



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: FÁRMACOS MULTIDIANA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL
ALZHEIMER**

Autor: Irene Colás del Olmo

Convocatoria Julio 2020

Tutor: Jose María Sanchez Montero

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
2.1	Patología	5
2.1.1	La hipótesis colinérgica.....	6
2.1.2	La hipótesis de la cascada β-amiloide.....	6
2.1.3	La hipótesis tau.	7
2.1.4	Hipótesis del estrés oxidativo	7
2.2	Prevención.....	8
2.3	Diagnóstico.....	8
3	OBJETIVOS	9
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
5.1	Tratamiento actual de la enfermedad.....	10
5.1.1	Tratamiento farmacológico	10
5.1.2	Tratamiento no farmacológico.....	12
5.2	Tratamiento de EA con fármacos multidiana	13
6	CONCLUSIONES	18
7	BIBLIOGRAFÍA	19

1 RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una demencia degenerativa de carácter progresivo e irreversible, que provoca alteración de las funciones intelectuales superiores, es decir, altera el desarrollo de actividades diarias a las que, con el paso del tiempo, se asocian cambios anímicos, conductuales y alteraciones psicóticas. Se estima que, en todo el mundo, 44 millones de personas sufren algún tipo de demencia. La EA, que es la más frecuente de las demencias, supone un 60-80% del total de casos. Se calcula que esta cifra se habrá duplicado en 2030 y triplicado en 2050. El origen de la EA es una proteinopatía, donde se ven afectadas las proteínas β -amiloide, y la proteína tau, dando lugar a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, respectivamente, asociados al proceso neurodegenerativo. A día de hoy, el tratamiento de elección son los fármacos englobados en la familia de los anticolinesterásicos (rivastigmina, donepezilo o galantamina) que actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, enzima que cataliza la formación de acetilcolina y es responsable de la sintomatología del paciente, así como los inhibidores de los receptores de NMDA (memantina) que actúan a nivel de la regulación del potencial excitatorio en las neuronas, por lo que desempeñan un papel importante en la plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Recientemente ha surgido un nuevo enfoque con el que abordar esta enfermedad multifactorial. Se trata de los llamados fármacos multidiana o "Multi-Target-Directed ligands" (MTDLs), moléculas capaces de interactuar con más de una diana simultáneamente. y que empiezan a generar un enorme interés en la comunidad científica en el tratamiento de enfermedades muy complejas, como el Alzheimer. Este trabajo pretende pues, entender qué es la enfermedad del Alzheimer, qué opciones de tratamiento existen en la actualidad, así como el funcionamiento de los fármacos multidiana los cuales parecen apuntar a un posible avance terapéutico en la EA. Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diversas bases de datos online, además libros y colaboraciones personales de especialistas en la materia.

Palabras clave: Enfermedad del Alzheimer, fármacos multidiana, moléculas híbridas, β -amiloide.

ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
AL	Ácido lipoico
APO-E	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amiloide
BuChE	Butirilcolinesterasa
Cdk5	Quinasa dependiente de ciclina 5
CEAFA	Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias
EA	Enfermedad del Alzheimer
ECG	Electrocardiograma
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GSK3 β :	Glucógeno sintasa quinasa 3 beta
5-HT6	Receptor de serotonina 6
IACHe	Inhibidor de la acetilcolinesterasa
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAO	Monoamino oxidasa
MTDLs	Multi-target-Directed Ligands
NMDA	N-metil-D-aspartato
NT	Neurotransmisor
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONF	Ovillos neurofibrilares
PAS	Sitio aniónico periférico
PET	Tomografía por emisión de positrones
P-tau	Proteína tau fosforilada
Pro-NGF	Precursor del crecimiento nervioso
RM	Resonancia magnética
SAP	Serum Amyloid Component
SPECT	Tomografía por positrón simple
TC	Tomografía computerizada

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer es una demencia degenerativa de carácter progresivo e irreversible, que provoca una disfunción en las capacidades intelectuales superiores, es decir, altera el desarrollo de actividades diarias a las que, con el paso del tiempo, se asocian cambios anímicos, conductuales y alteraciones psicóticas. La OMS considera las demencias como prioridad de salud pública mundial por el elevado número de personas que las padecen, además de por las repercusiones socio-económicas que conlleva para el conjunto de la sociedad. (1)

La enfermedad del Alzheimer suele deberse a la combinación de varios factores, donde la edad se considera el factor de riesgo más evidente, siendo las mujeres quienes presentan un riesgo superior. También puede influir la herencia genética, ya que se ha comprobado que alteraciones genéticas pueden provocar mutaciones en los genes APP y las presenilinas 1 y 2. Otros factores de riesgo destacados pueden ser el tabaco, una nutrición inadecuada, y otras patologías asociadas, sobre todo aquellas que afectan al sistema nervioso central. (2)

Se estima que, en todo el mundo, 44 millones de personas sufren algún tipo de demencia. La EA, que es la más frecuente de las demencias, supone un 60-80% del total de casos. Se calcula que esta cifra se habrá duplicado en 2030 y triplicado en 2050 (3)

La Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA) apunta que en España hay unos 800.000 enfermos. (4)

La esperanza de vida de un enfermo de Alzheimer tiene relación con la edad de comienzo de la enfermedad, estimándose que, en promedio, la supervivencia de un paciente con demencia puede ser de 5 a 10 años desde el momento del diagnóstico. (5)

2.1 Patología

Se trata de una proteinopatía, donde se ven afectadas las proteínas β -amiloide, y la proteína tau, dando lugar a la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares, respectivamente, asociados al proceso neurodegenerativo. (6)

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se produce por la formación de depósitos insolubles extracelulares (placas amiloides o seniles) como intracelulares (ovillos neurofibrilares). Estas sustancias producen neurotoxicidad que conduce a la muerte celular o apoptosis neuronal. Además, se produce disminución de la concentración de acetilcolina (Ach), estrés oxidativo, y neuroinflamación. Como consecuencia se produce una disminución de las

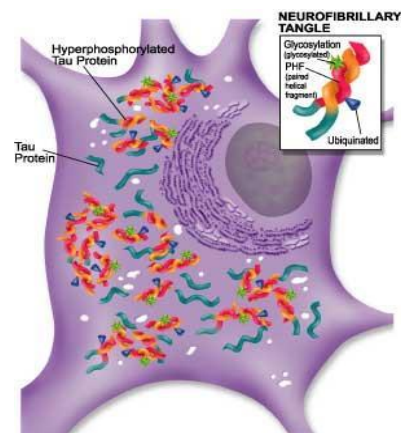


Figura 1. Formación de los ovillos interneurales (7)

conexiones sinápticas, que hacen que disminuya la densidad neuronal, produciéndose una cascada de alteraciones que son las que desencadenan la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad. (7)

Las causas de la EA no han sido completamente descubiertas, pero se han propuesto hipótesis que podrían llegar a explicar el origen de esta enfermedad. Las más destacadas son la hipótesis colinérgica, la hipótesis β -amiloide y la hipótesis tau.

