



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**Fármacos multiana antiinflamatorios y
analgésicos**

Autor: BEATRIZ BLANCO DELSO

DNI: 06035704-K

Tutor: GIORGIO GIORGI

Convocatoria: Febrero 2019

INDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	6
METODOLOGIA	6
RESULTADOS Y DISCUSION.....	7
1. DESARROLLO DE FÁRMACOS MULTIDIANA.....	7
2. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS	10
3. FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS.....	12
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

RESUMEN

Durante mucho tiempo los fármacos comercializados iban dirigidos hacia una sola diana, pero en los últimos años ha crecido el interés por los fármacos multidiana, es decir, compuestos que actúan sobre diferentes dianas. (1)

Se realiza una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre terapias multidiana, explicando su mecanismo, ventajas y desventajas frente a las terapias con fármacos dirigidos a una sola diana, y su aplicación.

En la segunda parte del trabajo se expone el tratamiento de enfermedades inflamatorias con fármacos multidiana. En la actualidad, el tratamiento se basa en fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), (6) pero al presentar efectos secundarios en su uso crónico, se están investigando fármacos como el carprofeno (12) y moléculas de síntesis como el ARN2508 (8) que actúan sobre dos dianas terapéuticas. Estos fármacos multidiana ejercen su función como antiinflamatorios y analgésicos y además no presentan las desventajas que poseen los AINEs clásicos.

Palabras clave: fármacos multidiana (multitarget drug), AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), dianas terapéuticas, FAAH, COX, ARN2508, carprofeno.

ABSTRACT

For a long time the drugs commercialized were directed towards a single target, but in the past few years the interest of multitarget drugs has grown. These are compounds that act on different targets. (1)

A bibliographic review of articles about multitarget therapies is carried out, explaining its mechanism, advantages and disadvantages compared to the therapies with drugs directed to a single target, and its application.

In the second part of the project, the treatment of inflammatory diseases with multitarget drugs is explained. These days, the treatment is based on non-steroidal anti-

inflammatory drugs (NSAIDs),(6) but with more and more side effects, drugs such as ARN2508 (8), or carprofen (12), that act on two therapeutic targets are being investigated. These multitarget drugs exert their anti-inflammatory function, and also do not have the disadvantages of classical NSAIDs.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Tradicionalmente, se ha tratado de curar enfermedades con medicamentos dirigidos a una sola diana (*‘single-target’*), sin embargo, se están desarrollando nuevas terapias combinatorias de fármacos dirigidos a varias dianas. (1)

Durante las últimas décadas, se ha tratado a pacientes que no respondían a tratamientos con una combinación de cóctel de fármacos, o diferentes fármacos co-formulados en la misma forma farmacéutica. Pero en comparación con las combinaciones de fármacos, existen varias ventajas asociadas a los fármacos multidiana, denominados *‘Designed multiple ligands’ (DMLS)*, como la relación farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) más predecible que es una consecuencia de la administración de un solo medicamento, así como un mejor cumplimiento del paciente. (2)

En los últimos años se ha reconocido ampliamente que la modulación paralela de múltiples dianas biológicas puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedades con etiologías complejas como el cáncer, el asma y otras enfermedades neurológicas. Muchos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), salicilatos, antidepresivos, o anti-neurodegenerativos actúan sobre varias dianas al mismo tiempo, y también se están empezando a utilizar anticuerpos multidiana en el tratamiento del cáncer para retrasar el desarrollo de resistencias. (3)

En el diseño de ligandos múltiples se busca un equilibrio entre la afinidad por dos o más objetivos y unas adecuadas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas para la administración de estos fármacos por vía oral.

Las estrategias recientes de diseño de fármacos se basan en:

- a) ‘encontrar un gen, secuencia de DNA reguladora, proteína o macromolécula de relevancia clínica’

- b) ‘identificar la molécula con mejor capacidad de unión a la diana mediante screening (*in vitro*) o diseño racional de fármacos basados en la estructura tridimensional de la diana (*in silico*)’
- c) ‘proporcionar un conjunto de experimentos en el laboratorio e *in vitro*’
- d) ‘diseñar un programa que prediga las posibles aplicaciones clínicas. (1)

Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos considerables para el desarrollo de nuevos fármacos, la cantidad de medicamentos con éxito y nuevas dianas se ha reducido significativamente durante la última década.

