



Universidad de Concepción  
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas



Evaluación farmacológica de alcaloides quinolizidínicos  
pertencientes a la especie *Teline monspessulana* en un modelo  
neuronal de Alzheimer.



Seminario de Título presentado a la  
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas  
Para optar al título de Biólogo

Daniela Francisca Figueroa Aroca

Concepción, Diciembre de 2013

## Resumen

Actualmente, se estima que en personas mayores de 85 años la probabilidad de padecer Enfermedad de Alzheimer (EA) puede alcanzar al 50%. Si bien la causa de la enfermedad es desconocida, una de las teorías más importantes desde el punto de vista terapéutico es la teoría colinérgica, fundamental en la expansión del conocimiento y el desarrollo de fármacos de la EA. Existen evidencias sobre la participación colinérgica en la fisiopatología de la EA, que involucran la modulación de receptores neuronales de acetilcolina (nAChR). Estudios previos muestran que la estimulación persistente de ciertos subtipos de nAChR ( $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$ ) protege contra la neurotoxicidad inducida por el péptido  $A\beta$ . Así, la búsqueda de compuestos que ejerzan una acción similar a la nicotina, sobre receptores nicotínicos, sin los efectos adictivos de esta, se vuelve atractivo como blanco de desarrollo farmacológico. Por ello en este trabajo de tesis, probamos si citisina y otros alcaloides, contenidos en el extracto de las semillas de *T. monspessulana*, tienen un efecto protector frente a la toxicidad del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en un modelo neuronal *in vitro* de la EA. En los ensayos de viabilidad se observó que los alcaloides mayoritarios del extracto; Citisina y Afilina y el extracto total de alcaloides de *T. monspessulana* (TM) no presentan un efecto tóxico, siendo posibles utilizarlos en ensayos de neuroprotección. En los ensayos de microfluorimetría de  $Ca^{2+}$  citosólico el efecto tóxico del péptido  $A\beta$  provocó una disminución de las transitorias de  $Ca^{2+}$  de un 35%, efecto que fue revertido por los alcaloides quinolizidínicos en un 90% para citisina, 118% para Afilina, 157% para Citisina+Afilina y un 108% para TM, además de incrementar los niveles de SV2 en neuronas hipocámpales de rata. El efecto neuroprotector observado en microfluorimetría de calcio citosólico fue mucho más acentuado con la asociación de los dos alcaloides puros que están presentes en forma mayoritaria en el extracto; Citisina y Afilina, lo que sugiere un efecto sinérgico de estas moléculas. Por lo tanto podemos concluir que Citisina y Afilina son buenos candidatos como blanco farmacológico para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento en etapas tempranas en enfermedades neurodegenerativas como la EA.