2.1.1 La hipótesis colinérgica

Es la más antigua de las hipótesis y es en la que actúan la mayoría de los tratamientos disponibles hoy en día.

En estados avanzados de la EA, se observa que la actividad de la acetilcolina está disminuida en un 90%, de modo que el sistema colinérgico queda afectado de tal manera que se produce un deterioro cognitivo y de memoria. Conforme avanza la enfermedad, se produce un progresivo empeoramiento de los síntomas. Los medicamentos utilizados tradicionalmente para tratar los síntomas de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, con la finalidad de evitar la degradación del neurotransmisor de acetilcolina por la enzima acetilcolinesterasa. (IACHÉ). (7)

2.1.2 La hipótesis de la cascada β -amiloide.

En individuos sanos el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) es llevada a cabo por las enzimas α y γ -secretasa a través de la llamada vía no amiloidogénica, en la cual no se forman los polímeros β -amiloide₁₋₄₀ y β -amiloide₁₋₄₂ característicos de la EA. La hipótesis de la cascada β -amiloide defiende que mutaciones en la proteína precursora amiloide (APP) o en las Presenilinas (PS), dan lugar a un procesamiento inadecuado de la APP, a través de la vía amiloidogénica formándose los polímeros β -amiloide₁₋₄₀ y β -amiloide₁₋₄₂, siendo estos últimos más neurotóxicos y con una mayor agregación dando lugar a las llamadas placas seniles. Este catabolismo propio de la enfermedad, se produce por acción de la β -secretasa, que realiza la primera escisión, y la γ -secretasa, que realiza la segunda escisión, y se ve agravado por mutaciones de la apolipoproteína E (APO-E). La acumulación de estos polímeros, da lugar a placas pre-seniles, que evolucionarán a placas seniles debido a la precipitación de los polímeros de la proteína de β -amiloide.

Como consecuencia de la formación de estas placas seniles, se ha visto que las células de la microglía activan un proceso inflamatorio crónico que conlleva la destrucción tanto a nivel estructural como funcional de las neuronas. A su vez, este fenómeno da lugar a la producción de radicales de oxígeno reactivos (ROS), produciéndose el estrés oxidativo del que hablaremos más adelante. Se ha observado que la cantidad de polímeros de β -amiloide₁₋₄₂ y la muerte neuronal están correlacionadas, por lo que, desde el punto de vista del tratamiento de la enfermedad, parece ser interesante la búsqueda del control de la formación de estos polímeros. (8)

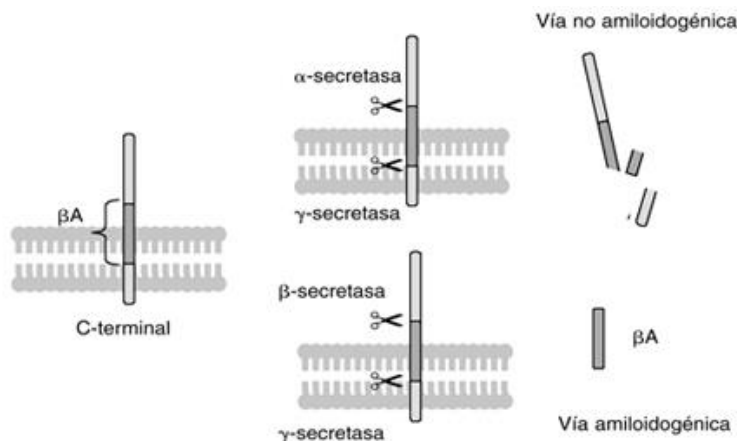


Figura 2. Las dos vías principales de proteólisis de la APP.

2.1.3 La hipótesis tau.

Esta teoría parte de la hipótesis anterior. La proteína tau, en condiciones normales estabiliza los microtúbulos, sin embargo, la producción de las placas β-amiloide conduce a la activación de las quinasas glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3 β) y quinasas dependiente de ciclina 5 (Cdk5), lo que da lugar a una hiperfosforilación de la proteína tau y a su posterior oligomerización. El túbulo se vuelve inestable, convirtiéndose en grandes trozos de filamentos tau que se agregan dando lugar a los ovillos neurofibrilares (ONF). Estos ONF son insolubles, y llevan a una pérdida anormal de la comunicación entre las neuronas y el procesamiento de señales y finalmente a una apoptosis en las neuronas. (9)

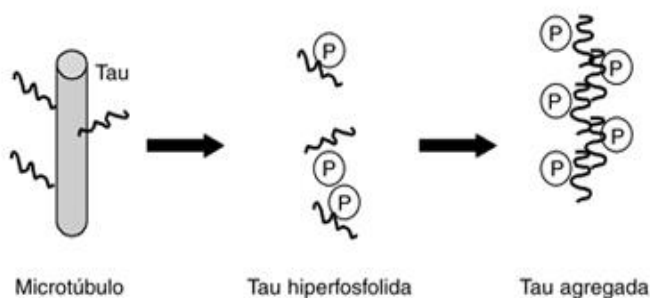


Figura 3. Fosforilación y agregación de la proteína tau

Por tanto, las lesiones que caracterizan a la EA son las placas β-amiloides (también llamadas placas seniles) y los ONF, que se relacionan directamente con la degeneración progresiva de las neuronas. (10)

2.1.4 Hipótesis del estrés oxidativo

El estrés oxidativo ha sido reconocido como un factor contribuyente en el envejecimiento y en la progresión de múltiples enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. El aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) asociadas con la pérdida de la función mitocondrial dependiente de la edad y de la enfermedad, la homeostasis de metales inadecuada, y la defensa antioxidante reducida afectan directamente a la actividad sináptica y a la neurotransmisión en las

neuronas que conducen a la disfunción cognitiva. Además, los objetivos moleculares afectados por ROS incluyen ADN nuclear y mitocondrial, lípidos, proteínas, homeostasis de calcio, función mitocondrial, la arquitectura celular, receptores celulares y los procesos de endocitosis. El metabolismo celular anormal a su vez podría afectar la producción y la acumulación de β -amiloide y de la proteína Tau hiperfosforilada, que podría empeorar la disfunción mitocondrial y la producción de ROS, contribuyendo así a un ciclo vicioso. Por tanto, debido a creciente evidencia que implica ROS en la etiología de la EA, cabe destacar los fármacos con actividad antioxidante como posible herramienta terapéutica. (11)