En los modelos del programa la molécula candidata (*pharmacon*) se une a su diana, y se observa el posible efecto sobre las proteínas reguladoras que afectan a las secuencias de DNA que codifican proteínas (codones). Sin embargo, se puede observar también como la molécula en estudio actúa sobre rutas metabólicas. El efecto de inactivación completa de la diana, que suele ser el que se busca en el diseño de fármacos monodiana se muestra en la Figura 1. En cambio, los fármacos multidiana, inactivan parcialmente diversas dianas, presentando menor afinidad por éstas. La disminución de afinidad de los fármacos multidiana podría ser una posible desventaja. Pero aunque la afinidad de unión a la diana disminuye, no desaparece, y la eficacia no disminuye, ya que al tener la capacidad de unirse a más de una diana, las respuestas se suman. (1,4)

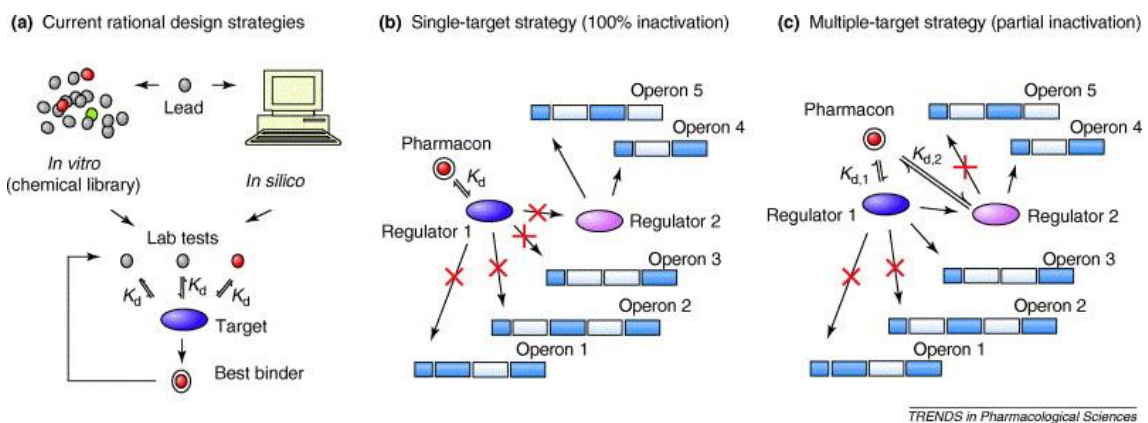


Figura 1. *Diseño de fármacos.* (1)

OBJETIVOS

Los objetivos que se desean alcanzar en este trabajo de fin de grado son:

- Tratar el tema actualmente novedoso de los **fármacos multidiana** o multi-target, mediante una recopilación de artículos científicos que ponen de manifiesto los avances en este campo, exponiendo cuál es el método llevado a cabo para el **desarrollo** de estos ligandos múltiples.
- Realizar una revisión actualizada de uno de los grupos terapéuticos **antiinflamatorios** más importantes, los **AINEs**; detallando las vías en las que ejercen su acción y sus efectos secundarios más frecuentes.
- Detallar el posible uso de fármacos multidiana en la terapia antiinflamatoria y analgésica, demostrando sus potenciales **futuras indicaciones**.

METODOLOGIA

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, un estudio y análisis exhaustivo de la información, y por último, una recapitulación de las conclusiones obtenidas. Para la revisión bibliográfica se han utilizado diferentes bases de datos científicas como ‘PubMed’, ‘SciFinder’, ‘BuCea’, ‘ResearchGate’ y ‘Science direct’ y palabras claves para la búsqueda como *multitarget drugs*, *antiinflammatory*, *multitarget ligands*, *COX/FAAH inhibitors*.

La búsqueda hizo uso de 2 criterios de inclusión:

- Actualidad: solo artículos posteriores al año 2000.
- Inclusión en su título de los términos de búsqueda introducidos: siendo este criterio utilizado solamente para agilizar la búsqueda, por lo que alguno de los artículos seleccionados no lo cumplían pero se eligieron por su interés específico.

Y a los resultados obtenidos, se les aplicaron 2 criterios de exclusión, que fueron:

- Idioma: se descartaron artículos que no estuvieran en castellano o en inglés.
- Irrelevancia: artículos con información no relacionada con el tema del trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSION

Tras la búsqueda realizada se obtuvieron 12 artículos de interés incluidos en la revisión bibliográfica.

1. DESARROLLO DE FÁRMACOS MULTIDIANA

En el desarrollo de DMLS sus propiedades se adecuarán a la familia a la que pertenezca la diana a la que se unirá, por lo tanto es esencial un buen estudio tanto de la diana, como de la molécula de la que partirá la síntesis de ligandos multidiana. Aún es una técnica en investigación y algunas moléculas ya ha alcanzado fases de estudio clínico como el Omapatrilat, un antihipertensivo en investigación inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la endopeptidasa neutra (NEP). (2)

Un desafío clave en el diseño de fármacos multidiana es lograr una actividad equilibrada en cada diana y al mismo tiempo alcanzar una selectividad más amplia y un perfil farmacocinético adecuado.

