óxido de hierro, como unión a dendrímeros para una internalización fagocítica inespecífica, endocitosis mediada por receptores de nanopartículas a través de un receptor de transferrina genotecnológico, o la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro monocristalino dirigidas contra péptido del dominio HIV-tat para la liberación nuclear [33 - 34].

La hipótesis tradicional del autoensamblaje de los péptidos o proteínas β -amiloides no es aceptada totalmente por gran parte de la comunidad científica. De acuerdo con algunos investigadores, el problema con la hipótesis radica en que el autoensamblaje de los péptidos o proteínas β -amiloides por sí solo no es suficiente para explicar la acumulación de los péptidos en regiones específicas del cerebro en pacientes con la EA. Por tanto, es necesario considerar la participación de otros factores [35].

En las placas β -amiloides se han encontrado elevados niveles de iones metálicos tales como el Zn(II), Cu(II) y Fe(III). Por tanto, el rol de estos iones metálicos en los procesos neurodegenerativos como la EA se ha convertido en un importante tema de investigación que ha dado origen a la llamada “hipótesis metálica”, la cual considera que los iones endógenos, como el Zn(II), Fe(III) y Cu(II), inducen la agregación y contribuyen a la formación de las placas β -amiloides [36 - 38].

En particular para el cobre, se sugiere que podría estar involucrado en la formación de placas seniles a través de la hipermetilación de los péptidos β -amiloides posiblemente llevando a una disminución de los niveles de zinc, a un mayor estrés oxidativo e incluso a daño cerebral. De hecho, en un estudio reciente se encontró que la exposición a pequeñas cantidades de cobre en el agua potable (en niveles de un décimo de las normas de calidad del agua para el cobre aprobado por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos) puede aumentar el riesgo de EA. Además, se observó que el cobre provoca inflamación del tejido cerebral resultando en la rotura de la barrera hematoencefálica y la acumulación de toxinas relacionadas con el Alzheimer. Este

deterioro es uno de los factores clave que causan que la proteína β -amiloide se acumule en el cerebro y se formen las placas que son el sello del Alzheimer.

La clave a partir de la hipótesis metálica será encontrar el equilibrio justo de forma que no haya déficit de cobre, zinc y hierro intracelularmente ni exceso de estos iones libre extracelularmente. Las investigaciones ante este reto se han centrado en diseñar ligandos derivados de piridina, y en sintetizar complejos de cobre para su posterior marcaje y evaluar precozmente el grado de progresión de la enfermedad de Alzheimer [39 - 43].

El derivado bis(tiosemicarbazona) enlazado a un grupo funcional con afinidad por las placas amiloides y ligandos híbrido tiosemicarbazona-estirilpiridina han mostrado potencialidades como ligandos para radiofármacos de cobre y tecnecio en imágenes PET y SPECT, respectivamente [44].

Complejos metálicos luminiscentes de rutenio e iridio con prolongado tiempo de vida fluorescente que experimentan cambios significativos en sus espectros electrónicos al unirse a las fibrillas de β -amiloides poseen potencialidades como sondas útiles para obtener una mayor comprensión de los aspectos moleculares de la formación y agregación de las placas β -amiloides. Por ejemplo, la interacción del complejo hidrófobo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ con las placas β -amiloides resulta en un cambio dramático en la fotoluminiscencia del complejo y un prolongado tiempo de vida medio de la fluorescencia y pueden ser utilizados para diferenciar entre la unión competitiva de otras moléculas con vidas fluorescentes más cortas [45].

Un enfoque innovador sería utilizar complejos metálicos constituidos por metales cinéticamente inerte como el Pt(II), Ru(II), Ir(III) y Rh(III) para formar enlaces coordinados con el dominio de unión de los residuos de histidina de las placas β -amiloides e inhibir las uniones de las placas con metales tales como el cobre, zinc y hierro, reducir su toxicidad y minimizar los perfiles de agregación de dichas placas [46 - 50].

En el Centro de Neurociencias de Cuba se han obtenido diferentes compuestos sintéticos derivados del naftaleno, que muestran afinidad *in vitro* por las placas β -amiloides y son útiles para el diagnóstico *in vivo* de la Enfermedad de Alzheimer a través de técnicas de imágenes. Estos compuestos, llamados Amylovis; son considerados como precursores para el radiomarcaje con radionúclidos emisores de

radiaciones gamma y positrones. Dichos compuestos tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y de formar compuestos estables con los emisores de rayos gamma tales como tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc), yodo 123 o 131 (^{123}I o ^{131}I) y otros, así como emisores de positrones: flúor-18 (^{18}F), de carbono 11 (^{11}C) y el oxígeno 15 (^{15}O) y otros [51].

