



# FÁRMACOS MULTIDIANA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lucas Martín Pardo

## INTRODUCCIÓN

La EA es una demencia neurodegenerativa de etiología compleja. Se caracteriza por una disminución de la capacidad cognitiva y alteraciones del comportamiento asociados al descenso de Acetilcolina

Dos factores fundamentales: Depósito extracelular de péptido amiloide en forma de placas Aβ / Acúmulo intracelular de NFT formados por proteína Tau hiperfosforilada

Previsible aumento exponencial de pacientes por aumento de la esperanza de vida en países desarrollados → Afectará a 130 millones de personas en 2050

Elevado gasto sanitario derivado y descenso calidad de vida del paciente y sus familiares

Tratamiento actual eficaz y seguro, pero solo paliativo y temporal: Donepezilo + Memantina

**FÁRMACOS MULTIDIANA → MEJORAR EFICACIA TERAPÉUTICA**

## RESULTADOS

### FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

#### HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Sistema colinérgico responsable de mecanismos de aprendizaje y memoria, afectados en EA

Dos isoenzimas: Acetilcolinesterasa: sitio catalítico (CAS) y periférico (PAS). Expresión ↓ en cerebros con EA / Butirilcolinesterasa: actividad ↑ en EA. Se asocia con el péptido Aβ retrasando su agregación

↓ niveles Acetilcolina / ↑ concentración glutamato

Glutamato actúa sobre Receptores NMDA → Acúmulo Ca<sup>2+</sup> en mitocondrias → Fosforilación oxidativa elevada → ROS

#### HIPÓTESIS AMILOIDE

APP  $\xrightarrow[\gamma\text{-secretasa}]{\beta\text{-secretasa}}$  sAPPβ + **Péptido Aβ** (Insoluble) → Plegamiento y agregación en forma de láminas β

Peroxidación lipídica → Arterioesclerosis SNC / Dishomeostasis metales endógenos (Fe, Cu, Zn) / Estrés oxidativo → ROS

Formación de placas seniles de 39-43 aminoácidos → Compuestos más tóxicos: Aβ<sub>1-40</sub> y Aβ<sub>1-42</sub>

#### ESTRÉS OXIDATIVO

Acúmulo celular ROS y RNS → Daño biomoléculas endógenas (DNA y RNA)

Estrés oxidativo → Alteración enzimas mitocondriales → Fosforilación oxidativa elevada → ROS