El punto de partida para el desarrollo de ligandos múltiples se genera utilizando uno de dos enfoques distintos: ‘diseño racional mediante una combinación de grupos farmacóforos o el ‘screening’ moléculas o fármacos conocidos’. (2)

A. Combinación de farmacóforos (2)

Actualmente ésta es la técnica predominante, en la que se parte de dos moléculas, cada una con selectividad hacia una diana particular, es decir, se parte de dos moléculas independientes y se desea conseguir una sola molécula con ambas actividades, combinando sus grupos farmacóforos.

Existen para ello tres técnicas:

❖ ***Conjugados escindibles***

En esta técnica las moléculas iniciales no se integran la una con la otra, sino que, se ‘unen por un enlace químico degradable’ (la mayoría es enlace éster) para liberar dos fármacos individuales que luego actúan de forma independiente. En la administración los conjugados escindibles son un solo medicamento, lo cual es una ventaja potencial que este enfoque tiene sobre los cócteles de medicamentos. *Por ejemplo*, la NO-aspirina (NCX4016), del que se escinde por un lado el óxido nítrico y por otro la aspirina.

❖ ***Farmacóforos conjugados***

En estos compuestos las moléculas de partida están unidas por un enlace que no se escinde, por lo tanto, esta única molécula se une a las dos dianas. De esta manera, se forman conjugados de alto peso molecular que tienen en los extremos los grupos farmacóforos funcionales altamente integrados. *Por ejemplo*, un inhibidor de trombina unido a un inhibidor de pentasacárido del factor Xa. El conjugado tiene un efecto antitrombótico más fuerte y de mayor duración en comparación con un cóctel del pentasacárido y el inhibidor de trombina.

❖ ***Farmacóforos superpuestos.***

‘Esta técnica consiste en la integración total de las estructuras químicas iniciales, escogiendo los grupos farmacóforos, que se superponen y la obtención de una nueva molécula funcional y selectiva en varias dianas’. Con frecuencia, estas estructuras de consenso son sistemas de anillos hidrófobos o básicos. La tendencia es a usar esta última técnica, en la que se obtienen moléculas más pequeñas y simples que si se unen mediante un enlace químico. *Un ejemplo*, es un ligando para el receptor de angiotensina-1 (AT1) y el receptor de endotelina-A (ETA) con función antihipertensiva. Varios ejemplos muestran que es posible cruzar las barreras entre las superfamilias de receptores aparentemente no relacionados, mientras se acomodan ambos farmacóforos dentro de una sola molécula.

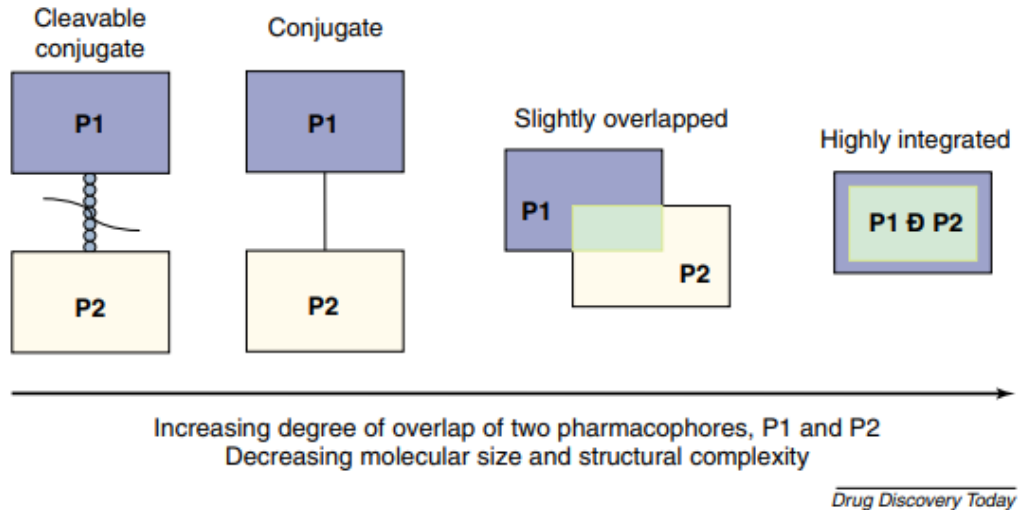


Figura 2. Muestra las diferentes técnicas de combinación de farmacóforos.(2)

B. Screening (2)

‘Consiste en estudiar grandes colecciones de compuestos químicos o productos naturales para identificar moléculas biológicamente activas’. Se trata de una búsqueda entre moléculas candidatas con potencial de tener una actividad buscada. Esta técnica es menos común, podría deberse a una menor probabilidad de que la selección de compuestos genere combinaciones adecuadas de actividades.