2.2 Prevención.

El diagnóstico temprano de la enfermedad en la medida de lo posible, se considera uno de los pilares en la prevención de la EA. Se ha demostrado con buen nivel de evidencia que la prevención de los factores de riesgo vascular desde los estados preclínicos de la enfermedad puede retardar la aparición de las fases clínicas de la enfermedad y disminuir la velocidad de progresión. También es importante tener en cuenta que las personas con mayor capacidad cognitiva natural presentan los síntomas de la demencia más tarde. En general, se recomienda el control de los factores de riesgo vascular, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus y los hábitos de vida saludables (consumo de ácidos grasos omega-3, realización de ejercicio físico y mental) por la clara evidencia que existe sobre su beneficio en otros aspectos de la salud. (12)

2.3 Diagnóstico

Suelen ser las pérdidas de memoria las que incitan a los pacientes a acudir al médico por primera vez. En función de la progresión de la enfermedad las herramientas a utilizar son muy diferentes. Primero se realiza un test cognitivo general, una escala funcional y una escala de estadiaje para poder confirmar la demencia. Los criterios diagnósticos más utilizados son los NINCDS-ADRDA. Por un lado, la fiabilidad de estos criterios aumenta con el número de visitas al médico, de manera que el médico puede establecer un diagnóstico adaptando de forma individual estos criterios, sin embargo, disminuye su fiabilidad cuando el paciente es de edad muy avanzada o presenta comorbilidades. (13)

Debido a que la demencia es un trastorno que puede ser producido por múltiples causas, primero es importante llevar a cabo un diagnóstico diferencial. Para ello, es necesario llevar a cabo una analítica de sangre. Si los resultados de las pruebas llevadas a cabo en el laboratorio y el electrocardiograma (ECG) son normales significa que hay que llevar a cabo otras pruebas diagnósticas complementarias. Posteriormente, es conveniente pruebas de imagen como son la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) para descartar otras patologías como hidrocefalia o neoplasias. También se pueden realizar pruebas de imagen diagnósticas de mayor coste y eficacia como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía por positrón simple (SPECT). (13)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA DEL GRUPO NINCDS-ADRDA
Criterios para el diagnóstico:
<ul style="list-style-type: none">➤ Demencia diagnosticada mediante examen clínico, examen neuropsicológico y documentada con test generales como son el MMSE o Blessed.➤ Ausencia de trastornos a nivel de la conciencia.➤ Deterioro de dos áreas cognitivas➤ Ausencia de comorbilidades relacionadas con la demencia o que pudieran explicarla.➤ Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones.➤ Estadio inicial entre los 40-90 años, por lo general después de los 65 años.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de EA del grupo NINCDS-ADRDA. [Fuente: Sociedad Española de neurología. 2017]

La enfermedad del Alzheimer se considera definitiva cuando presenta los criterios diagnósticos del grupo NINCDS-ADRDA. (ver tabla 1) y cuando existe una comprobación de la existencia de EA mediante la histología patológica que se ha obtenido a través de una biopsia o autopsia. El diagnóstico clínico de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas ha mejorado con la aplicación de biomarcadores del proceso neuropatológico asociado a la enfermedad. El objetivo actual de la investigación sanitaria, es poder diferenciar el Alzheimer de otras demencias en fases tempranas, cuando aún no es tan evidente la pérdida de memoria, donde juegan un papel muy destacado los biomarcadores para el diagnóstico precoz. Un biomarcador es una característica medible de forma objetiva evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, patológico o de la respuesta biológica a una intervención terapéutica. Para que un biomarcador se considere de utilidad diagnóstica debe tener una sensibilidad y especificidad de al menos un 80%. (14)

Dentro de estos biomarcadores se destacan la presencia de la proteína tau y del β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ha observado que en pacientes que padecen EA la proteína tau presente en el LCR está anormalmente fosforilada. Por otro lado, la presencia del β -amiloide se ha asociado con la fase inicial de aparición de la EA. Se han llevado a cabo estudios acerca de patrones que sugieren una susceptibilidad de padecer esta enfermedad. El factor genético más conocido hasta el momento, es el locus del APOE situado en el cromosoma 9. Consta de tres pares de alelos, siendo el par $\epsilon 4$, el que se ha asociado con la EA. La presencia de un alelo $\epsilon 4$ triplica las posibilidades de padecer EA y la presencia de ambos alelos aumenta las posibilidades de padecerla hasta en nueve veces. (15)

3 OBJETIVOS

- Obtener y analizar la enfermedad del Alzheimer y su tratamiento en la actualidad.
- Recoger toda la información acerca de los avances en el tratamiento del Alzheimer con fármacos multidiana.
- Comprender el funcionamiento de los fármacos multidiana como tratamiento alternativo al tratamiento farmacológico actual.

4 MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos Pubmed, Biblioteca Cochrane, Medline, y Google Scholar, donde se han efectuado búsquedas usando las palabras clave “multitarget drugs” “multitarget therapy in AD”, “hybrid molecules”, “multiple ligands” y “Alzheimer disease”. Además, se consultaron libros y revistas especializadas de química médica. Criterios de inclusión:

- La búsqueda se ha llevado a cabo con restricciones temporales. Los artículos, revistas y libros que se han tenido en cuenta abarcan desde el año 2009 al 2020.
- Para este trabajo se han seleccionado artículos y revistas únicamente escritos en español e inglés.
- Algunos de los artículos y revisiones incluidas se refieren a ensayos clínicos de fármacos multidiana para el tratamiento de la Enfermedad del Alzheimer.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 Tratamiento actual de la enfermedad

En la actualidad, el tratamiento disponible para la enfermedad del Alzheimer es únicamente paliativo. Es decir, no erradican la enfermedad ni tienen un impacto sobre la supervivencia, aunque sí mejoran la calidad de vida del paciente. (16)

5.1.1 Tratamiento farmacológico

Actualmente se cuenta con dos tipos de fármacos específicos para tratar sintomáticamente la EA: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IChE): donepezilo, rivastigmina y galantamina, y un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA): memantina. (16)

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IChE): Inhiben de forma selectiva, competitiva y reversible la acetilcolinesterasa. Previenen la hidrólisis de acetilcolina originando un incremento de esta en las sinapsis colinérgicas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IChE) han demostrado ser efectivos en el enlentecimiento del deterioro cognitivo.