En la actualidad el Centro de Neurociencias de Cuba en coordinación con el Laboratorio de Bioinorgánica de la Universidad de La Habana, trabajan conjuntamente en combinar las propiedades de estos ligandos orgánicos que muestran afinidad *in vitro* por las placas β -amiloides y poseen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica con las propiedades magnéticas y posibilidad de marcaje de algunos iones inorgánicos, para sintetizar complejos o nanopartículas magnéticas para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer es un problema de salud cuyo diagnóstico y tratamiento se fundamentan en dos hipótesis las cuales no son excluyentes y han dado lugar a un nuevo campo de investigación muy importante dentro de la disciplina Química Inorgánica para el desarrollo de agentes de contrastes que, además de sus propiedades magnéticas, sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y presentar afinidad por las placas β -amiloides. También para obtener complejos metálicos que mantengan el equilibrio del hierro, zinc y cobre e inhiban las uniones de estos metales con los péptidos o proteínas precursores de la formación de las placas β -amiloides y de esta forma, reducir su toxicidad así como, minimizar los perfiles de agregación de dichas placas. Los resultados alcanzados hasta el presente son alentadores y sirven de bases en la búsqueda de un diagnóstico precoz certero y una terapia adecuada.

Referencias bibliográficas

1. DELIKATNY, E. J.; POPTANI, H. “Técnicas de RM para obtener imágenes moleculares y celulares in vivo”. *Radiol. Clin. N. Am.* 2005, **43**, 205 - 220. ISSN: 0033-8389
2. ZHANG, D.; FA, H. B.; ZHOU, J.T.; LI, S.; DIAO, X.W.; YIN, W. “The detection of β -amyloid plaques in an Alzheimer’s disease rat model with DDNP-SPIO”. *Clinical Radiology.* 2015, **70**, 74 - 80. ISSN: 0009-9260

3. GODYŃ, J.; JOŃCZYK, J., PANEK, D.; MALAWSKA, B. "[Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials](#)". *Pharmacological Reports*. 2016, **68** (1), 127-138. ISSN: 1734-1140
4. NA, H. B.; SONG, I. C.; HYEON, T. "Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents". *Adv. Mater.* 2009, **21**, 2133 - 2148. ISSN: 0935-9648
5. BORT, G. *et al.* "Gadolinium-based Contrast agents targeted to amyloid aggregates for the early diagnosis of Alzheimer's disease by MRI". *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, **87**, 843-861. ISSN: 0223-5234
6. FARIÑAS ACOSTA, L. "Los cuidados del Alzheimer". [consulta: 1 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.granma.cu/todo-salud/2015-05-31/los-cuidados-del-alzheimer/>
7. JINGTING, Z. *et al.* "Synthesis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with a DDNP-carboxyl derivative for in vitro magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease". *Materials Science and Engineering*. 2014, **37**, 348–355. ISSN: 0921-5093
8. FA, H. B. *et al.* "Synthesis and optical properties of 4-(2-([6-(1,1-dicyanoprop-1-en-2-yl)naphthalen-2-yl] (methyl)amino)ethoxy)-4-oxobutanoic acid fluorescent probe for β -amyloid". *Res Chem Intermed.* 2015, **41**, 3243–3260. ISSN: 0922-6168
9. CHENG, Y.; ZHU, B.; DENG, Y.; ZHIRONG, Z. "In Vivo Detection of Cerebral Amyloid Fibrils with Smart Dicyanomethylene-4H-Pyran-Based Fluorescence Probe". *Anal.Chem.* 2015, **87**, 4781–4787. ISSN: 0003-2700
10. JARUSZEWSKI, K. M. *et al.* "Multimodal Nanoprobes to target cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease brain". *Biomaterials*. 2014, **35**, 1967-1976. ISSN: 0142-9612
11. JASANOFF, A. "Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: An Overview". *Cancer Imaging*. 2008, **1**, 63-78. ISSN: 1470-7330
12. BAO, W.; JIA, H.; FINNEMA, S.; CAI, Z.; HUANG, Y. H. "PET Imaging for Early Detection of Alzheimer's Disease: From Pathologic to Physiologic Biomarkers PET". *Clinics*. 2017, **12** (3), 329-350. ISSN: 1980-5322

