



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: Fármacos Multidiana.**

Autor: Natalia Martínez Puig

Tutor: Giorgio Giorgi

Convocatoria: Junio 2018

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES. ....	3
1. Fármacos multidiana. ....	3
2. Alzheimer.....	4
3. Cáncer.....	6
OBJETIVOS.....	8
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
1. Lead Generation.....	8
2. Optimización de un cabeza de serie.....	11
3. Ligandos multidiana para el tratamiento del Alzheimer.....	12
3.1 ASS234.....	13
3.2 Derivados MTDL-1 y MTDL-2 como inhibidores duales de acetilcolinesterasas y MAO.....	14
3.3 Derivados MTDL-3 y MTDL-4 como inhibidores duales de ChE y MAO.....	15
4. Ligandos multidiana para el tratamiento del cáncer.....	15
4.1 Diferencias entre anticuerpos monoclonales y moléculas de inhibición tirosin quinasa.....	16
4.2 Anticuerpos monoclonales.....	17
4.3 Inhibidores de tirosin quinasa.....	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

## **RESUMEN.**

Los fármacos multidiana son moléculas capaces de interactuar con una o más dianas por lo que van a resultar moléculas de gran interés en aquellas patologías con alteraciones a diferentes niveles y por tanto complejas. De todas las posibles aplicaciones que presentan, el presente trabajo recoge el diseño de fármacos multidiana para el tratamiento del Alzheimer y diversos tipos de cáncer.

En primer lugar se van a tratar aquellas estrategias para la búsqueda de DMLs o cabezas de serie como son el método de cribado o *screening* y el método del diseño racional. Tras la obtención del compuesto será necesario llevar a cabo un proceso de optimización que permitirá por un lado conseguir la actividad deseada y por otro lado eliminar aquellos fragmentos de la molécula responsables de efectos no deseables.

Finalmente se explicará el diseño y la aplicación de diversos compuestos y sus análogos que han permitido obtener resultados positivos y prometedores capaces de frenar la patología del Alzheimer y el cáncer en diferentes niveles, desafiando el paradigma de “ un fármaco-una diana” llevado a cabo hasta el momento. Uno de los ejemplos con resultados más significativos es el caso del compuesto ASS234 y de sus análogos para el tratamiento del Alzheimer o el compuesto Sunitinib utilizado como antitumoral para inhibir la angiogénesis y el crecimiento tumoral en diversos tipos de cáncer.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.**

### **1. Fármacos multidiana.**

Un fármaco multidiana es aquella molécula capaz de interactuar con dos o más dianas terapéuticas diferentes de forma simultánea. La afinidad de este fármaco por su receptor podría ser menor pero se ha visto que pueden ser capaces de tener una mayor eficacia en su acción con respecto a otros fármacos más selectivos y potentes.

Estos fármacos podrían suponer una gran ventaja si hablamos de enfermedades multifactoriales donde existe una alteración en diferentes niveles como son las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

Existen diferentes términos para definir estas moléculas como son heterodímeros, fármacos promiscuos, ligandos duales, aunque actualmente el término que se utiliza para referirse a este tipo de ligandos es Designed Multiple Ligands (DMLs).(1)

Existen tres aproximaciones diferentes en la terapia múltiple:

- Cócteles de fármacos donde se administran diferentes fármacos cada uno con su principio activo, que poseen distintos mecanismos de acción y en formas farmacéuticas diferentes. Esta combinación ha sido utilizada por los médicos pero uno de los grandes inconvenientes que aparece con la administración de este cóctel de fármacos es que existe un gran incumplimiento terapéutico por parte del paciente, especialmente en enfermedades que cursan de forma asintomática como es el caso de la hipertensión.
- Fármacos co-formulados en la misma forma farmacéutica (Fixed dose combination, FDCs). En este caso nos encontramos con una pauta de dosificación más simple que en el caso anterior y que por tanto mejora el cumplimiento por parte del paciente. Existen en el mercado gran cantidad de FDCs que de forma exitosa han mejorado tratamientos como la hipercolesterolemia por combinación de un inhibidor de la absorción de colesterol (Ezetimiba) y una estatina ( Simvastatina).
- Fármacos multidiana (DMLs) que constituyen una entidad química única capaz de modular múltiples dianas de forma simultánea reduciendo además el riesgo de interacciones entre fármacos como ocurre en el caso de los cócteles o FDCs y que como se ha mencionado anteriormente tienen especial importancia en enfermedades multifactoriales.



Figura 1. Aproximaciones en la terapia multidiana.

## 2. Alzheimer

El Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva del sistema nervioso central de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de placas  $\beta$ -amiloides anómalas debido a un mal funcionamiento de la enzima  $\beta$ -secretasa y formación de ovillos neurofibrilares hiperfosforilados (NFTs) a partir de formas agregadas e hiperfosforiladas de los microtúbulos de la proteína Tau.

También debemos tener en cuenta otras características que tienen un papel importante en la patología como el estrés oxidativo, neuroinflamación, y la degeneración del sistema colinérgico, por lo que la EA es considerada una patología multifactorial que lleva a una importante pérdida neuronal y funcional del sistema nervioso central para la cual no se ha conseguido encontrar un tratamiento farmacológico eficaz.