-Donepezilo: es un fármaco derivado de la piperidina. Se utiliza para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave. Es 1000 veces más potente en la inhibición de la acetilcolinesterasa cerebral que con otras colinesterasas periféricas como la butirilcolinesterasa (BuChE). (16)

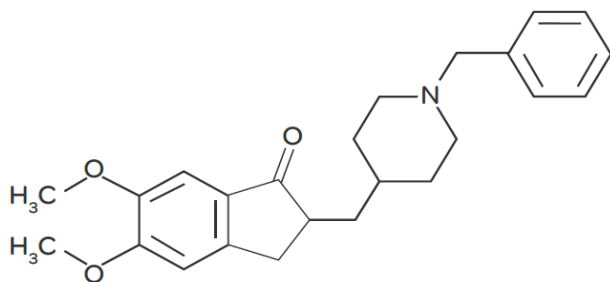


Figura 4. Estructura molecular del donepezilo (16)

-Rivastigmina: es un derivado carbámico. Se utiliza en el tratamiento sintomático de la demencia en pacientes con EA leve y moderada además de tratar los síntomas de la demencia con parkinsonismo idiopático leve y moderada. El tartrato de rivastigmina es capaz de dirigirse tanto a la BuChE como a la AChE. Se trata de un carbamato capaz de unirse a la AChE, que divide a la rivastigmina en compuestos fenólicos que se excretan rápidamente por el cuerpo. (16)

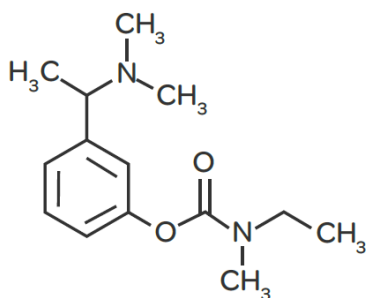


Figura 5. Estructura molecular de la rivastigmina (16)

-Galantamina: es un alcaloide terciario, que además del mecanismo de acción tipo del grupo presenta un mecanismo de acción adicional, ya que ejerce un papel modulador del receptor nicotínico de la acetilcolina, amplificando su respuesta y aumentando la liberación de acetilcolina. También estimula la liberación de otros neurotransmisores implicados en la formación de la memoria, como el glutamato, ciertas monoaminas y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que podría favorecer su acción. Está indicado en la EA leve y moderada. (16)

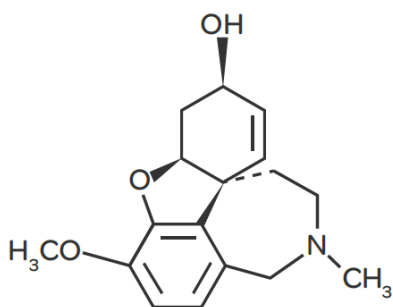


Figura 6. Estructura molecular de la galantamina (16)

- Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato: El fármaco representativo es la memantina, que puede utilizarse tanto solo como en combinación de algún anticolinesterásico. Las autoridades sanitarias aprobaron su uso en las formas moderadas a severas de la enfermedad, indicaciones que no tenían IChE. (16)

-Memantina: es un inhibidor del receptor NMDA que actúa disminuyendo las concentraciones en exceso de glutamato en el organismo. De esta manera, modula los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal, dando lugar a la actividad anormal del cerebro. Por tanto, puede desacelerar la pérdida de las capacidades cognitivas en las personas con EA o puede ayudar a mejorar la capacidad para recordar y pensar. (16)

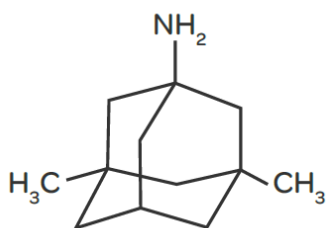


Figura 7. Estructura molecular de la memantina (16)

5.1.2 Tratamiento no farmacológico

Uno de los objetivos del tratamiento de la EA es tratar de mantener lo máximo posible la autonomía del paciente. En este sentido, se insta el tratamiento no farmacológico, dirigido a estimular las capacidades cognitivas del paciente, a mantenerlo activo por más tiempo, y a mejorar la relación con los cuidadores y familiares. Las terapias que incluyen tratamiento farmacológico y no farmacológico, se denominan terapias combinadas. Como parte del tratamiento no farmacológico, se utilizan intervenciones de estimulación cognitiva, para las actividades de la vida cotidiana, o para mejorar la actividad física. Se ha comprobado que las personas que siguen una dieta mediterránea, han reducido el riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo y EA. (17)

En el caso de los pacientes que optan por una terapia alternativa, la *huperzina nutraceútica* ha demostrado ser beneficiosa tanto para la función de la memoria como para las actividades de la vida diaria. (18)

La deficiencia de vitamina D también se identificó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la demencia de cualquier causa, por lo que se recomienda la suplementación para los pacientes en los que se diagnostica la deficiencia. (19)

En el último decenio, los suplementos de ácidos grasos omega-3, incluido el aceite de pescado, mostraron una mejora en el pensamiento y la memoria en pacientes con DCL que tomaban dichos suplementos, aunque estos estudios estuvieron limitados por el reducido tamaño de la muestra. (20)

5.2 Tratamiento de EA con fármacos multidiana

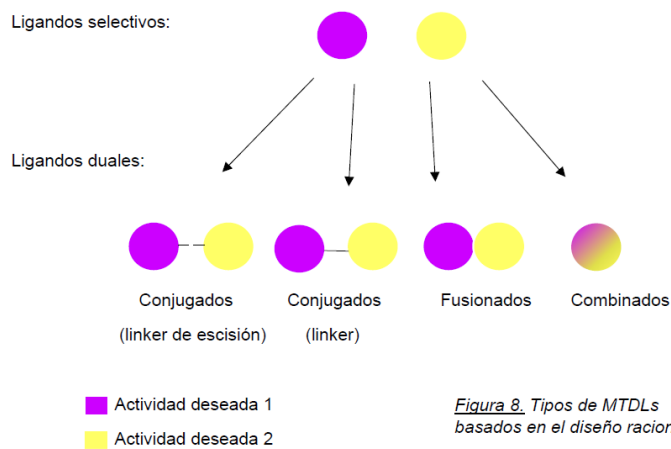
Nuevos estudios apuntan a un prometedor avance en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer gracias al desarrollo de un nuevo enfoque llamado fármacos multidiana o "Multi-Target-Directed Ligands" (MTDL). Se trata de medicamentos diseñados para interactuar con más de un objetivo responsable de la patogénesis de una determinada enfermedad. Los MTDLs son, por tanto, combinación de dos fármacos que actúan de manera independiente y distinta, constituyendo un mismo compuesto. Además, el hecho de que actúen simultáneamente, aumenta los efectos de estas sustancias. (21)