13. SALERNO, M.; PORQUERAS, D. S. D. "Alzheimer's disease: The use of contrast agents for magnetic resonance imaging to detect amyloid beta peptide inside the brain". *Coordination Chemistry Reviews*. 2016, **327-328** (15), 27-34. ISSN: 0010-8545
14. ZHANG, C. *et al.* "Dual-functional nanoparticles targeting amyloid plaques in the brains of Alzheimer's disease mice". *Biomaterials*. 2014, **35** (1), 456-465. ISSN: 0142-9612
15. MANCINI, S. *et al.* "The hunt for brain A β oligomers by peripherally circulating multi-functional nanoparticles: Potential therapeutic approach for Alzheimer disease". *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2016, **12** (1), 43-52. ISSN: 1549-9642
16. MEADE, T. J.; TAYLOR, A. K.; BULL, S. R. "New Magnetic Resonance Contrast Agents as Biochemical". *Current Opinion in Neurobiology*. 2003, **13**, 597-602. ISSN: 0959-4388
17. HAJIPOUR, M. J. *et al.* "Advances in alzheimer's diagnosis and therapy: The implications of nanotechnology". *Trends in biotechnology*. 2017, **35** (10), 937-953. ISSN: 0167-7799
18. RASTOGI, N.; TYAGI, N.; SINGH, O.; KUMAR, B. S. H.; ROY, R. "Mn(II) based T1 and T2 potential MRI contrast agent appended with tryptamine: Recognition moiety for A β -plaques". *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2017, **177**, 76-81. ISSN: 0162-0134
19. MATHARU, B.; SPENCER, N.; HOWE, F.; AUSTEN, B. "Gadolinium-complexed A β -binding contrast agents for MRI diagnosis of Alzheimer's Disease". *Neuropeptides*. 2015, **53**, 63-70. ISSN: 0143-4179
20. COURANT, T.; ROULLIN, G. V.; CADIOU, C.; CALLEWAERT, M. *et al.* "Biocompatible nanoparticles and gadolinium complexes for MRI applications". *Comptes Rendus Chimie*. 2013, **16** (6), 531-539. ISSN: 1631-0748
21. YANG, C. T.; PADMANABHAN, P.; GULYAS, B. Z. "Gadolinium(III) based nanoparticles for T1-weighted magnetic resonance imaging probes". *RSC Adv*. 2016, **6**, 60945-60966. ISSN: 2046-2069

22. TELGMANN, L.; SPERLING, M.; KARST, U. "Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: A review". *Analytica Chimica Acta*. 2013, **764**, 1-16. ISSN: 0003-2670
23. CARRASCO, S.; CALLES, C.; FERNÁNDEZ, C.; LAFUENTE, J. "Contrastes basados en gadolinio utilizados en resonancia magnética". *Radiología*. 2014, **56**, 21-28. ISSN: 0033-8338
24. WATANABE, H. *et al.* "A ⁶⁸Ga complex based on benzofuran scaffold for the detection of β -amyloid plaques". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014, **24** (20), 4834-4837. ISSN: 0960-894X
25. NA, H. B. *et al.* "Development of a T1 Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging Using MnO Nanoparticles". *Angew.Chem.Int.Ed.* 2007, **46**, 5397-5401. ISSN: 1521-3773
26. SHIN, J. *et al.* "Hollow Manganese Oxide Nanoparticles as Multifunctional Agents for Magnetic Resonance Imaging and Drug Delivery". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, **48**, 321-324. ISSN: 1521-3773
27. ZHEN, Z.; XIE, J. "Development of Manganese-Based Nanoparticles as Contrast Probes for Magnetic Resonance Imaging". *Theranostics*. 2012, **2** (1), 45-54. ISSN: 1838-7640
28. HUANG, H. *et al.* "PEGylation of MnO nanoparticles via catechol-Mn chelation to improving T1-weighted magnetic resonance imaging application". *J. Appl. Polym. Sci.* 2015, **132**, 1-8. ISSN: 1097-4628
29. NEVES, H. R.; BINI, R. A.; VARANDA, L. C. "Dextran-Coated Antiferromagnetic MnO Nanoparticles for a T1-MRI Contrast Agent with High Colloidal Stability". *Particle & Particle Systems Characterization*. 2016, **33**, 167-176. ISSN: 1521-4117
30. RASTOGI, N.; TYAGI, N.; SINGH, O.; KUMAR, B. S. H.; ROY, R. "Mn(II) based T1 and T2 potential MRI contrast agent appended with tryptamine: Recognition moiety for A β -plaques". *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2017, **177**, 76-81. ISSN: 0162-0134