La complejidad de la enfermedad ha llevado al diseño de fármacos multidiana (“Multitarget-directed Ligands”) frente a la terapia con fármacos monodiana utilizados hasta ahora. (2)

De forma normal y a través de una vía no amiloidogénica, la enzima  $\alpha$ -secretasa escinde la proteína precursora amiloide (APP) liberando el péptido sPPA $\alpha$  que es soluble y además juega un papel importante en la protección de las neuronas. El problema aparece cuando la enzima  $\beta$ -secretasa a través de la vía amiloidogénica realiza una escisión de la APP liberando el péptido sPPA $\beta$ . Tras la obtención de estos péptidos, la enzima  $\gamma$ -secretasa actúa en ambas vías para llevar a cabo el procesamiento final de dichos péptidos. En el primer caso de la vía no amiloidogénica obtenemos un péptido soluble que no dará lugar a la formación de placas, sin embargo en el segundo caso se libera el péptido  $\beta$ -amiloide que sufre un cambio de conformación convirtiéndose así en insoluble y formando agregados y así las denominadas placas amiloides.(3)

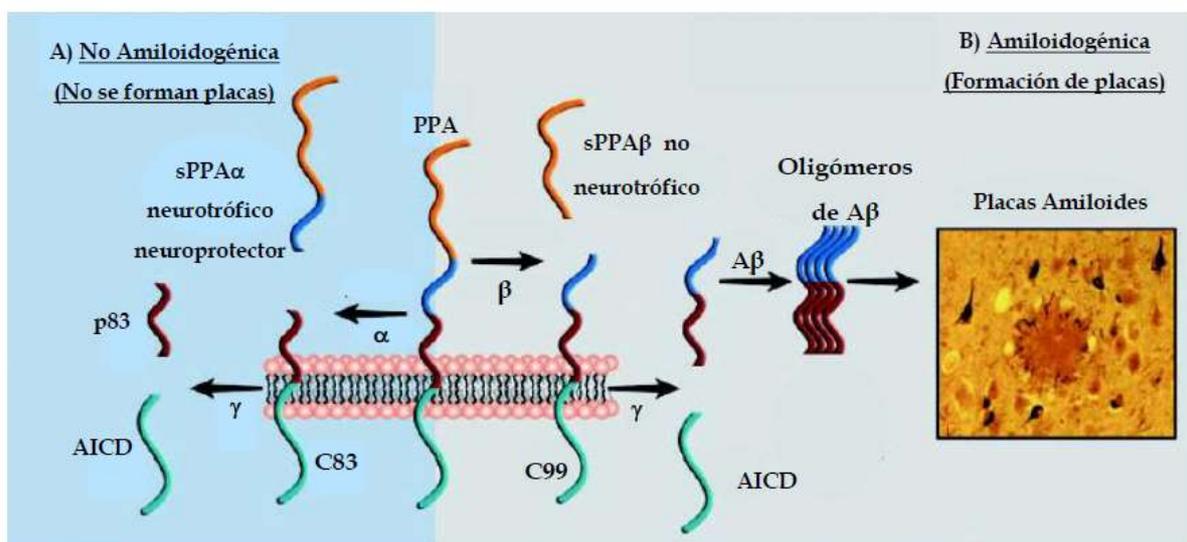


Figura 2. Formación del péptido amiloide.

Por otro lado encontramos la formación de los ovillos neurofibrilares implicados en la muerte neuronal. Estos se producen como consecuencia de la hiperfosforilación de la proteína Tau asociada de forma natural a los microtúbulos alterando su estructura y dando lugar a la formación de agregados de Tau hiperfosforilados que precipitan y originan los NFTs.(3)

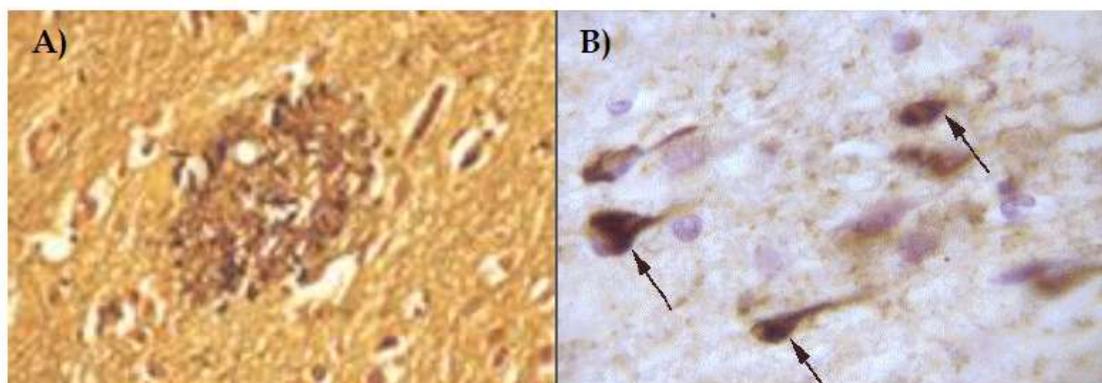


Figura 3. A) placas  $\beta$ -amiloides, B) ovillos neurofibrilares.

Otro evento significativo en la enfermedad del Alzheimer es la “hipótesis colinérgica”. En dicha patología se aprecia un deterioro funcional de las neuronas colinérgicas del sistema nervioso ocasionando bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina (ACh) y una interrupción de la transmisión colinérgica implicada en los procesos de aprendizaje y memoria. Además se ha demostrado que el procesamiento de la APP está mediado por el sistema colinérgico. Muchos de los fármacos actuales en el tratamiento del Alzheimer actúan sobre este sistema colinérgico al aumentar sus niveles en la hendidura sináptica, entre ellos encontramos el donepezilo (Aricept®), galantamina (Reminyl®), rivastigmina (Exelon®) y tacrina (Cognex®) para estadios de la enfermedad de leve a moderado, mientras que en estadios más avanzados y graves de la enfermedad se utilizan antagonistas del receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) como la memantina (Namzaric®). (2) (4)

Por último, en la enfermedad del Alzheimer encontramos otros procesos implicados como el estrés oxidativo, procesos de excitotoxicidad y neuroinflamación. Se ha observado un aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres e incluso se han asociado con la actividad del enzima BAC-1. La estimulación continuada de los receptores de glutamato ionotrópicos (receptores NMDA) y el desequilibrio en la homeostasis del calcio se asocian a daño neuronal. Todo ello nos lleva a un proceso de neuroinflamación por activación de la glía con un aumento significativo de óxido nítrico (NO), citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno y glutamato.(3,5)