↑ vulnerabilidad placas Aβ → Estado hiperdefensivo

#### HIPERFOSFORILACIÓN DE LA PROTEÍNA TAU

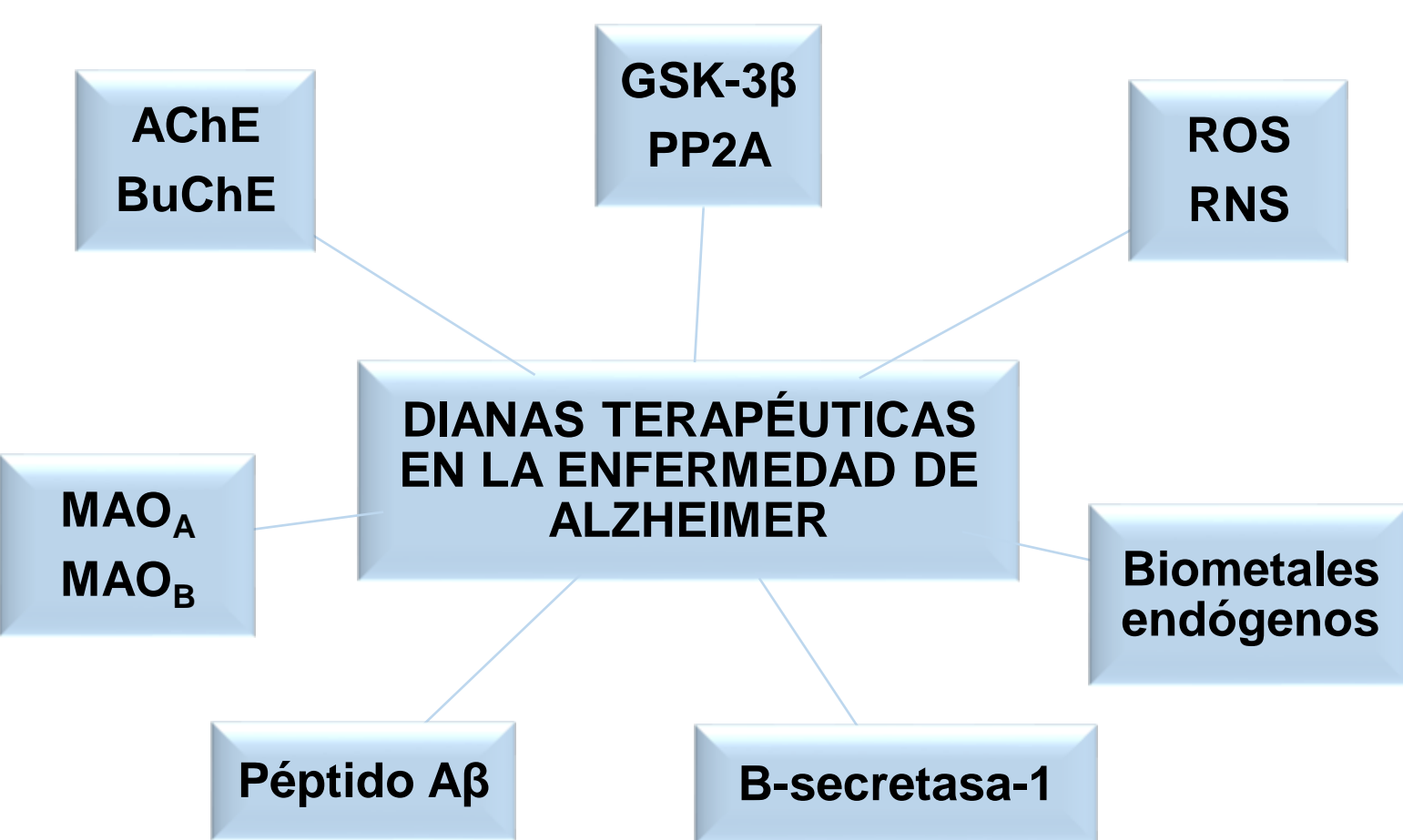
**NFT** Ovillos neurofibrilares formados por filamentos de proteína Tau hiperfosforilada

Dos vías: Enzimática → Regulación de la fosforilación de Tau → ↑ GSK-3β / ↓ PP2A / No enzimática → Fosforilación inducida por biometales endógenos (Fe, Cu, Zn) → ROS

## OBJETIVOS



## MATERIAL Y MÉTODOS



## VENTAJAS

## FÁRMACOS MULTIDIANA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

## INCONVENIENTES

- ✓ Varios mecanismos de acción → **MAYOR EFICACIA**
- ✓ Farmacocinética más predictiva y reducción de interacciones → **MAYOR SEGURIDAD**
- ✓ Posología simplificada → **MEJOR CUMPLIMIENTO**

- 🎯 Compuestos que modulan la actividad de 2 o más objetivos
- 📊 Perfil farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico adecuado
- 🧠 Grupos farmacóforos → **HIBRIDACIÓN** → **OPTIMIZACIÓN**

- ☒ Elevado coste de síntesis y desarrollo de ensayos clínicos
- ☒ En patologías monofactoriales los fármacos clásicos son muy eficaces