El objetivo de la terapia es restablecer el conjunto de redes perturbadas apuntando paralelamente a las dianas clave por medio de los medicamentos multidiana, ya que los fármacos que se dirigen a un solo objetivo pueden ser inadecuados para el tratamiento de enfermedades como los síndromes neurodegenerativos, que implican múltiples factores patógenos. Además, se lograría una mayor eficacia terapéutica, así como una disminución de los efectos secundarios, gracias al uso de dosis más pequeñas y precisas. Así pues, un MTDL eficiente debería no solo centrarse en los signos arquetípicos de esta enfermedad (acumulaciones anormales de péptidos β -amiloides y tauopátías, así como la deficiencia de la actividad colinérgica en el sistema nervioso central), sino que también debería abarcar otros aspectos relevantes como el estrés oxidativo o la excitotoxicidad, y la neuroinflamación, característicos en pacientes con EA. Además, el daño mitocondrial, el aumento de la apoptosis, el estrés nitroso, las alteraciones de calcio, y otros metales, así como las alteraciones de las apolipoproteínas también se han encontrado en pacientes que sufren EA. En el diseño de los fármacos multidiana la estrategia que parece tener un mayor potencial para el desarrollo de fármacos contra enfermedades multifactoriales como la EA es el diseño basado en objetivos. Este consiste en seleccionar dos o más fragmentos de fármacos que han mostrado una actividad específica en los objetivos de interés, a fin de desarrollar una nueva entidad química capaz de actuar sobre más de una diana. Este nuevo compuesto podría modular sinérgicamente la cascada de patologías presentes en la enfermedad, además de la mayor flexibilidad en el diseño del fármaco deseado. (21)

Los MTDL creados por medio de la combinación de estructuras los clasificamos en 3 grupos en función del grado en el que se hayan integrado las estructuras de los ligandos selectivos para dar lugar a los compuestos híbridos. (21)

- i) Conjugados ("linked"): las estructuras moleculares no se integran entre sí, sino que se unen mediante un "linker" o estructura conectora que no está presente en ninguno de los ligandos selectivos. Los fármacos así diseñados tienen más probabilidades de tener un peso molecular (MW) elevado. Este linker normalmente se diseña de forma que sea metabólicamente estable, de manera que la molécula multidiana sea capaz de interactuar con ambas dianas. Algunos MTDLs conjugados contienen un linker de escisión, diseñado para ser metabolizado y de esta manera liberar los dos ligandos, que de manera independiente interactúan con cada una de las dianas. (21)

- ii) Fusionados (“fused”): las estructuras moleculares se encuentran en contacto, pero en este caso no se encuentran interconectadas por ningún espaciador ni se encuentran solapadas. (21)
- iii) Combinados (“merged”): la estructura final contiene fragmentos significativos de los farmacóforos seleccionados. Estos MTDLs, se sintetizan a partir de marcos moleculares que se superponen o están muy integrados. Es probable que estos compuestos tengan un menor peso molecular y potencialmente mejores propiedades similares a la de los medicamentos. Son también llamados “híbridos moleculares”. (21)



Una clara ventaja de la estrategia de MTDL frente al diseño de fármacos convencionales es que evita la falta de eficacia en comparación al efecto clínico producido por moléculas pequeñas, ya que, al tratarse de una combinación de estructuras, su tamaño resultante es mayor y por tanto también su efecto. Una consideración especial en el diseño de MTDLs contra las enfermedades neurodegenerativas es que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que resulta interesante optimizar algunos factores fisicoquímicos críticos como la lipofilia, la solubilidad en agua, la farmacocinética y farmacodinamia, entre otros. Otro aspecto positivo de estos MTDLs, es que suprimen el riesgo de interacción medicamentosa. Además, la simplificación del régimen terapéutico podrá añadir un valor significativo para los pacientes con demencia y sus cuidadores que tienen unas dificultades inherentes para cumplir con el tratamiento y la terapia. (22)

Híbridos prometedores en el tratamiento de la EA

Como se ha mencionado anteriormente, la EA es una patología de etiología múltiple, de forma que en su desarrollo se encuentran implicadas diversas dianas. Dado el origen multifactorial de esta patología, la terapia monodiana no es suficiente para lograr el objetivo terapéutico deseado, por lo que se ha planteado el desarrollo de MTDLs partiendo de moléculas con actividad selectiva sobre alguna de las dianas implicadas en el desarrollo de esta enfermedad. Por este motivo en este trabajo se ha

realizado una selección de fármacos híbridos cuyos resultados han sido prometedores hasta la actualidad.

Idalopiridina

La Idalopiridina, se trata de un fármaco que tiene una fracción de triptamina (alcaloide monoamina) dirigido contra el antagonista del receptor de serotonina 5-HT₆ y una fracción inhibidora del AChE. El receptor de serotonina 6 (5-HT₆) es un subtipo de receptor se expresa en la corteza cerebral y el hipocampo, donde se ha propuesto que desempeñe un papel en los trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Además, se cree que los antagonistas del receptor 5-HT₆ podrían mejorar la neurotransmisión colinérgica, glutamatérgica, noradrenérgica y dopaminérgica. Por tanto, la combinación del efecto antagonista contra este receptor, junto con una inhibición de la AChE podría ser una metodología inteligente para el diseño de un fármaco híbrido terapéutico contra la enfermedad del Alzheimer.