### 3. Cáncer.

El cáncer es una enfermedad multigenética que aparece como consecuencia de la acumulación de alteraciones en diferentes genes. Muchos estudios han demostrado que las células tumorales no actúan de forma individual sino que existe una relación con el estroma

circundante. Existe un microambiente y un conjunto de células normales que se encuentran rodeando al tumor como son los fibroblastos, células endoteliales y leucocitos y que por tanto ayudan al crecimiento del tumor y a su mantenimiento. Estas células son capaces de aportar al tumor oxígeno y nutrientes permitiendo así su desarrollo y supervivencia. Para ello se van a desarrollar factores angiogénicos como el factor de crecimiento (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que producen nuevos vasos en la masa del tumor proporcionándole oxígeno y nutrientes y permitiendo su diseminación hacia nuevos tejidos.(6,7)

Durante todos estos años las terapias del cáncer iban dirigidas fundamentalmente a las células tumorales pero actualmente la estrategias frente al cáncer tienen como objetivo el uso de compuestos dirigidos que ataquen tanto al tumor como al microambiente que rodea a dicho tumor, bloqueando así el soporte necesario por el tumor para proliferar. Las terapias dirigidas proporcionan además una reducción en la toxicidad, resistencia y recaídas producidas por fármacos monodiana. (7)

Una de las dianas actuales en la terapia contra el cáncer se encuentra en los receptores de tirosina quinasa (RTK) involucrados en la proliferación celular y muerte. En células normales la actividad de los receptores de tirosina quinasa se encuentra regulada de forma que existe un equilibrio óptimo entre la proliferación celular y la muerte. Estos receptores presentan un dominio extracelular donde se une el ligando y un dominio intracelular que es el que posee la actividad tirosina-quinasa. Cuando el ligando se une al receptor se produce la dimerización del mismo lo que provoca un cambio de conformación que activa al dominio intracelular con actividad catalítica. El receptor activo comienza a fosforilar transductores intracelulares desencadenándose una cascada de señalización que termina con la transcripción de genes en el núcleo. Estos receptores juegan un papel fundamental en el crecimiento y proliferación de las células tumorales y su activación tiene lugar de forma común en múltiples tipos de cáncer. Por último, los RTK se encuentran regulando diversas funciones de las células del microambiente durante el proceso de la angiogenesis. Estas características nos permite utilizar a estos receptores como dianas óptimas en la terapia contra el cáncer mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y moléculas capaces de inhibir la actividad tirosina quinasa.(7)

## OBJETIVOS

1. Presentación de las actuales estrategias en la búsqueda de compuestos DMLs cabeza de serie (“lead compounds”) para su utilización como fármacos multidiana.
2. Conocer el proceso de optimización por el cual se consigue finalmente un compuesto multidiana de interés terapéutico.
3. Examinar la estructura de DMLs destinados al tratamiento de enfermedades multifactoriales como el Alzheimer y diversos tipos de cáncer.
4. Comparar las ventajas de los fármacos multidiana frente a la utilización de fármacos monodiana en el tratamiento de estas enfermedades.

## METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica utilizando la información encontrada en la base de datos de PubMed así como libros y revistas especializadas en BuCea. Para la obtención de dicha información se han utilizado palabras clave como: multitarget drugs, multiple ligands, Alzheimer disease, cáncer, cabeza de serie, lead generation, terapia dirigida.

Se seleccionaron aquellos artículos científicos que cumplían unos criterios de inclusión.

- Artículos que contenían estudios actuales publicados en los últimos años sobre el conocimiento y la aplicación de fármacos multidiana concretamente en la enfermedad del Alzheimer y diversos tipos de cáncer.
- Artículos en revistas de acceso libre o mediante registro.
- Artículos publicados en inglés o español.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras el estudio bibliográfico realizado mediante la metodología expuesta en el apartado anterior, fueron seleccionados once artículos descartando aquellos escritos cuyos contenidos eran reiterativos entre sí o bien no cumplían con los criterios de inclusión establecidos para los objetivos propuestos.

### 1. Lead Generation

Las estrategias para la generación de compuestos DMLs cabezas de serie (“lead compounds”) se pueden clasificar en dos tipos.

### 1.1. Método de cribado o *screening*.

Este método depende en gran medida de la serendipia, es decir aquel hallazgo que se produce de forma accidental o casual cuando se busca algo distinto a lo obtenido.

Está basado en la búsqueda o cribado de las diversas bibliotecas de compuestos diversos o focalizados que puedan ofrecer una única molécula con al menos una actividad mínima en cada uno de los objetivos de interés.

Actualmente, no se conocen muchos ejemplos de DMLs obtenidos a partir de *screening* de bibliotecas de compuestos o *screening* de alto rendimiento (*High Throughput Screening*, HTS). Algunos de los factores que causan la falta de estos compuestos son complicaciones logísticas del cribado hacia varios objetivos en paralelo o bien la baja probabilidad de identificar compuestos con un perfil de actividad múltiple sobre varias dianas de interés partiendo de compuestos al azar. Debido a la gran cantidad de compuestos en el cribado, se decide proyectarlos hacia un destino de interés terapéutico y posteriormente aquellos que han resultado activos pasarían a un segundo cribado sobre otra de las dianas de interés. (1)

Es importante que el compuesto tenga una afinidad óptima para todos los objetivos para los que está destinado, por lo que la relación estructura actividad debe ajustarse durante el proceso de optimización.

Comparado con el HTS, encontramos muchos más ejemplos de éxito cuando el *screening* es realizado a partir colecciones de compuestos que ya se conoce que son activos sobre una diana, probándose sobre otras para buscar que el compuesto tenga actividad múltiple sobre otras dianas terapéuticas.