En ocasiones, se pueden encontrar fármacos multidiana de forma inesperada estudiando medicamentos comercializados, como por ejemplo el *Celecoxib*, que recientemente se ha comprobado que inhibe potentemente la anhidrasa carbónica y también la COX-2. A pesar del diferente mecanismo de acción de las dos enzimas, las propiedades del centro activo de ambas son similares. Al buscar cavidades similares para la unión a las dianas hay un gran potencial para identificar combinaciones de moléculas para la síntesis de ligandos multidiana.

En los fármacos multidiana se busca una menor selectividad ya que se une a más de un receptor, pero por el contrario, los efectos secundarios se reducen.

Los objetivos que se buscan en el diseño de ligandos múltiples son: que los ligandos tengan dianas similares y será más sencillo si pertenecen a la misma súper-familia;

mediante un estudio previo del SAR se pueden predecir las subestructuras de consenso que pueden superponerse; por otro lado es importante que las moléculas de partida tengan buenas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Además, se busca que las moléculas tengan actividades funcionales comunes, como un antagonismo dual. Es conveniente que solo un enantiómero sea el responsable de las actividades deseadas, ya que los enantiómeros pueden presentar propiedades farmacocinéticas diferentes.

2. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

‘La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por patógenos bacterianos y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. La inflamación es, normalmente, una respuesta reparadora; un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica’. (5)

Las prostaglandinas (PG) son pequeñas moléculas lipídicas que regulan numerosos procesos orgánicos. La producción de PG comienza con la liberación de **ácido araquidónico** (ARA) de los fosfolípidos (PL). (5)

El ARA es uno de los ácidos grasos poliinsaturados más abundantes que se encuentran en la bicapa de fosfolípidos de las células involucradas en las respuestas inflamatorias. La activación de fosfolipasa A₂ (PLA₂) conduce a la liberación de ARA en el medio celular. Hay tres vías principales por las que se metaboliza el ARA (Figura 3), la vía ciclooxigenasa (COX), la vía lipoxigenasa (LOX) y por último el citocromo P450 (CYP). (6)

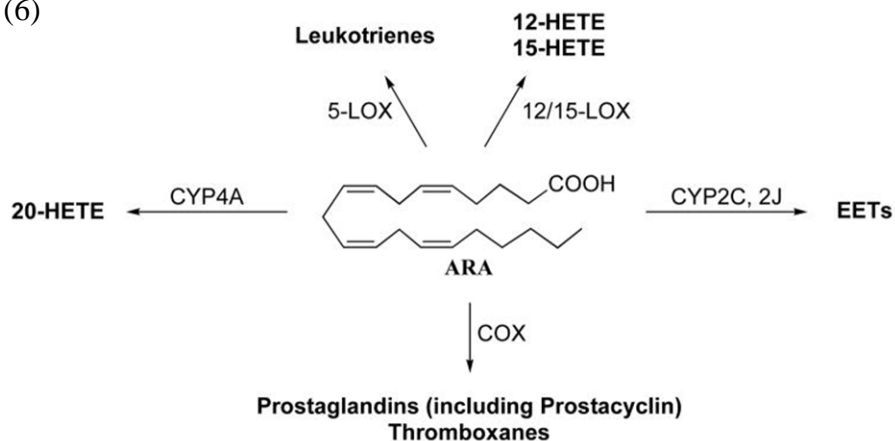


Figura 3. Metabolización del ácido araquidónico, enzimas que intervienen y sus metabolitos(6)

➤ **COX (6)**

El ácido araquidónico es convertido a prostaglandinas H_2 (PGH_2) por las enzimas ciclooxigenasas. COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos y actúa para mantener procesos homeostáticos y COX-2, por el contrario, es una enzima inducible y está involucrada en la regulación de la inflamación. La vía COX da lugar a prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Las prostaciclina son eficaces antiinflamatorios, mientras que las PG clásicas y tromboxanos son proinflamatorias. Por lo tanto, los metabolitos ARA de las enzimas COX son principalmente mediadores proinflamatorios.

➤ **LOX (6)**

Hay tres isoenzimas en la vía de las lipooxigenasas (LOX), aunque la de interés es LOX-5, con acción proinflamatoria e inmunitaria. Los metabolitos de la vía LOX incluyen tanto los leucotrienos proinflamatorios (LT) como los ácidos hidroxiicosatetraenoicos (HETE), así como los mediadores de la inflamación, las lipoxinas (LX).