Este es el compuesto híbrido contra el Alzheimer más avanzado hasta hoy, ya que la fase 3 de los ensayos clínicos se ha realizado con humanos tratados con una combinación del donepezilo y la idalopiridina logrando una mejoría estadísticamente significativa de la función cognitiva. (23)

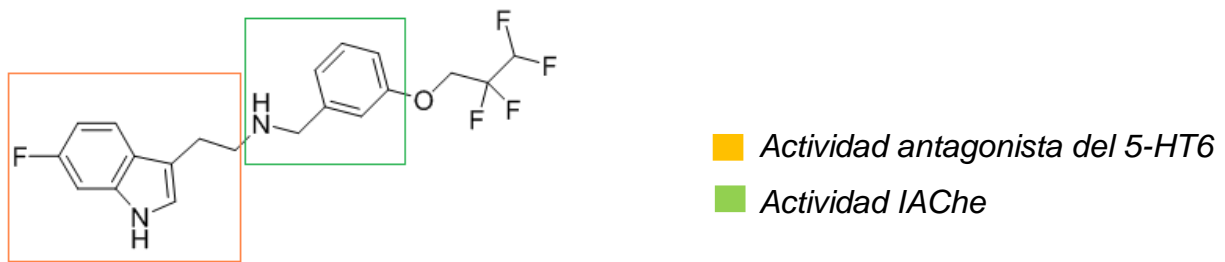


Figura 9. Estructura molecular de la idalopiridina

Ladostigil

Diseñado por Weinstock y cols. resulta de la combinación del fragmento etil-(metil)-carbamato de fenilo del fármaco rivastigmina (IAChE), junto con propargil-(1R)-aminoindano de la rasagilina (antiparkinsoniano), que inhibe de manera selectiva e irreversible a la monoamino oxidasa B. La fracción de la rivastigmina no era suficiente para ralentizar el deterioro cognitivo, por ello se combinó con la estructura de la rasagilina. Como resultado, se obtuvo un inhibidor dual de la AChE y de BuChE y un inhibidor selectivo MAO B cerebral. El Ladostigil tiene una capacidad inhibitoria 100 veces mayor sobre la BuChE que sobre la AChE, lo cual resulta interesante ya que mientras que en los individuos sanos la BuChE se encuentra disminuida, en el Alzheimer la BuChE se encuentra aumentada en comparación con la AChE, jugando un papel importante en la formación de las placas β -amiloides y los NFTs. Es utilizado en el tratamiento crónico, ya que la inhibición de la MAO B se produce gracias a los metabolitos activos que se producen tras el metabolismo del Ladostigil, los cuales son 500-600 veces más activos que la molécula inicial. (24)

La inhibición de esta enzima da lugar a una acción antidepresiva y anti-parkinsoniana, aumentando la concentración de los neurotransmisores de serotonina, noradrenalina y dopamina, mejorando a su vez los síntomas de la EA. (25)

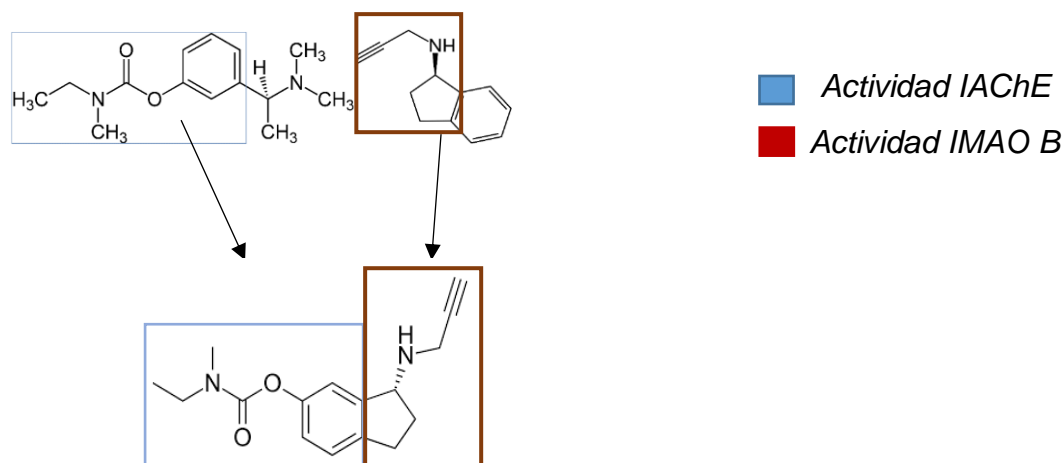


Figura 10. Estructura molecular del Ladostigil

Estos efectos pueden estar asociados a los efectos inmunomoduladores y antioxidantes del Ladostigil. Se ha demostrado un aumento del precursor del crecimiento nervioso (pro-NGF) en varias regiones del cerebro, como resultado de una mayor actividad neuronal. Además, también se ha visto que es capaz de restablecer los niveles de expresión génica de iNOs, IL-1 β , IL-16 y TNF-alfa. Estudios adicionales sobre su actividad neuroprotectora mostraron cambios en varios genes y proteínas del hipocampo, relacionado con la vía del estrés oxidativo mediado por el hierro, como la disminución de las enzimas antioxidantes y la inducción de ferritina. (26)

Se ha descubierto que el Ladostigil es capaz de invertir el efecto del envejecimiento en los niveles de expresión de ARNm, de diversos genes asociados con el metabolismo y los procesos de oxidación en el hipocampo. Además, estudios genómicos demuestran que el Ladostigil es capaz de regular significativamente los niveles en el hipocampo de las ratas del gen PS1 disminuyéndolo, lo cual es importante para disminuir la formación de las placas β -amiloide. (26)

ASS234

La bencilpiperidina-indolil-propargamina (ASS234) ha sido estudiada, demostrando resultados prometedores. Estos híbridos contienen el resto N-bencilpiperidina de Donepezilo (inhibiendo la AChE y BuchE) y el resto indolil-propargilamina de PF9601N (inhibidor de la MAO B). (27)

Esta molécula de múltiples objetivos tiene propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, e inhibe la auto agregación de β -amiloide₁₋₄₂ y β -amiloide₁₋₄₀. Al indagar sobre el mecanismo de acción, se han explorado varias vías de señalización relacionadas con la enfermedad de Alzheimer que muestran que ASS234 contrarresta el estrés neuroinflamatorio y oxidativo que promueven la inducción de varios genes

antioxidantes clave. Experimentos con ASS234 en ratones mostraron su capacidad para reducir la carga de placa amiloide y la gliosis en la corteza y el hipocampo, mejorando los déficits de aprendizaje inducidos por la escopolamina. (27)