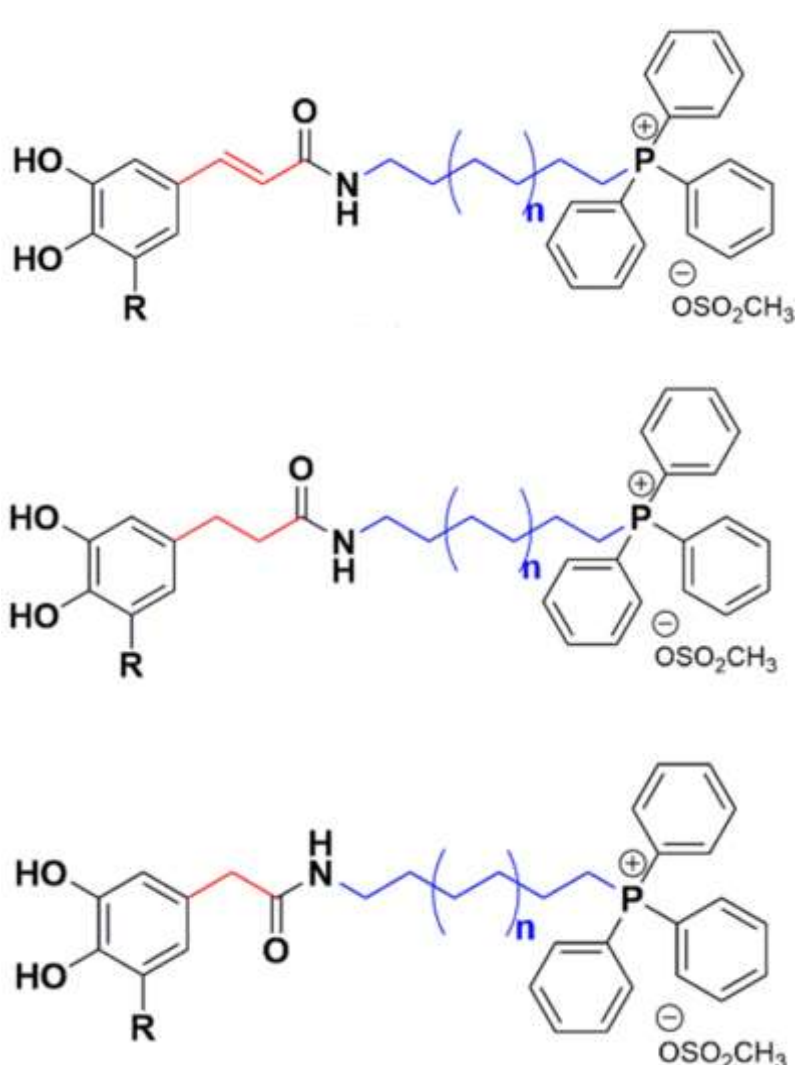
### ANTIOXIDANTES MITOCONDROTRÓPICOS

Derivados de ácido hidroxicinámico

Inhibidores de AChE y BuChE de tipo mixto

Efecto neuroprotector frente a glutamato, Fe<sup>3+</sup> y Aβ

Antioxidantes: captadores de ROS



### ANÁLOGOS DONEPEZILO-BENZIMIDAZOL

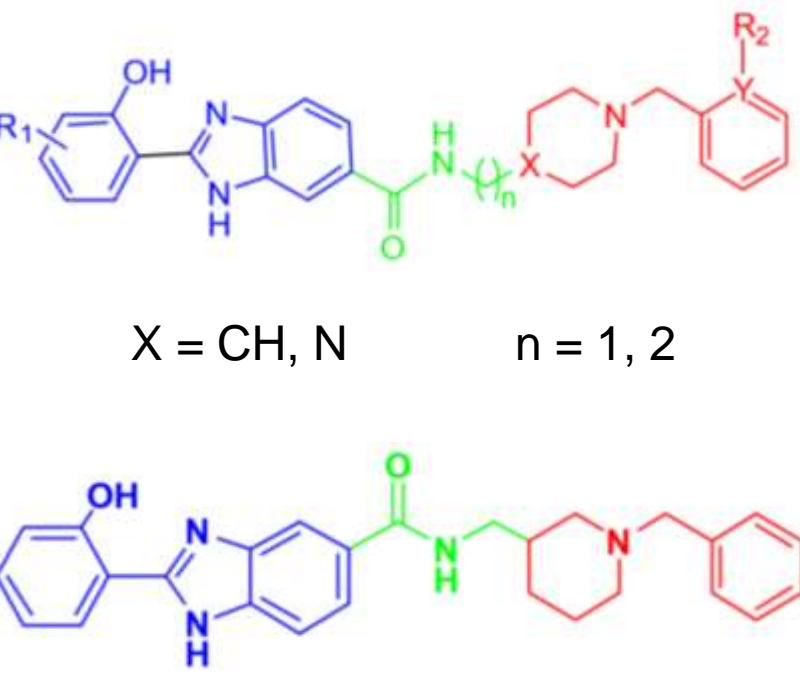
Derivados de bencil-piperidina y bencil-piperacina unidos a restos benzimidazol

Inhibidores de AChE

Inhibidores de agregación Aβ (en presencia o ausencia de Cu)