➤ **CYP (6)**

Las hidroxilasas CYP generan el vasoconstrictor 20-HETE, y las epoxigenasas CYP generan ácidos epoxíicosatrienoicos antiinflamatorios (EET).

Durante muchos años, estas transformaciones bioquímicas han sido el objetivo de numerosos fármacos. Desde la síntesis del **ácido acetilsalicílico** como el primer inhibidor de la COX, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se han convertido en los productos farmacéuticos más utilizados para tratar la inflamación y el dolor en todo el mundo. Los AINEs actúan bloqueando la acción de las enzimas COX, tanto COX-1, como la COX-2, lo que produce una reducción de metabolitos

proinflamatorios de ARA y, en particular, la prostaglandina E₂ (PGE₂) pero también la prostaciclina PGI₂. La COX-1 participa en el mantenimiento del equilibrio homeostático de los metabolitos de la COX y es responsable, en parte, de la función gastrointestinal (GI) normal. La PGE₂ producida en el tracto GI desempeña funciones importantes en la reparación de la mucosa GI. Por lo tanto, el uso de AINEs en el tratamiento crónico a menudo está limitado por los **efectos secundarios** derivados de la alteración de los niveles de estos metabolitos protectores de la COX.

En la búsqueda de otra vía que no produjera efectos adversos gastrointestinales, se desarrollaron los inhibidores selectivos de la COX-2 (**coxibs**), efectivos contra la inflamación y el dolor, sin embargo, surgen problemas de seguridad con el uso de coxibs debido a un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares asociados al desequilibrio de los niveles de PGI₂ y tromboxano (TXA₂). La inhibición de la COX-1 reduce el TXA₂ un vasoconstrictor y facilita la agregación plaquetaria. Por otra parte, la PGI₂ metabolito resultante de la vía COX-2 está asociada con la vasodilatación y la prevención de la agregación plaquetaria. De esta manera, la inhibición selectiva de la COX-2 afecta la relación PGI₂ / TXA₂ aumentando los niveles de TXA₂, lo que aumenta el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica.

Por lo tanto, el tratamiento de la inflamación y el dolor constituye una necesidad importante porque hay muchas personas que padecen estas afecciones y tienen que estar en tratamientos de manera crónica. De esta manera, existe una creciente demanda de AINEs o coxibs más seguros pero eficaces.

3. FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

Para dar una solución al problema del uso crónico de terapias inflamatorias dando como resultado múltiples efectos secundarios, se ha estudiado la posibilidad de combinación de terapias y el uso de fármacos multidiana antiinflamatorios, y de este modo, evitar los riesgos derivados de los tratamientos tradicionales. (6)

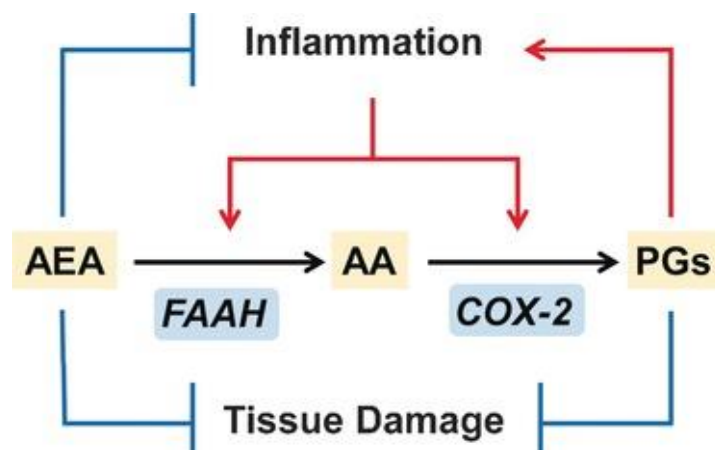


Figura 5. Se muestra la regulación positiva simultánea, que exacerba la inflamación al amplificar las señales inflamatorias dependientes de la COX a expensas de los mediadores regulados por la FAAH. (9)

En estudios realizados, siguiendo esta hipótesis, se investigó la posibilidad de combinación de grupos farmacóforos clave de inhibidores conocidos de FAAH y COX, dando lugar a un complejo, como el ácido 2-(3'-((ciclohexilcarbamoil)oxi)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoico, el **ARN2508**. Este compuesto muestra una alta potencia con una concentración inhibitoria (IC₅₀) de 0.031 μM contra FAAH de rata, 0.012 μM contra COX-1 y 0.43 μM contra COX-2. Se ha demostrado que ARN2508 ejerce efectos terapéuticos profundos en modelos in vivo de inflamación intestinal, sin mostrar los efectos secundarios típicos de los AINEs clásicos,(8) ya que protege el revestimiento epitelial en el estómago de los ratones en los que se ha probado, probablemente a través de su capacidad de aumentar los niveles de anandamida. (11)