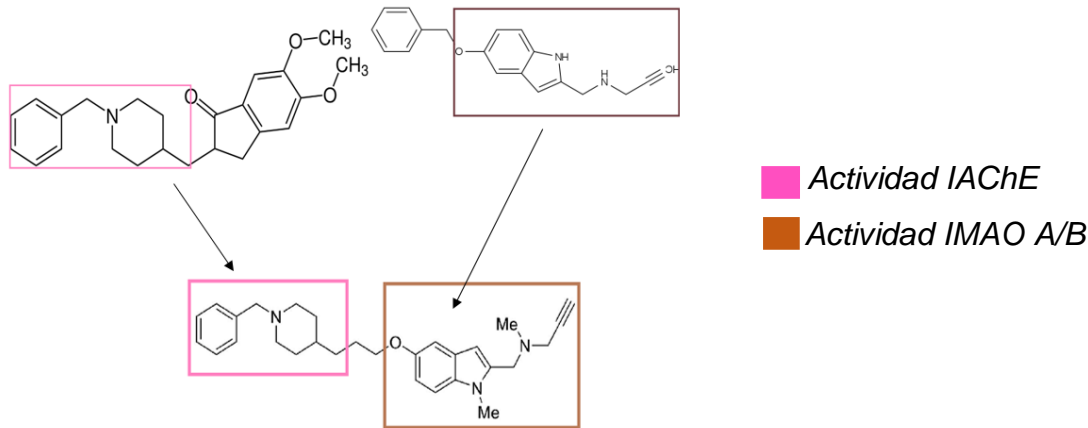
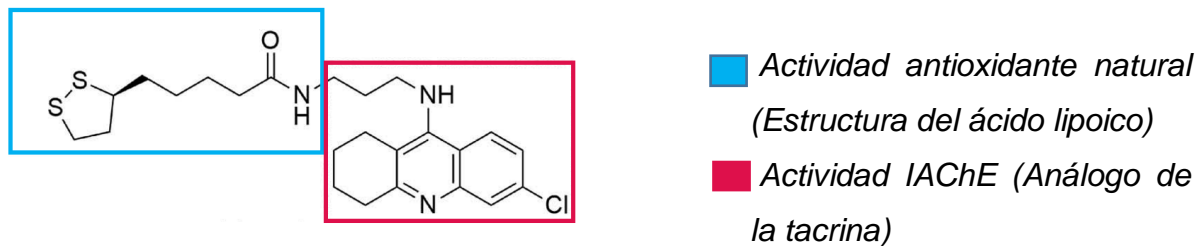


Figura 11. Estructura molecular del ASS234

Lipocrina

La reconocida evidencia sobre la participación del estrés oxidativo en la patogénesis de la EA, ha conducido a la idea de diseñar compuestos que actúen en la fuente de producción de especies reactivas de oxígeno. (28)

En la búsqueda de MTLDs capaces de actuar con la mayor anticipación posible en la cascada neurodegenerativa, se utilizó la estructura del ácido lipoico (AL), un antioxidante natural que ejerce diferentes efectos protectores en los procesos neurodegenerativos. Este se combinó con un derivado de la tacrina, el primer inhibidor del AChE aprobado para el tratamiento de la EA. Por tanto, esta combina las propiedades antioxidantes del AL en una sola molécula con la inhibición de la AChE, (mejorando así la transmisión colinérgica), inhibe la agregación de β -amiloide y disminuye el estrés oxidativo. (28)



Memoquina

La Memoquina fue diseñada por Cavalli y cols (29) tomando como punto de partida un núcleo de poliamina, derivado de la caproctamina. Este fármaco es un agente dimérico con actividad anticolinesterásica y un competitivo antagonista del receptor M2 muscarínico. Se ha visto que los fármacos que antagonizan selectivamente a los receptores presinápticos muscarínicos M2 también pueden ser interesantes en la EA, ya que facilitan la liberación de ACh. La caproctamina disminuye la hidrólisis del ACh

,aumenta la liberación de ACh en la sinapsis y por tanto, disminuye el déficit cognitivo en la EA. Además de las propiedades colinérgicas, se propuso añadir a caproctamina otra actividad beneficiosa para la EA, como la propiedad antioxidante, neutralizando los radicales libres. Para ello, se sustituyó la cadena polimetilénica interna por un fragmento de 1,4-benzoquinona, que se encuentra en la coenzima Q10. Este fragmento actúa como un potente antioxidante mitocondrial, impidiendo la neurotoxicidad inducida por β -amiloide en el hipocampo. Por lo tanto, la Memoquina apunta a ser un verdadero modificador de enfermedades en contraste con los fármacos que se comercializan actualmente. (29)