Uno de los inconvenientes que presentan los métodos de *screening* es que proporcionan moléculas que no solamente van a tener actividad óptima sobre los objetivos frente a los que son destinadas sino que también van a presentar efectos secundarios debido a su capacidad de unirse a otras dianas. Para minimizar estos efectos secundarios es necesario modificar la estructura de la molécula durante la etapa de optimización, disminuyendo todo lo posible la actividad sobre las dianas sin interés. (1)

### 1.2 Método de diseño racional

Este método está más centrado en la información derivada de la literatura o bien perteneciente a la organización investigadora. Basado en la denominada *framework*

*combination* o combinación de estructuras, uniéndose cada una de ellas a sus respectivas dianas. Se parte de dos moléculas con gran afinidad por cada una de sus dianas para posteriormente mediante la unión de sus grupos farmacóforos obtener una única molécula.

La ventaja de este método reside en que gracias a los estudios realizados previamente sobre las relaciones estructura-actividad (SAR), pueden utilizarse para guiar el proceso de optimización. (1)

Dentro de los LMD derivados de la combinación de estructuras encontramos 3 tipos dependiendo de la forma en la que se hayan integrado las estructuras:

- I. Conjugados (“*Linked*”): este método consiste en la unión de dos ligandos a través de un enlazador (*linker*), el cual no se encuentra de forma natural en los ligandos originales y que suele ser metabólicamente estable para que dicho compuesto sea capaz de interactuar con ambas dianas, aunque realmente serían las regiones finales de cada una de las moléculas las responsables de la actividad sobre esas dianas. Existen algunos LMD conjugados que contienen un enlazador escindible, cuya metabolización libera ambos ligandos interactuando de forma independiente en cada uno de sus objetivos. Este último caso representa un punto medio entre un verdadero DML y un FDC.
- II. Fusionados (“*Fused*”): en este caso las estructuras moleculares se encuentran en contacto sin necesidad de un *linker* y sin solapamiento entre ellas. Es uno de los tipos más comunes y más buscado de DML donde las moléculas se fusionan aprovechando aquellas características comunes en sus estructuras.
- III. Combinados (“*Merged*”): las estructuras moleculares se encuentran combinadas entre sí aprovechando similitudes entre las mismas, es decir a diferencia del caso anterior en este si hay superposición entre ambas estructuras. (1)

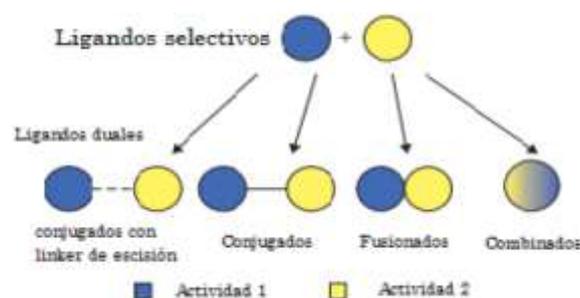


Figura 5. Tipos de DMLs obtenidos a partir del diseño racional.

## 2. Optimización de un cabeza de serie.

Independientemente de que el compuesto haya sido obtenido mediante *screening* o bien mediante un proceso de combinación de estructuras, este compuesto va a carecer de un equilibrio óptimo de actividades. Por un lado se deberá equilibrar a unos niveles adecuados cada una de las actividades deseadas y por otro se deberá eliminar del compuesto aquellas actividades no deseadas que presente, es decir el objetivo de la optimización tiene por un lado obtener una eficacia óptima y trabajar sobre la seguridad del compuesto. Una de las tareas más complicadas es entender la relación entre la modulación y la actividad de un blanco in vivo en una prueba in vitro puesto que hay diversos factores como la distribución del compuesto, la localización tisular diferencial de las dianas, la densidad de receptores o enzimas sobre las que actúa el compuesto, que van a tener influencia sobre el equilibrio de las actividades in vitro. Este problema está resuelto cuando los investigadores tienen conocimiento suficiente sobre el mecanismo de acción. Para solventar este problema en compuestos cuyo mecanismo de acción no es conocido se ha establecido obtener la misma actividad en los objetivos in vitro aceptando que estos coincidirán con los niveles de modulación sobre el receptor a nivel in vivo. (1)

A medida que aumenta el número de dianas que se deben equilibrar aumenta la complejidad del trabajo por lo que la mayoría de los compuestos DMLs publicados son duales aunque existen algunos cuyos objetivos están estrechamente relacionados entre sí que actúan como triples inhibidores.

Uno de los grandes desafíos para los investigadores es el desarrollo de ligandos múltiples con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas adecuadas para la administración de un medicamento por vía oral. Las propiedades fisicoquímicas tienen una gran influencia en la farmacocinética de los compuestos de administración por vía oral. Actualmente los DMLs descubiertos poseen un tamaño y una lipofilia mayor que los compuestos preclínicos o aquellos que se encuentran comercializados. Este aumento en el peso molecular y en la lipofilia está asociado a menudo con peores perfiles de absorción por vía oral siendo esta vía la ruta de administración más requerida por los DMLs. Con lo cual en el descubrimiento de fármacos multidiana es importante no solo alcanzar un perfil de actividades ajustado sino optimizar las propiedades fisicoquímicas de los ligandos permitiendo que estas se unan de manera eficiente a los receptores y así poder ser administradas por vía oral. (1)

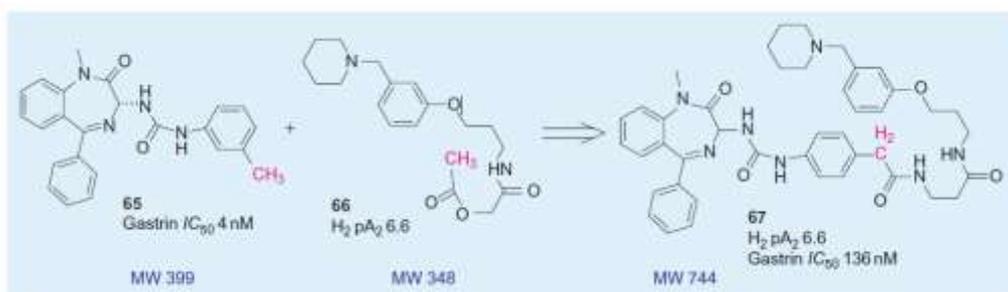


Figura 6. Ejemplo de un DML fusionado con alto peso molecular y mala absorción oral.