Este complejo ('scaffold') combina el elemento farmacóforo necesario para la inhibición de FAAH, es decir, un grupo de **carbamato** encontrado en el potente inhibidor URB524. Por otro lado, tiene un grupo farmacóforo para la inhibir la COX, es decir, el **ácido 2-arilpropiónico** del flurbiprofeno (FLP). (8) Tanto el URB524, como el flurbiprofeno comparten un núcleo de bifenilo como motivo estructural común. (8)

Se consideraron variaciones químicas de este compuesto, que involucraron al radical carbamato en la posición 3' del anillo fenilo A, los grupos R, y el resto ácido propiónico y el átomo de flúor en el anillo fenilo B. La introducción de diferentes grupos alquilo y aromáticos en la región N-terminal de la funcionalidad del carbamato mejoró la potencia inhibitoria hacia FAAH y COX. (7–9)

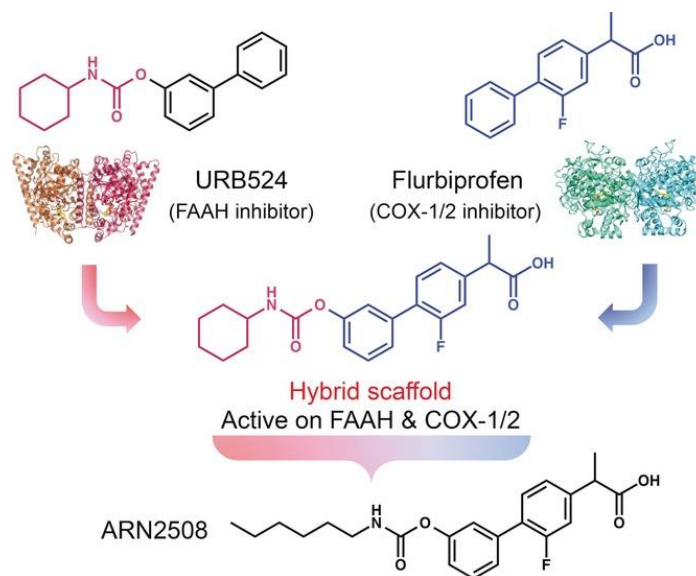


Figura 6. *Diseño de fármacos multidiana frente a FAAH y COX.* (8)

Centros activos de las enzimas FAAH/COX

FAAH es un homodímero, que se caracteriza por una inusual tríada catalítica Ser241-Ser217-Lys142. Los residuos de la tríada interactúan a través de una red de enlaces de hidrógeno que facilita el intercambio de protones, activando el residuo nucleófilo Ser241 y el grupo saliente del sustrato. Además del núcleo catalítico, FAAH se caracteriza por una serie de canales y cavidades, que conecta el sitio activo a una abertura ubicada en la cara de anclaje de la membrana de la enzima, que permite la salida de productos hidrófilos del sitio activo, y un canal más estrecho e hidrófobo que interactúa con cadena de acilo del sustrato durante la reacción catalítica. (10)

COX-1 y COX-2 son homodímeros; la dimerización es necesaria para la integridad estructural y la actividad catalítica de éstos. Cada subunidad contiene un sitio activo de ciclooxigenasa y otro de peroxidasa. El dominio catalítico constituye la mayoría del monómero y es el sitio de unión al sustrato. La entrada al sitio activo de la COX conduce a un largo canal hidrófobo que se extiende hacia el interior del dominio catalítico para formar una constricción compuesta por tres residuos (Arg120, Tyr355 y Glu524). (10)

Los sitios activos de ambas enzimas comparten similitudes estructurales, se caracterizan por un largo canal hidrófobo, que aloja la larga cadena de los sustratos, y por un extremo hidrófilo, que permite que el grupo de la cabeza polar del lípido del sustrato se una. (8)