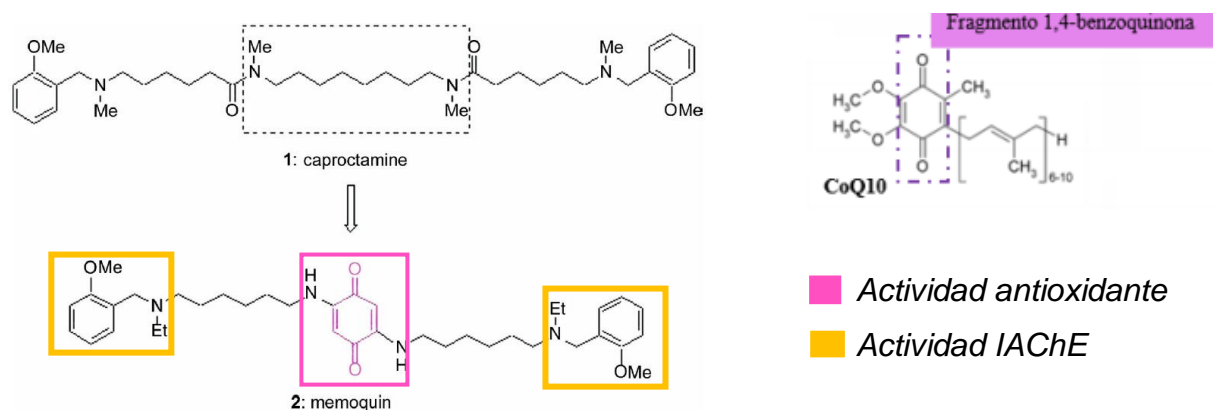


Figura 13. Estructura molecular de la memoquina a partir de la caproctamina

6 CONCLUSIONES

Tras analizar los resultados y la información obtenida acerca de la Enfermedad del Alzheimer, destacamos la importancia de un buen diagnóstico precoz con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad. Hoy en día los únicos fármacos disponibles de la enfermedad son los anticolinesterásicos y los inhibidores de receptores de NMDA que reducen la sintomatología del paciente, actuando por tanto como paliativos. La cura para la enfermedad de Alzheimer está en continua investigación y se dirige inevitablemente hacia la búsqueda y mejora de nuevos fármacos multidiana que no se centren en una única estrategia, sino que actúen sobre distintos procesos que intervienen en la etiología de esta enfermedad debido a que la terapia con fármacos monodiana convencionales no ha permitido obtener los resultados deseados. Por este motivo, es imprescindible continuar investigando y ensayando fármacos, para que en los próximos años puedan comercializarse como terapias innovadoras.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. Mark W. Bondi, Emily C. Edmonds, And David P. Salmon. (2017) Journal of the international neuropsychological Society. 23:9-10, 818–831. DOI: 10.1017/S135561771700100X
2. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. Christiane R, and Richard M. (2014) Biochem Pharmacol. 88:4, 640–651.
3. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Josep Garre-Olmo. (2018) Revista de neurología. 66:11, 377-86. PMID: 29790571.
4. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. Kurt A Jellinger, Johannes A. (2010) Acta Neuropathologica. 119:4, 421-33. DOI: 10.1007/s00401-010-0654-5. DOI: [10.1016/j.bcp.2013.12.024](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024)
5. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer's Association Research Framework. Clifford R Jack, Terry M Therneau, Stephen D. Weigan, Heather J. Wiste. (2019) 76:10, 1174–1183. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1971
6. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Harald H, M.-Marsel M, A Claudio C, Martin R Farlow. (2018) Brain. 141:7, 1917–1933. DOI: 10.1093/brain/awy132
7. Reconsideration of anticholinesterase therapeutic strategies against Alzheimer's disease. Huan W, Haiyan Z. (2019) ACS Chemical neuroscience. 10:2, 852-862. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00391.
8. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. Tuomas P J K, Michele V, Christopher M Dobson. (2014) Nature reviews, molecular cell biology. 15:6, 384–396
9. Multitarget Drug Discovery for Alzheimer's Disease: Triazinones as BACE-1 and GSK-3 β Inhibitors. Federica P, Angela De S, Paola B, Andrea A, Maria S et al. (2015). Angewandte Chemie. 54:5, 1578-1582. DOI. 10.1002/anie.201410456.
10. Neurodegeneration in Alzheimer disease: role of amyloid precursor protein and presenilin 1 intracellular signaling. Mario N, Stefano T, Alessandro C, Valentina V et al. (2012). Journal of toxicology. 187297. DOI: 10.1155/2012/187297.
11. Exploiting the lipoic acid structure in the search for novel multitarget ligands against Alzheimer's disease. Michela R, Elena S, Manuela B, Andrea T, Riccardo et al. (2011) European journal of medicinal chemistry. (2011) 46:11, 5435-5442. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.09.001.
12. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. (2017) Alzheimers research and therapy. 9:1, 71. DOI 10.1186/s13195-017-0297-z.

13. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history and diagnostic criteria. Bruno D, Harald H, Howard H Feldman, Philip S. (2016) *Alzheimers Dement.* 12:3, 292-323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
14. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. Vasileios M, Athanasios A. (2017) *Current Alzheimer research.* 14:11, 1149-1154. DOI: 10.2174/1567205014666170203125942
15. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. (2014) *Revista de Neurología.* 58:7, 308-317. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5807.2013394>
16. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Loveman E, Green C, Kirby J, et al. (2006) *Health Technol Assess.* 10:1, 3-4, 9-11, 1-160. DOI: 10.3310/hta10010.
17. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Balwinder S, Ajay K Parsaik, Michelle M Mielke, Patricia J Erwin et al. (2014) *Journal of Alzheimers Disease.* 39:2, 271–82. DOI: 10.3233/JAD-130830
18. Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. Shu-Huai X, Chun-Xiao Z, Rui Z, Li A. (2014) *Evidence Based Complementary and alternative medicine.* 363985. DOI: 10.1155/2014/363985
19. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Thomas J Littlejohns, William E Henley, Iain A Lang, Cedric A. (2014) *Neurology.* 83:10, 920–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755.
20. Role of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. Prem P Gupta, Rishabh D Pandev, Diwakar J, Vikesh S et al. (2015) *American journal of Alzheimer's disease and other dementias.* 30:2, 178–82. DOI: 10.1177/1533317514542644.
21. Developments with multi-target drugs for Alzheimer's disease: an overview of the current discovery approaches. Juan F. González, Andrés R. Alcántara, Antonio L. Doadrio y José María Sánchez-Montero (2019). *Expert Opinion on Drug Discovery,* 14:9, 879-891, DOI: 10.1080/17460441.2019.1623201
22. Navigating the targeted multiobjective ligands chemical space: from hybrids to fragments in Alzheimer's disease. Federica P, Andrea C, María Laura B, et al (2016). *Molecules.* 21:4, 466. DOI: 10.3390/molecules21040466.
23. Effect of Idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials. Alireza A, Lutz F, Clive B, et al. (2018) *JAMA.* 319:2,130–142, DOI: 10.1080/17460441.2019.1623201

24. A novel anti-Alzheimer's disease drug, Ladostigil Neuroprotective, multimodal brain-selective monoamine oxidase and cholinesterase inhibitor. Orly W, Tamar A, Orit B, Mousa BH Youdim. (2011) Internet Review Neurobiology. 100, 191-215. DOI:10.1016/B978-0-12-386467-3.00010-8.
25. Multitarget neuroprotective and neurorestorative Antiparkinson and anti Alzheimer drugs Ladostigil and M30 derived from rasagiline. Mousa BH. Youdim. (2016) Experimental neurobiology. 22:1, 1-10.
26. Neuroprotective Effects of Multifaceted Hybrid Agents Targeting MAO, Cholinesterase, Iron and β -Amyloid in Ageing and Alzheimer's Disease. Orly W, Tamar A, Orit BA, Mousa BH Youdim. (2016) British Journal of Pharmacology. 173:13, 2080-94.
27. ASS234 Highlights: A Promising Novel Therapeutic Agent for Alzheimer's Therapy. Alejandro R, Jose Marco C, Eva R. (2020) Neural Regen Res. 15:1, 30-35
28. Exploiting the lipoic acid structure in the search for novel multitarget ligands against Alzheimer's disease. Michela R, Elena S, Manuela B, Andrea T. et al. (2011) European Journal of Medicinal Chemistry. 46, 5435-5442.
29. Memoquin: a multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. (2009) Andrea C, Maria Laura B, Carlo. 6:1, 152-62.