31. CHENG, Y.; ZHU, B.; DENG, Y.; ZHIRONG, Z. "In Vivo Detection of Cerebral Amyloid Fibrils with Smart Dicyanomethylene-4H-Pyran-Based Fluorescence Probe". *Anal. Chem.* 2015, **87**, 4781–4787. ISSN: 0003-2700
32. JOKERST, J. V.; LOBOVKINA, T.; ZARE, R. N.; GAMBHIR, S. S. "Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy". *Nanomedicine.* 2011, **6** (4), 715-728. ISSN: 1743-5889
33. WANG, Y. J.; HUSSAIN, S. M.; KRESTIN, G. P. "Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and application using MR imaging". *Eur. Radiol.* 2001, **11**, 2319-2331. ISSN: 1613-3749
34. DEMERITTE, T. *et al.* "Hybrid Graphene Oxide Based Plasmonic-Magnetic Multifunctional Nanoplatfom for Selective Separation and Label-Free Identification of Alzheimer's Disease Biomarkers". *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015, **7** (24), 13693–13700. ISSN: 1944-8244
35. LAKATOS, A.; ZSIGO, E.; HOLLENDER, D.; NAGY, N. V.; FULOP, L. "Two pyridine derivatives as potential Cu(II) and Zn(II) chelators in therapy for Alzheimer's disease". *Dalton Trans.* 2010, **39**, 1302–1315. ISSN: 1477-9226
36. AHMADI, S.; EBRAHIMIDZE, I. I.; SHE, Z.; KRAATZ, H. B. "Electrochemical studies of tau protein-iron interactions—Potential implications for Alzheimer's Disease". *Electrochimica Acta.* 2017, **236**, 384-393. ISSN: 0013-4686
37. KEPP, K. P. "Alzheimer's disease: How metal ions define β -amyloid function". *Coordination Chemistry Reviews.* 2017, **351**, 127-159. ISSN: 0010-8545
38. CICERO, C. E.; MOSTILE, G.; VASTA, R., RAPISARDA, V.; NICOLETTI, A. "Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review". *Environmental Research.* 2017, **159**, 82-94. ISSN: 0013-9351
39. TSITOVICH, P. B.; BURNS, P. J.; MCKAY, A. M.; MORROW, J. R. "Redox-activated MRI contrast agents based on lanthanide and transition metal ions". *Journal of Inorganic Biochemistry.* 2014, **133**, 143-154. ISSN: 0162-0134
40. EVERETT, J. *et al.* "Evidence of redox-active iron formation following aggregation of ferrihydrite and the Alzheimer's disease peptide β -amyloid". *Inorg. Chem.* 2014, **53**, 2803-2809. ISSN: 0020-1669

41. EVERETT, J. *et al.* “Ferrous iron formation following the co-aggregation of ferric iron and the Alzheimer’s disease peptide β -amyloid (1-42)”. *J. R. Soc. Interface.* 2014, **11**, 1-42. ISSN: 1742-5689
42. GREENOUGH, M. A.; CAMAKARIS, J.; BUSH, A. I. “Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer’s disease”. *Neurochemistry International.* 2013, **62** (5), 540-555. ISSN: 0197-0186
43. ZATTA, P.; DRAGO, D.; BOLOGNIN, S.; SENSI, S. L. “Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy”. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2009, **30** (7), 346-355. ISSN: 0165-6147
44. 50. KOWALIK, T.; RUTA, M.; WISNIEWSKI, K.; ŁANKIEWICZ, L.; KOZŁOWSKI, H. “Copper(II) complexation by human and mouse fragments (11–16) of β -amyloid peptide”. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, **24**, 4511–4519. ISSN: 0300-9246
45. PETERS, J. A.; DJANASHVILI, K.; GERALDES, C. F. G. C. “Imaging With Lanthanides”. En: REEDIJK, J. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II.* Elsevier, Oxford, 2017, pp. 261–293. ISBN: 978-0-12-409547-2, 012409547X
46. ADENIJI, A. O.; ADAMS, P. W.; MODY, V. V. “Chapter 7: Amyloid β Hypothesis in the Development of Therapeutic Agents for Alzheimer’s Disease”. En: Adeboye Adejare. *Drug Discovery Approaches for the Treatment of Neurodegenerative Disorders*, Philadelphia College of Pharmacy, University of the Sciences, Philadelphia, 2017, pp. 109-143. ISBN: 978-0-12-802810-0
47. HAYNE, D. J.; LIM, S.; DONNELLY, P. S. “Metal complexes designed to bind to amyloid- β for the diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease”. *Chem. Soc. Rev.* 2014, **43**, 6701-6015.
48. MURTHY, S. N.; LAURENT, S.; ELST, L. V.; MULLER, R. N. “Synthesis and characterization of a new lanthanide based MRI contrast agent, potential and versatile tracer for multimodal imaging”. *Tetrahedron.* 2014, **70**, 5450-5454. ISSN: 0040-4020
49. FERNÁNDEZ, T.; RAMOS, M. “MRI Contrast Agents for Alzheimer’s Disease Diagnosis Based On Magnetic Nanoparticles”. *Alzheimer's & Dementia.* 2011, **7** (4), e38. ISSN: 1552-5260

50. SANTOS, M. A.; CHAND, K.; CHAVES, S. "Recent progress in multifunctional metal chelators as potential drugs for Alzheimer's disease". *Coordination Chemistry Reviews*. 2016, **327–328** (15), 287-303. ISSN: 0010-8545
51. SABLÓN, M. "Obtención de nuevos derivados de naftaleno como potenciales fármacos para la enfermedad de Alzheimer". *Revista CENIC Ciencias Químicas*. 2014, **45**, 169-171. ISSN: 1015-8553