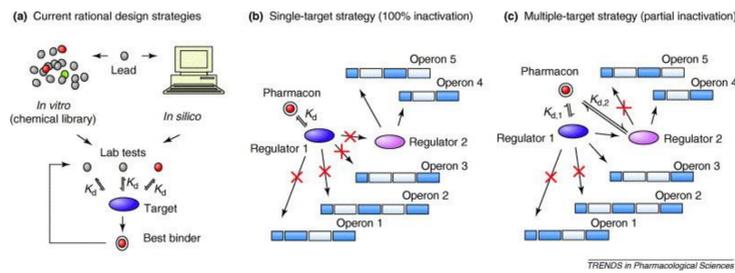


INTRODUCCIÓN

- Durante mucho tiempo se han desarrollado fármacos dirigidos a una sola diana.
- En los últimos años se ha estudiado la modulación paralela de **múltiples dianas** para el tratamiento de enfermedades con etiologías complejas.

Estrategias en el diseño de fármacos:

- gen, secuencia de DNA reguladora, proteína
- molécula que se una mejor a la diana:
 - screening (*in vitro*)
 - diseño racional de fármacos basados en estructura 3D de la diana (*in silico*)
- experimentos en el laboratorio e *in vitro*
- aplicaciones clínicas



Equilibrio: entre **afinidad** por varios objetivos y buenas **propiedades** fisicoquímicas y farmacocinéticas para administración oral.

Los fármacos dirigidos a una diana la inactivan totalmente, pero los multidiana, al inactivar parcialmente varias dianas, disminuye su afinidad. Podría ser una posible desventaja, pero la eficacia no disminuye, ya que al unirse a varias dianas, las respuestas se suman.

OBJETIVOS

- Tratar el tema novedoso de los **fármacos multidiana**, exponiendo el método llevado a cabo para su **desarrollo**.

- Detallar el uso de fármacos multidiana en la terapia antiinflamatoria y analgésica, y sus posibles **futuras indicaciones**.

METODOLOGÍA

Recopilación de la información por medio de la revisión bibliográfica de diferentes bases de datos científicas.

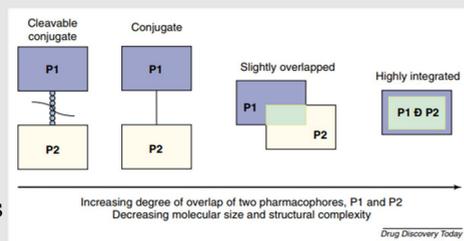


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ESTRATEGIAS PARA BUSCAR CABEZAS DE SERIES DE FÁRMACOS MULTIDIANA

❖ COMBINACIÓN DE FARMACÓFOROS

- ➔ Conjugados escindibles
- ➔ Farmacóforos conjugados
- ➔ Farmacóforos superpuestos



❖ SCREENING

3. FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

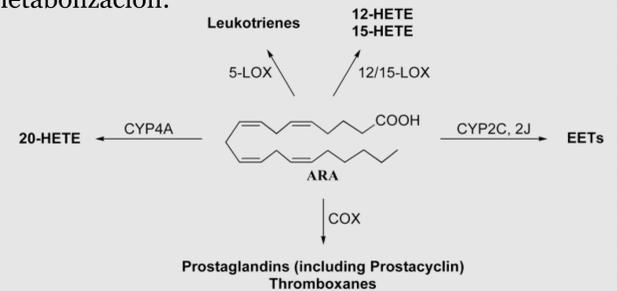
DIANAS → **FAAH**: (enzima hidrolasa amida de ácidos grasos): serina hidrolasa que desactiva la **anandamida** (endocannabinoide) suprimiendo el dolor y inflamación.