El peso molecular de los DMLs obtenidos mediante cribado es menor que aquellos derivados de la combinación por lo que este método podría proporcionar compuestos más pequeños y de menor complejidad. Una ventaja de los compuestos de partida obtenidos por cribado es que poseen actividad multitarget y dichas actividades durante el proceso de optimización pueden ser equilibradas mediante la incorporación de grupos de tamaño adecuados o bien modificando la funcionalidad existente. Todo ello refiere en un menor efecto sobre el tamaño y por tanto sobre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas en comparación con la combinación de dos estructuras. (1)

### 3. Ligandos multidiana para el tratamiento del Alzheimer.

Como se ha visto anteriormente la falta de eficacia terapéutica de las formas farmacéuticas actuales para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, así como la complejidad de dichas enfermedades ha llevado a numerosos estudios de investigación para el diseño y el desarrollo de ligandos multidiana dirigidos frente a múltiples dianas.

A continuación se van a describir una serie de resultados obtenidos tras la evaluación biológica de varias moléculas multidiana donde todas ellas presentan el grupo N-bencilpiperidina presente en el donepezilo y el grupo N-propalgilamina presente en PF9601N, siendo este último un potente y selectivo inhibidor de la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B) con grandes efectos neuroprotectores tanto in vitro como in vivo en diferentes modelos experimentales en enfermedades neurodegenerativas. (2)

La estructura derivada del donepezilo es la encargada de inhibir las acetilcolinesterasas así como la agregación A $\beta$ , por otro lado el resto de propalgilamina derivado de PF9601N inhibe las enzimas MAO A y B e interviene en la neuroprotección. Estas estructuras están conectadas mediante diferentes sistemas como anillos heterocíclicos (piridina, indol o 8-hidroxiquinolina) dando como resultado diferentes MTDL prometedores en el Alzheimer. (8)

### 3.1 ASS234

ASS234 (N-[5-(3-(1-bencilpiperidina-4-il)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilmetil]-N-metilprop-2-in-1-amina) fue identificado como un potente inhibidor tanto de MAO-A como MAO-B así como de las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa

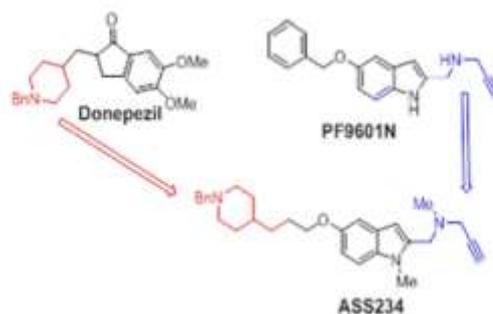


Figura 7. Síntesis de ASS234.

(BuChE). Dicha inhibición resulta de la combinación de la actividad anticolinérgica del donepezilo con un resto de propargilamina derivado del compuesto PF9601N inhibidor selectivo de la MAO-B.(2,8)

Al comparar los efectos del compuesto ASS234 con donepezilo y el inhibidor PF9601N se observó que dicho compuesto incluía tanto los efectos deseables del donepezilo inhibiendo la transmisión colinérgica como los efectos de inhibición de la transmisión monoaminérgica de PF9601N además de contener efectos neuroprotectores. (2,8)

La cinética de ASS234 mostró además, que dicho compuesto se comporta como un inhibidor reversible de ambas enzimas colinesterasas y como inhibidor irreversible altamente potente por MAO A. La selectividad de ASS234 por MAO A se atribuye a la estructura de propargilamina compartida con PF9601N pero que es más grande y más hidrofóbica en el caso de ASS234. (2,8)

El potencial terapéutico de ASS234 ha sido también utilizado para evaluar la agregación y depósito de A $\beta$ , una característica patológica clave en la enfermedad del Alzheimer. El compuesto ASS234 demostró tener anti-A $\beta$  reduciendo el proceso de agregación así como la presencia de formas tóxicas  $\beta$ -amiloide características en dicha patología. (2,8)

Finalmente, otro de los objetivos donde tiene gran importancia este compuesto se encuentra en sus propiedades antioxidantes significativas y la capacidad de captación de radicales libres in vitro observado mediante un método fluorescente denominado ORAC-FL (capacidad de absorción de radicales de oxígeno). (2,8)