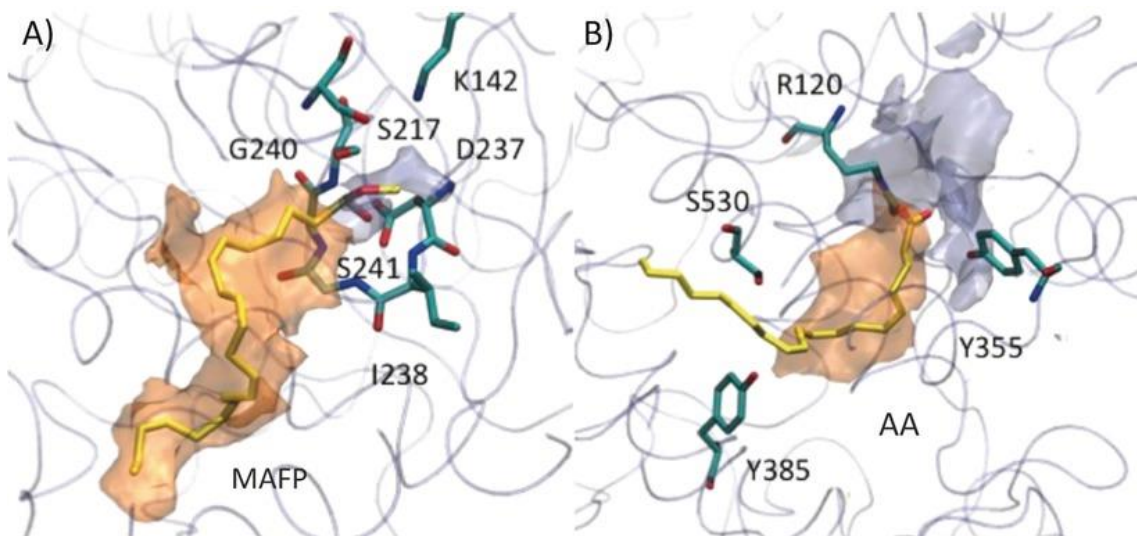


Figura 7. Sitios activos de A) FAAH y B) COX-2 en complejo con el análogo de sustrato metil araquidonil fluorofosfonato (MAFP) y con ácido araquidónico (AA), respectivamente. Se muestran las superficies de las proteínas hidrófilas (azul claro) e hidrófobas (naranja). La proteína se muestra como un tubo cian transparente. El ligando (amarillo) y los residuos de proteínas clave (cian) se muestran como palos. (8)

Mecanismo de inhibición de FAAH/COX por ARN2508 (8,11)

Es importante destacar que el mecanismo de inhibición de FAAH se produce mediante un enlace covalente formado entre el resto **carbamato** del inhibidor (ARN2508) y la serina (Ser 241) catalítica de la enzima. El flurbiprofeno se une a la COX a través de su resto **carboxilato** libre, que establece una red de interacciones polares dentro del sitio activo de la enzima, por lo tanto, ARN2508 se une mediante enlaces no covalentes a la COX.

Por lo tanto, ARN2508 tiene que tener en su estructura el grupo funcional carbamato para la inhibición de FAAH, y también el resto carboxilato para la inhibición de la COX.

Se ha comprobado que ARN2508, al igual que flurbiprofeno es un inhibidor dependiente del tiempo de la COX-2, aunque su tasa de inhibición es sustancialmente más lenta que la del FLP.

CARPROFENO

Usando un screening farmacológico en un estudio, identificaron el **carprofeno** (ácido 2-arilpropiónico) como posible fármaco multiana frente a las enzimas FAAH y COX. A partir de este fármaco mediante estudios SAR y llevando a cabo hidrogenaciones, esterificaciones, N-alquil derivados... destacó en particular la funcionalización del átomo de nitrógeno del anillo carbazol obteniendo análogos derivados con un perfil de potencia mayor para la inhibición de ambas enzimas, siendo estos derivados potenciales candidatos en la terapéutica del dolor y la inflamación. (12)

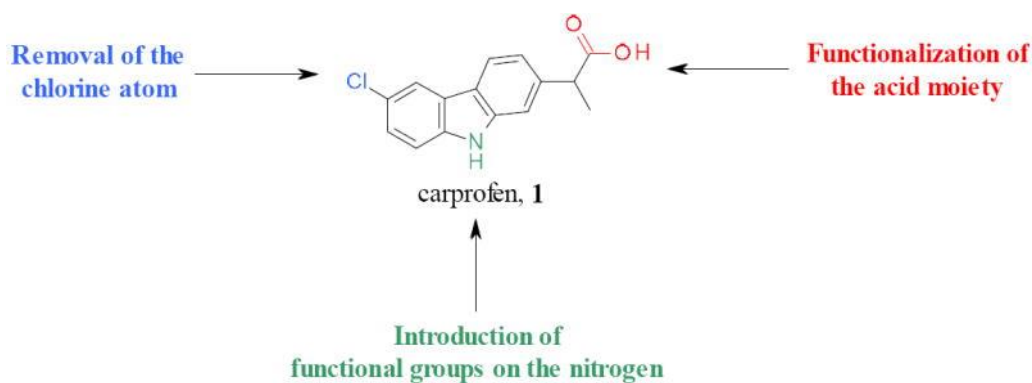


Figura 8. *Carprofeno, variaciones químicas posibles.* (12)

Unión del carprofeno a COX/FAAH

En la COX - 2, se propuso que el carprofeno puede interactuar preferentemente, a través de enlaces de hidrógeno formados por su grupo carboxílico, con Arg120 y Tyr238, mientras que el grupo carbazol puede encontrarse en el bolsillo, mirando al resto de Tyr385. En la FAAH, se demostró que el carprofeno se une a través de su grupo carboxílico mediante enlaces de hidrogeno en el canal de unión. (10)

De esta manera, el carprofeno, un fármaco ya comercializado, se ha comprobado que puede ser un potente fármaco multidiana antiinflamatorio y analgésico.

