FÁRMACOS MULTIDIANA EN LA TERAPIA ANTI-ALZHEIMER

Sara Broncano González

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos multidiana (DMLs) son moléculas que han sido diseñadas racionalmente con el objetivo de que sean capaces de interaccionar con diferentes dianas, por lo tanto su actividad múltiple es deliberada, no casual. Estos compuestos han suscitado un enorme interés en los últimos años como posibles soluciones terapéuticas para enfermedades de etiología compleja. Una de estas patologías es la Enfermedad de Alzheimer (EA), para la que las terapias con fármacos monodiana no han resultado efectivas. En este contexto, se han utilizado fármacos con actividad selectiva sobre distintas dianas implicadas en la EA y se han combinado sus grupos farmacóforos con el objetivo de obtener DMLs capaces de frenar la patología a distintos niveles. La aplicación de los DMLs en esta patología presenta ventajas como la simplificación de la farmacocinética, importante sobre todo en pacientes polimedicados, o la reducción de las posibles interacciones farmacológicas que ocurren en las terapias multi-fármaco, entre otras.

OBJETIVOS

1. Búsqueda de DMLs cabeza de serie ("*lead generation*")
2. Optimización de compuestos *lead*
3. Análisis del diseño de DMLs dirigidos al tratamiento de la EA
4. Beneficios de los DMLs en la terapia anti-Alzheimer

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se ha realizado una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed.
- Se han consultado libros y revistas especializadas de química médica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

BÚSQUEDA DE DMLs CABEZA DE SERIE

Dos estrategias

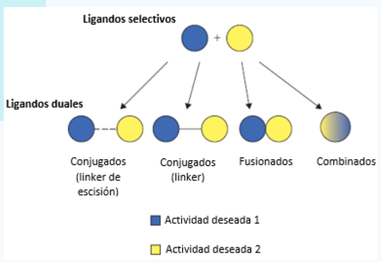
Cribado o *screening*

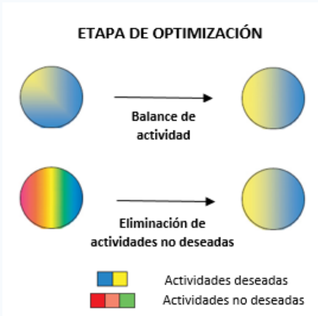
Depende de la serendipia en mayor medida

- *High Throughput Screening (HTS)*
- Bibliotecas de compuestos focalizadas

Diseño racional o *framework combination*

Depende de conocimientos previos sobre relación estructura-actividad (SAR)



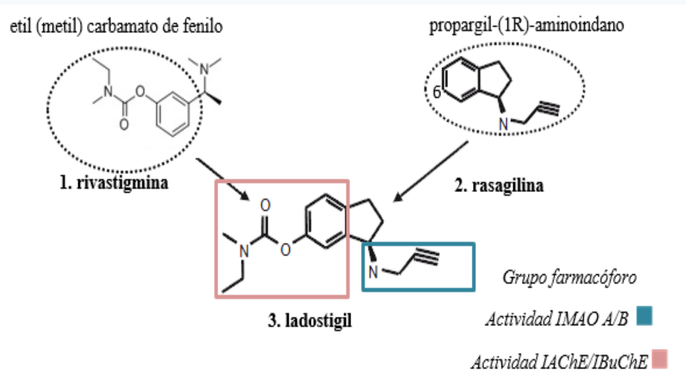


OPTIMIZACIÓN DEL COMPUESTO CABEZA DE SERIE

- Establecer el nivel óptimo de modulación para cada diana
- Diferencias entre la actividad *in vitro* e *in vivo*
- Mayor dificultad a mayor número de dianas a ajustar
- Optimizar la selectividad frente a un grupo de dianas

La EA es un patología neurodegenerativa de etiología aún desconocida. En su desarrollo están implicadas alteraciones a nivel de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), daño oxidativo y determinadas lesiones moleculares, aunque en definitiva, se asocia a una pérdida progresiva de las neuronas colinérgicas en el cerebro que resulta en trastornos de la memoria y disfunción cognitiva. Actualmente el tratamiento de esta patología es paliativo, siendo los inhibidores de acetilcolinesterasa (IAChE) los fármacos que representan la estrategia terapéutica más efectiva (rivastigmina, galantamina, donepezilo). También se usan otros fármacos para mejorar síntomas asociados (depresión, ansiedad, psicosis) como son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISERT) (fluoxetina, paroxetina) o inhibidores de la monoaminooxidasa-B (IMAO-B) (rasagilina), entre otros. Sin embargo, la terapia anti-Alzheimer monodiana no permite obtener los objetivos terapéuticos deseados debido a que actúa sólo a un nivel, por ello, se propone el diseño de DMLs a partir de fármacos con actividad selectiva frente a alguna de las dianas terapéuticas de interés.