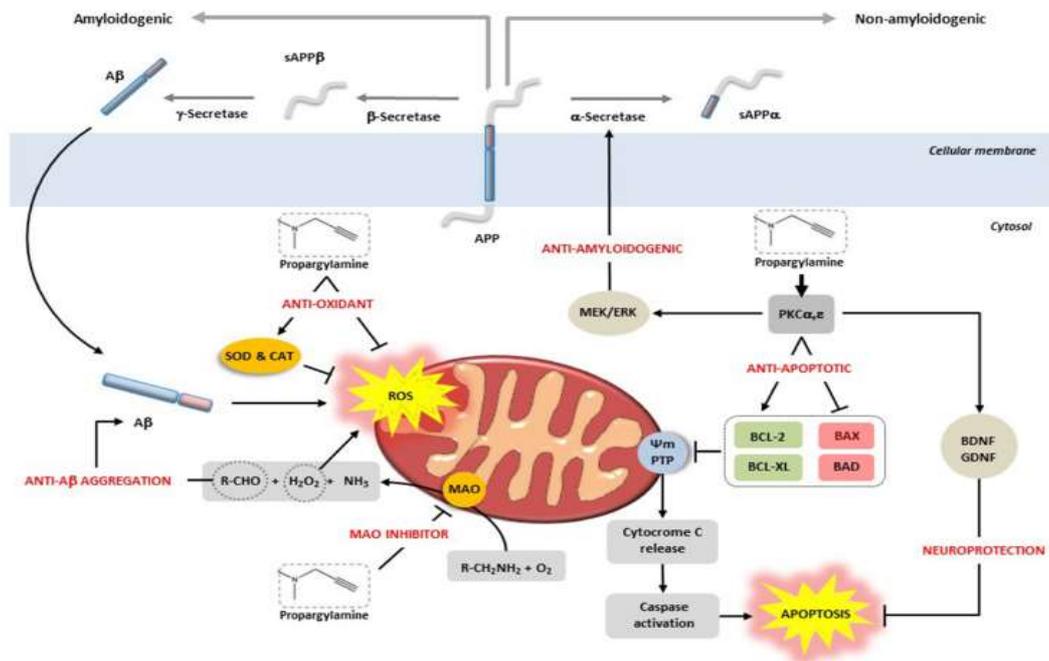


Figura 8. Objetivos de acción de ASS234 en la patogénesis del Alzheimer.

### 3.2 Derivados MTDL-1 y MTDL-2 como inhibidores duales de acetilcolinesterasas y MAO.

A partir de la estructura de la molécula de ASS234 se diseñaron dos nuevas series de compuestos como son el donepezil-piridilo (MTDL-1) y donepezil-indolilo (MTDL-2).

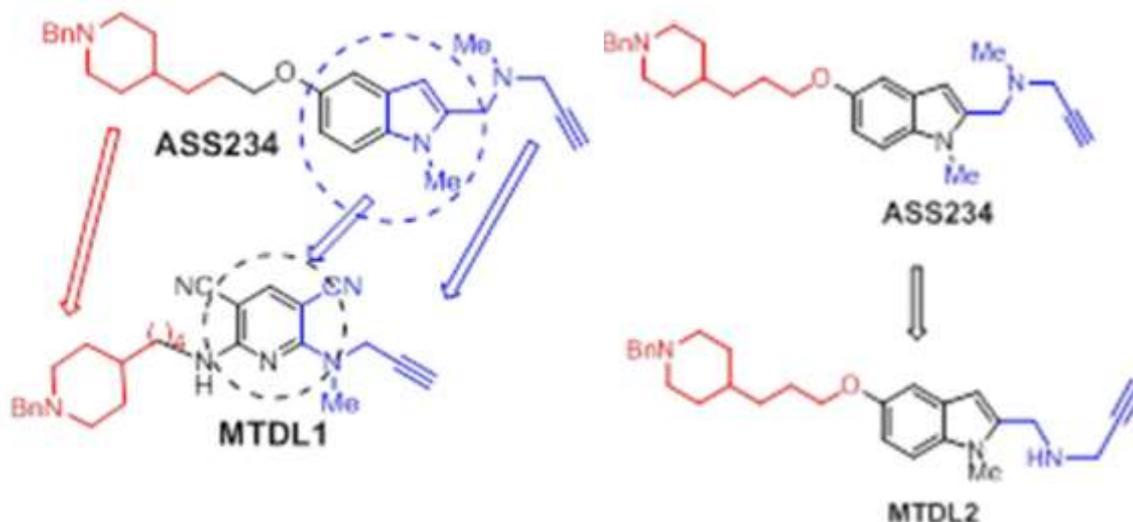


Figura 9. Diseño de MTDL-1 y MTDL-2 a partir de ASS234.

En el caso de MTDL-1 se observó una potente inhibición de la enzima acetilcolinesterasa y una moderada inhibición de la butirilcolinesterasa mostrando además una selectividad total por MAO B. La falta de selectividad en la inhibición colinérgica de este compuesto ha sido utilizada de forma beneficiosa ya que la hidrólisis de la acetilcolina en adultos ocurre en gran

medida por la catálisis de la butirilcolinesterasa. Por último, la inhibición de la BuChE presente en las células gliales puede ser beneficiosa para disminuir la activación de dichas células durante el proceso de neuroinflamación que tiene lugar en el Alzheimer. (2)

La molécula MTDL-2 presentó un perfil de inhibición potente de la MAO A y moderado de MAO B, AChE y BuChE.(2)

### 3.3 Derivados MTDL-3 y MTDL-4 como inhibidores duales de ChE y MAO.

El diseño de estos dos compuestos tiene lugar a partir del resto bencilpiperidina del donepezilo combinado con un grupo metal-quelante de la 8-hidroxiquinoleína y el resto de propargilamina. Este grupo quelante de hierro es especialmente importante por su actividad antioxidante y por tanto neuroprotectora observada en modelos animales. (2)

El compuesto MTDL-3 presentó una inhibición irreversible de la MAO y de ChE de tipo mixto de un orden micromolar bajo pero capaz de formar un complejo fuerte con el Cu (II), Zn (II) y Fe (III). Se cree que el grupo ciano de la molécula puede ayudar a mejorar la unión a AChE, BuChE y MAO A. Esta molécula presentó también un importante papel en la restauración de déficits de memoria y potenciador de las funciones cognitivas.(2)

MTDL-4 mostró un comportamiento similar al anterior como inhibidor dual de colinesterasas y de MAO.

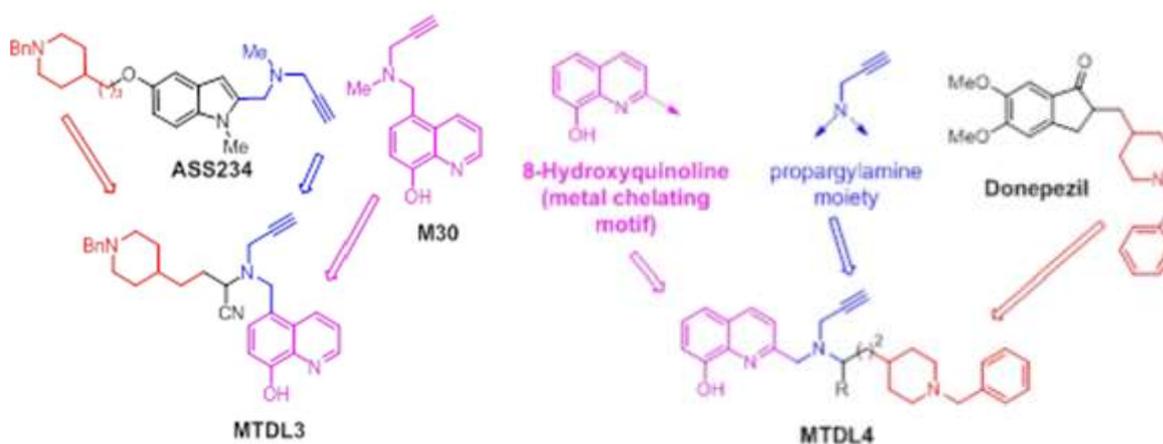


Figura 10. Diseño de MTDL-3 y MTDL-4.