- disminuye efectos secundarios GI por inhibición de COX
- los sustratos de FAAH : protectores de la mucosa GI

2. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

El **ácido araquidónico (ARA)**: muy abundante en las células involucradas en respuestas inflamatorias. Vías de metabolización:

- COX** ➔ prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina
- LOX** ➔ leucotrienos
- CYP** ➔ epoxieicosanoides



- **AINEs**: inhibidores no selectivos de la COX ➔ Efectos secundarios GI (inhibir COX-1)
 - ↓ prostaglandina E₂ (PGE₂)
 - ↓ prostaciclina (PGI₂)
 - } ↓ inflamación
- **COXIBs**: inhibidores selectivos de la COX-2 ➔ Eventos cardiovasculares (desequilibrio de PGI₂/TXA₂)

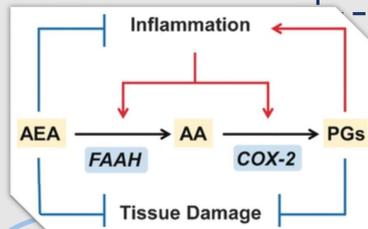
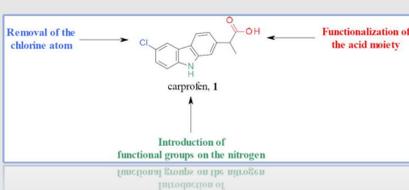
Necesidad: nuevos tratamientos, ya que muchas personas están en tratamientos antiinflamatorios de manera crónica.

!INHIBICIÓN SIMULTÁNEA DE COX/FAAH!

CARPROFENO

Screening farmacológico: análogos del carprofeno con mayor potencia para inhibir ambas enzimas.

- Unión a COX - 2: enlaces de hidrógeno entre **grupo carboxílico** y Arg120 y Tyr238, mientras que el **grupo carbazol** puede encontrarse en el bolsillo, mirando al resto de Tyr385.
- Unión a FAAH por su **grupo carboxílico** mediante enlaces de hidrogeno en el canal de unión.



ARN2508 → **IC 50**

FAAH (rata)	COX-1	COX-2
0,031 μM	0.012 μM	0.43 μM

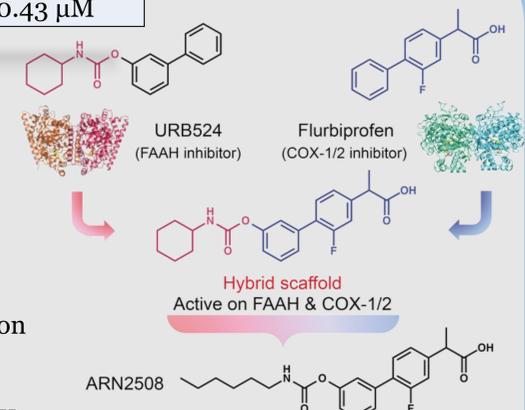
- **Scaffold:**
 - **Carbamato** (URB524): inhibe FAAH
 - **Ácido 2-arilpropiónico** (flurbiprofeno):inhibe COX

- Grupos alquilo y aromáticos en región N-terminal del carbamato: mayor potencia inhibitoria.

• Mecanismo de inhibición de FAAH/COX por ARN2508:

- ➔ Enlace **covalente**: resto **carbamato** del inhibidor (ARN2508) con serina (Ser 241) catalítica de FAAH.
- ➔ Uniones **polares**: resto **carboxilato** libre (ARN2508) con la COX.

ARN2508 debe tener el grupo funcional carbamato para inhibir FAAH y el resto carboxilato para inhibir COX.



CONCLUSIONES

Las terapias dirigidas hacia múltiples dianas tienen ventajas frente a las monodiana, como la disminución de los efectos secundarios.

En el diseño de fármacos multidiana ha habido un gran avance, con 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 de AINEs tradicionales, han surgido terapias de combinación, inhibiendo a dos enzimas en la ruta del ARA, disminuyendo los efectos secundarios.

Este podría ser un punto de partida para el descubrimiento de nuevos inhibidores duales de estas enzimas.

BIBLIOGRAFÍA