CONCLUSIONES

- Las terapias dirigidas hacia múltiples dianas tienen ventajas frente a las monodiana, entre los que cabe destacar la disminución de los efectos secundarios de los tratamientos crónicos de muchas enfermedades.
- En cuanto al diseño de estos fármacos multidiana ha habido un gran avance, gracias a la utilización de técnicas como el *screening* y la *combinación de farmacóforos* y los estudios de SAR que permiten la optimización en el diseño racional.
- Frente a los tratamientos tradicionales de fármacos antiinflamatorios y analgésicos, han surgido nuevas terapias de combinación, en las que las moléculas diseñadas actúan inhibiendo a dos enzimas en la ruta del ARA, como son la FAAH y COX, disminuyendo así los efectos secundarios derivados de los AINEs tradicionales. Las moléculas descritas en el trabajo de investigación, podrían proporcionar un punto de partida para el descubrimiento de nuevos inhibidores duales de estas enzimas. Además, estos compuestos pueden proporcionar una herramienta farmacológica para caracterizar el efecto sinérgico producido por la inhibición simultánea de FAAH y COX en diferentes condiciones patológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Csermely P, Ágoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Jan 24];26(4):178–82. Available from: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0165614705000556>
2. Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discov Today* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2019 Jan 24];9(15):641–51. Available from: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S1359644604031630?via%3Dihub>
3. Korcsmáros T, Szalay MS, Böde C, Kovács IA, Csermely P. How to design multi-target drugs: Target search options in cellular networks [Internet]. Vol. 2, *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2007 [cited 2019 Jan 24]. Available from: www.arxiv.org/q-bio.MN/0703010
4. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 Sep 22 [cited 2019 Jan 24];6:205. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2015.00205/abstract>
5. García Barreno P. INFLAMACIÓN [Internet]. Vol. 102, *Cienc.Exact.Fís.Nat.* (Esp). 2008 [cited 2019 Jan 24]. Available from: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00681.pdf>
6. Hwang SH, Wecksler AT, Wagner K, Hammock BD. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. *Curr Med Chem* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jan 24];20(13):1783–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410172>
7. Migliore M, Habrant D, Sasso O, Albani C, Bertozzi SM, Armirotti A, et al. Potent multitarget FAAH-COX inhibitors: Design and structure-activity relationship studies. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2016 Feb 15 [cited 2019 Jan 24];109:216–37. Available from: <https://www-sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0223523415304220>

8. Palermo G, Favia AD, Convertino M, De Vivo M. The Molecular Basis for Dual Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH)/Cyclooxygenase (COX) Inhibition. *ChemMedChem* [Internet]. 2016 Jun 20 [cited 2019 Jan 24];11(12):1252–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmdc.201500507>
9. Sasso O, Migliore M, Habrant D, Armirotti A, Albani C, Summa M, et al. Multitarget Fatty acid amide hydrolase/cyclooxygenase blockade suppresses intestinal inflammation and protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent gastrointestinal damage. *FASEB J*. 2015;29(6):2616–27.
10. Scarpelli R, Sasso O, Piomelli D. *A Double Whammy*: Targeting Both Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) and Cyclooxygenase (COX) To Treat Pain and Inflammation. *ChemMedChem* [Internet]. 2016 Jun 20 [cited 2019 Jan 24];11(12):1242–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmdc.201500395>
11. Goodman MC, Xu S, Rouzer CA, Banerjee S, Ghebreselasie K, Migliore M, et al. Dual cyclooxygenase-fatty acid amide hydrolase inhibitor exploits novel binding interactions in the cyclooxygenase active site. *J Biol Chem*. 2018;293(9):3028–38.
12. Favia AD, Habrant D, Scarpelli R, Migliore M, Albani C, Bertozzi SM, et al. Identification and Characterization of Carprofen as a Multitarget Fatty Acid Amide Hydrolase/Cyclooxygenase Inhibitor. *J Enzym Inhib Med Chem* [Internet]. 2009 [cited 2019 Jan 24];329:48–56. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>