### 4. Ligandos multidiana para el tratamiento del cáncer.

Compuestos multidiana están siendo seleccionados actualmente en determinados tipos de cáncer por sus propiedades para inhibir múltiples dianas y por su capacidad para intervenir no solo a nivel del tumor sino también sobre el microambiente que rodea a dicho tumor.

Para el tratamiento de determinados tipos de cáncer, el diseño de fármacos multidiaria puede estar dirigido a la obtención de anticuerpos monoclonales (mAB) o bien de moléculas con capacidad de inhibición tirosin quinasa (TKI).

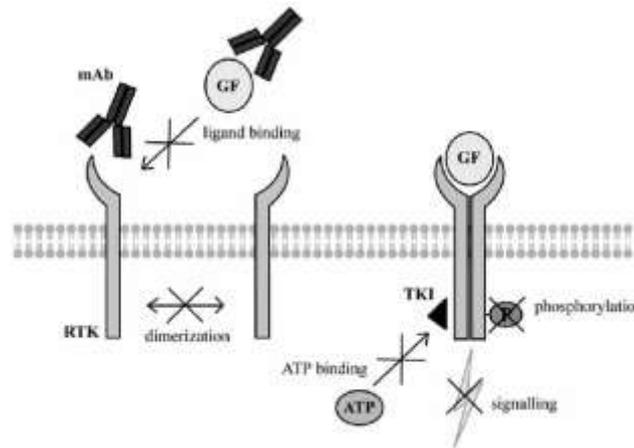


Figura 11. Mecanismo de acción de un mAB frente a un TKI.

#### 4.1 Diferencias entre anticuerpos monoclonales y moléculas de inhibición tirosin quinasa.

En relación al mecanismo de acción, los anticuerpos monoclonales van a ser moléculas dirigidas hacia el dominio extracelular del receptor, es decir, no es necesario que la molécula entre en el interior de la célula para llevar a cabo su acción. Las moléculas con capacidad de inhibición tirosina quinasa por el contrario, si van a necesitar atravesar la membrana plasmática para interactuar con el dominio intracelular mediante un mecanismo de acción pasiva. (7)

Los anticuerpos monoclonales van a ser capaces de provocar una respuesta inmune en el huésped similar a las inmunoglobulinas y de reclutar y activar las células NK y por tanto provocar la muerte celular. (7)

Uno de los inconvenientes que presenta la utilización de TKIs es que estas moléculas actúan inhibiendo el sitio de unión del ATP del dominio catalítico, es decir, existe una competencia por el lugar de unión entre los TKIs y el ATP, encontrándose este último en altas concentraciones en la célula, por lo que será necesario que estos inhibidores de tirosina quinasa sean administrados en dosis altas. (7)

Una de las ventajas de los TKIs frente a los mAB, es que estos van a ser capaces de unirse a diferentes receptores de tirosina quinasa mientras que los mAB son moléculas con

especificidad para una única molécula con lo cual la utilización de TKIs es más prometedora en el uso de fármacos multidiaria en el tratamiento del cáncer. (7)

Finalmente, la administración de TKIs requiere de vías menos invasivas como la oral, en el caso de los anticuerpos monoclonales es necesario administrarlos por vía intravenosa. (7)

#### **4.2 Anticuerpos monoclonales**

Para que los anticuerpos monoclonales prometan unos resultados exitosos es necesario que la diana sobre la que estos actúan cumpla una serie de requisitos:

- Debe encontrarse expuesto en la superficie de las células puesto que los mAB no son capaces de atravesar mediante difusión pasiva la célula.
- Sobreexpresión mayoritariamente en células tumorales y en menor medida en tejidos normales para que el reclutamiento del mAB tenga lugar en las células tumorales.

Los anticuerpos monoclonales expuestos a continuación se han centrado en la inhibición de una familia importante dentro de los RTK, la familia HER donde destacan HER-1 y HER-2 cuya sobreexpresión está relacionada con algunos cánceres epiteliales de pulmón, colon y carcinomas de mama. (7)

#### **Cetuximab**

Se trata de uno de los fármacos dirigidos más avanzado clínicamente contra HER-1. Es un antagonista competitivo de HER-1 uniéndose a su diana con una mayor afinidad que los ligandos naturales. El resultado de la unión impide la dimerización del receptor y por tanto su activación ya que impide al receptor adoptar la conformación adecuada para su activación. (7)

Este mAB es capaz de degradar HER-1 de forma que el receptor desaparece de la superficie de la célula, disminuyendo la unión del ligando y la transducción de señales.(7)

Además Cetuximab es capaz de interferir durante el ciclo celular, bloqueando a las células cancerosas en fase G1. (7)

Finalmente, se han demostrado propiedades antiangiogénicas mediante la liberación de factores pro-angiogénicos que disminuyen la densidad de los vasos del tumor y por tanto llevan al deterioro del mismo. (7)

#### **Bevacizumab**

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante para VEGF-A. Esta molécula interfiere en la vía de activación VEGFR responsable del cambio angiogénico que lleva a la

vascularización del tumor y un aumento de la permeabilidad del vaso ayudando a la propagación de células metastásicas y por tanto a la formación de nuevos vasos.

