

## Restaurando la homeostasis metálica en Alzheimer: avances y desafíos en la terapia de quelación

### *Restoring metal homeostasis in Alzheimer`s: advances and challenges in chelation therapy*

Sebastián A. Correa

Señora Editora:

La enfermedad de Alzheimer (EA) sigue desafiando los enfoques terapéuticos convencionales, lo que exige estrategias alternativas basadas en su fisiopatología. Entre ellas, la terapia de quelación metálica surge como una opción prometedora que aborda directamente la dis-homeostasis de metales implicada en la EA, ofreciendo efectos modificadores más allá del alivio sintomático.<sup>1</sup>

El cobre, el hierro y el zinc participan activamente en la progresión de la EA, favoreciendo la oligomerización del  $\beta$ -amiloide, el estrés oxidativo y la hiperfosforilación de tau. Estudios post mortem han identificado concentraciones elevadas de estos metales en los cerebros de pacientes con EA, particularmente cobre en placas amiloides, triplicando los niveles normales.<sup>2</sup>

Las terapias de quelación han evolucionado hacia intervenciones más específicas. Por ejemplo, la semicarbazona Ka10 reduce en más de un 60% la agregación de A $\beta$  inducida por hierro in vitro, sin afectar los niveles fisiológicos de metales esenciales. Asimismo, los ligandos basados en catecoles exhiben alta selectividad por Cu<sup>2+</sup> y Fe<sup>3+</sup> frente a Zn<sup>2+</sup>, permitiendo una modulación precisa sin interferir con funciones biológicas normales.<sup>3</sup> Además de secuestrar metales tóxicos, algunos quelantes tienen beneficios adicionales. Derivados de crisis combinan la quelación de cobre con la inhibición de la butirilcolinesterasa, mientras que las N-acilhidrazonas reducen la neuroinflamación.<sup>6</sup> El candidato clínico PBT434 es particularmente prometedor: regula el transporte de hierro en el cerebro sin agotar los niveles fisiológicos, disminuyendo en un 40% el estrés oxidativo inducido por metales y preservando la viabilidad celular.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista traslacional, varios compuestos están en fases avanzadas. PBT434 se encuentra en ensayos de Fase I para la enfermedad de Parkinson, con potencial aplicación en EA. Derivados de ciclam han demostrado buena penetración del sistema nervioso central, reduciendo la toxicidad del complejo cobre-A $\beta$  en cultivos neuronales.<sup>5</sup> Frente a las limitaciones de las inmunoterapias dirigidas contra el amiloide, la terapia de quelación ofrece una alternativa viable. Para avanzar, se requiere: 1) acelerar los ensayos clínicos con diseños que aborden la complejidad de la EA; 2) desarrollar formulaciones que mejoren la penetración en el cerebro y minimicen efectos adversos; y 3) explorar combinaciones racionales con terapias anti-tau o antiinflamatorias.

Con los costos globales de la demencia estimados en 2.8 billones de dólares anuales para 2030, la terapia de quelación metálica representa una estrategia científicamente sólida y económicamente urgente para modificar el curso de la EA.

#### Referencias

1. Z. Barnham KJ, Bush AI. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2008; 12(2): 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.02.019>
2. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*. 2003; 26(4), 207-214. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00067-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00067-5)
3. Mazur T, Malik M, Bienko DC. The impact of chelating compounds on Cu, Fe /, and Zn ions in Alzheimer's disease treatment. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2024; 257:112601. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2024.112601>

4. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Therapeutic Approach to Alzheimer's disease: Current Treatments and New Perspectives. 2022; 14(6): 1117. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061117>
5. Rulmont C, Stigliani JL, Hureau C, Esmieu C. Rationally designed Cu(I) ligand to prevent CuA $\beta$ -generated ROS production in the Alzheimer's disease context. *Inorganic Chemistry*. 2024; 63(5): 2340-2351. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c02693>

**Palabras clave:** quelación metálica; enfermedad de Alzheimer; neurodegeneración

**Keywords:** metal chelation; Alzheimer's disease; neurodegeneration