LADOSTIGIL

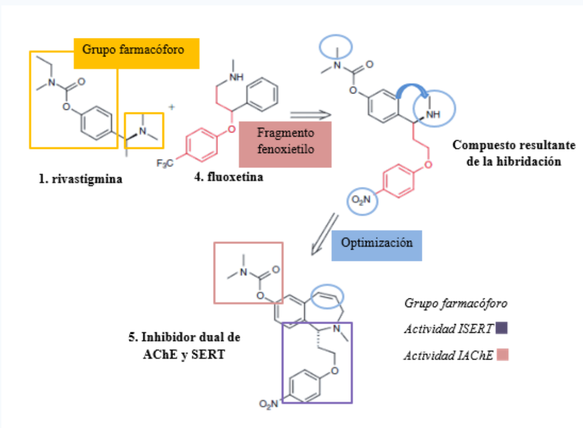


SAR

- **Grupo carbamato** → IAChE/ IBuChE → IBuChE x100 > IAChe → En EA BuChE cerebral ↑
- **Fragmento de propargilamina** → IMAO A/B cerebral → Sólo en administración crónica (6-OH-rasagilina)
- **Activación proteín quinasa C**
  - ↑ Procesamiento proteína APP a la forma soluble
  - Neuroprotector
  - ↓ Apoptosis

⚠ La coadministración de IAChE e ISERT no es recomendable, de forma que los DMLs suponen una gran ventaja para el tratamiento de pacientes con EA y síntomas depresivos.

INHIBIDOR DUAL DE AChE Y SERT



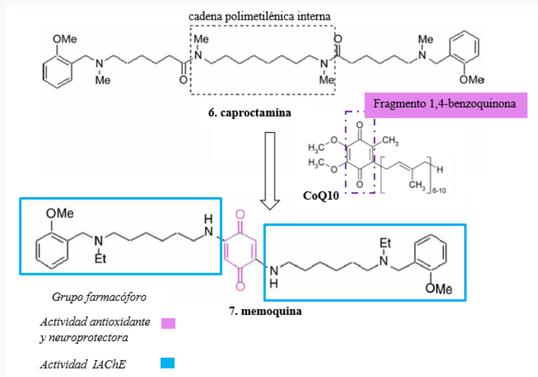
SAR

- **Fragmento de dimetilcarbamoil** → IAChE
- **Fragmento fenoxipropilamino** → ISERT

Avraham PHARMA

⚠ Febrero 2016: inversión 4 millones $ para completar ensayos clínicos de fase IIb e iniciar los de fase III[3]

MEMOQUINA



SAR

- **Núcleo poliamínico** → IAChE → Inh. Agregación $A\beta_{1-40}$ inducida por AChE
- **Fragmento de 1,4-benzoquinona**
  - Inh. BACE-1
  - Antioxidante

CONCLUSIONES

1. De las dos estrategias actuales para la generación de DMLs cabeza de serie, es el método de diseño racional el que está proporcionando estructuras que han avanzado hasta ensayos clínicos y por tanto, parecen más prometedoras.
2. La terapia con DMLs constituye una opción especialmente interesante para enfermedades multietiológicas como la EA, para las que la terapia con fármacos monodiana no permite obtener los resultados deseados. Para el diseño racional de DMLs para el tratamiento de la EA se puede partir de moléculas con actividad sobre alguna diana implicada, que se modifican mediante la introducción de fragmentos responsables de otras actividades de las que carece la molécula de partida.
3. La terapia anti-Alzheimer con DMLs ofrece ciertas ventajas con respecto las opciones terapéuticas disponibles hasta el momento: facilita la posología, reduce la dificultad de formulación y las interacciones farmacológicas, puede usarse en casos donde no sea posible la co-administración o co-formulación de diferentes fármacos y supone menor coste para el sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Morphy R, Rankovic Z. Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemists. En: Wermuth C.G, editor. Wermuth's The Practice of Medicinal Chemistry. 4ª Edición. Academic Press: Elsevier Ltd; 2015. p. 449-472.*
2. *Singh M, Kaur M, Chadha N, Silakari O. Hybrids: a new paradigm to treat Alzheimer's disease. Mol Divers [Internet]. 2016 [citado Mar 2016]; 20: 271-297.*
3. *Avraham Pharma [Internet]. Israel; 2016 [actualizado 25 Feb 2016; citado Abril 2016]. Disponible en: http://www.avphar.com/avraham-pharmaceuticals-closes-an-additional-investment-round-of-approximately-4-0-million/*