Bevacizumab actúa selectivamente sobre la regresión de los vasos tumorales mientras que la vasculatura normal permanece inalterada. Además disminuye la permeabilidad de los vasos y el crecimiento de nuevos vasos.

Una de las características que presentan todos los cánceres sólidos es la producción ectópica de factores pro-angiogénicos, Bevacizumab es capaz de inhibir la angiogénesis tumoral por lo que se espera una alta efectividad sobre un amplio número de tumores sólidos.

Bevacizumab está en uso para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico y cáncer de pulmón avanzado ya que se dirige principalmente al microambiente del tumor.(7)

### **4.3 Inhibidores de tirosin quinasa**

Es la estrategia más utilizada y eficaz para inhibir una vía activada por factores de crecimiento, puesto que como se ha visto anteriormente son capaces de interactuar con el dominio intracelular impidiendo la activación de la cascada de señalización.

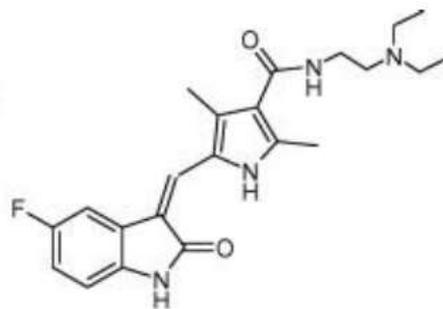
#### **Sunitinib**

Se trata de uno de los ejemplos más representativos de fármacos multidiaria en el tratamiento del cáncer puesto que es capaz de actuar tanto en el tumor como en el microambiente del mismo afectando a los procesos principales de crecimiento celular como la angiogénesis tumoral y la metástasis. (7,9)

Perteneciente a la nueva generación de TKIs, Sunitinib se encarga de la inhibición de varias quinasas de la familia de RTKs como VEGFRs y PDGFRs actuando en las vías principales que controlan la vascularización del tumor. (7,9)

Además de su aplicación en tumores sólidos, se ha sugerido su aplicación en tumores hematológicos malignos mediante la inhibición de la quinasa Fit-3 expresada por ejemplo en leucemia mieloide aguda. (7,9)

Actualmente se está utilizando en el carcinoma renal y tumores en estroma gastrointestinal pudiendo tener una importante aplicación en cánceres hematológicos como ya se ha mencionado.



Sunitinib

Figura 12. Molécula de Sunitinib

La parte de la molécula implicada en la acción tumoral del fármaco es la 2-indolinona, es por tanto el cabeza de serie y grupo farmacóforo del fármaco antitumoral multidiana.

Esta indolinona actúa sobre el proceso de fosforilación de VEGFR inhibiendo la angiogénesis y también sobre la fosforilación de PDGFR, proporcionándole capacidad de supresión de la proliferación celular. Esta parte de la molécula muestra una mayor afinidad por células de la sangre y tejidos ricos en VEGFR como pulmón y riñón. (9)

## CONCLUSIONES

- Las terapias de compuestos multidiana proporcionan una eficacia superior contra enfermedades complejas como las neurodegenerativas y diversos tipos de cáncer comparada con la que proporcionan compuestos con alta especificidad para un único objetivo.
- De las diferentes aproximaciones de fármacos en terapia múltiple los DMLs son los que ofrecen mayores ventajas entre las que se encuentran: posología más fácil, reducción de las dificultades de la formulación y las interacciones farmacológicas que suelen aparecer durante la administración de varios fármacos de forma simultánea.
- El método *framework combination* es actualmente una de las estrategias para la generación de DMLs cabeza de serie más eficiente permitiendo obtener estructuras que avanzan hacia ensayos clínicos y tras su optimización proporcionan compuestos prometedores.
- Para el diseño racional de fármacos se puede partir de moléculas que presentan una alta selectividad por su diana. Estas moléculas mediante la incorporación o sustitución de fragmentos responsables de otras actividades dan lugar a moléculas capaces de actuar en diferentes niveles de la patología. La terapia multidiana puede representar en un futuro nuevas generaciones de fármacos en una gran diversidad de patologías.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Richard Morphy and Zoran Rankovic. Designing Multiple Ligands – Medicinal Chemistry Strategies and Challenges. *Curr Pharm Des.* 2009;15(6):587-600.
2. Unzeta M, Esteban G, Bolea I, Fogel WA, Ramsay RR, Youdim MBH, et al. Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* [Internet]. 25 de mayo de 2016 [citado 30 de enero de 2018];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879129/>
3. García Salado I, García Salado I. Nuevos inhibidores de proteínas quinasas como tratamiento innovador para enfermedades neurodegenerativas [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2014 [citado 26 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/27788/>
4. Toda N, Kaneko T, Kogen H. Development of an Efficient Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease: Design and Synthesis of Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Serotonin Transporter. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1 de marzo de 2010;58(3):273-87.
5. Agis-Torres A, Sölhuber M, Fernandez M, Sanchez-Montero JM. Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* enero de 2014;12(1):2-36.
6. Petrelli A, Valabrega G. Multitarget drugs: the present and the future of cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 1 de marzo de 2009;10(4):589-600.
7. Giordano S, Petrelli A. From Single- to Multi-Target Drugs in Cancer Therapy: When Aspecificity Becomes an Advantage. *Curr Med Chem.* 1 de febrero de 2008;15(5):422-32.
8. Marco-Contelles J, Unzeta M, Bolea I, Esteban G, Ramsay RR, Romero A, et al. ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy. *Front Neurosci* [Internet]. 28 de junio de 2016 [citado 30 de enero de 2018];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923252/>
9. Zou H, Zhang L, Ouyang J, Giulianotti MA, Yu Y. Synthesis and biological evaluation of 2-indolinone derivatives as potential antitumor agents. *Eur J Med Chem.* diciembre de 2011;46(12):5970-7.