Modulan dishomeostasis metálica que genera estrés oxidativo

Antioxidantes: captadores de ROS\*



### DERIVADOS DE TACRINA

Restos de ácidos orgánicos unidos a Tacrina

Inhibidores de AChE y BuChE\*

Inhibidores de agregación Aβ

Inhibidores apoptosis mediada por Aβ\*

Inhibidores de β-secretasa

Quelantes de metales\*

Antioxidantes: captadores de ROS



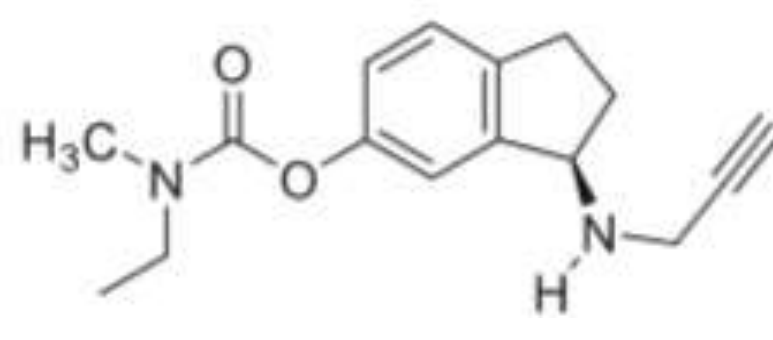
### LADOSTIGIL (y derivados)

Inhibidor de AChE y BuChE

Inhibidor irreversible de MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub>

↑ α-secretasa (vía NO amiloide)

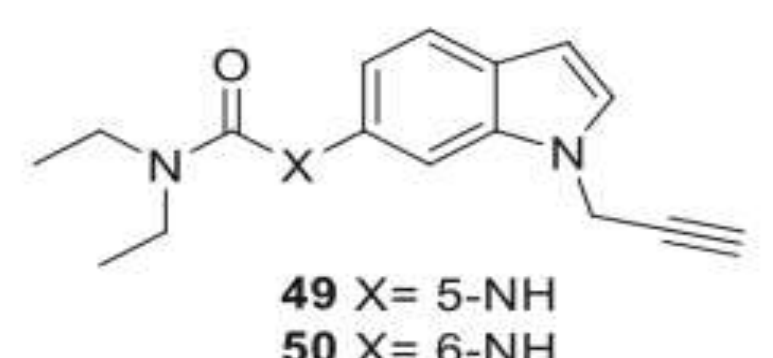
Antioxidante: captador ROS



DERIVADOS

Mayor potencia inhibitoria de AChE y MAO

Inhibidor de la agregación de Aβ y neuroprotector en células SH-SY5Y



### ASS-234 (y derivados)

Inhibidor de AChE y BuChE

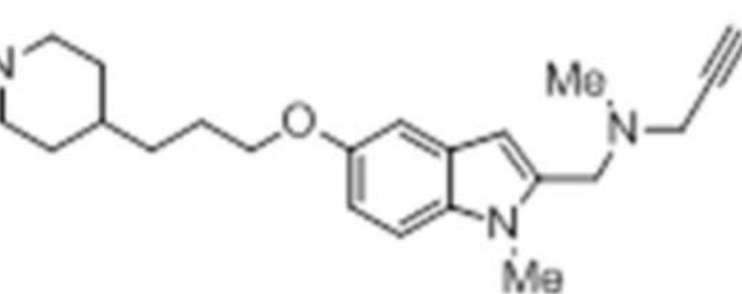
Inhibidor de MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub>

Inhibidor de agregación Aβ

↓ concentración de oligómeros Aβ

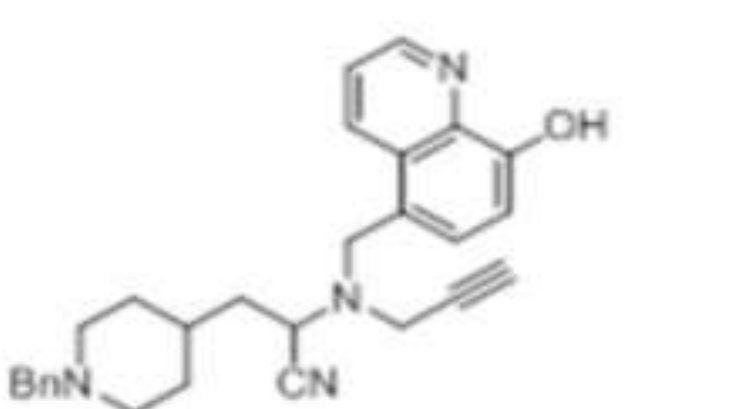
Neuroprotector

Antioxidante: captador ROS



DERIVADOS

Actividad quelante de metales



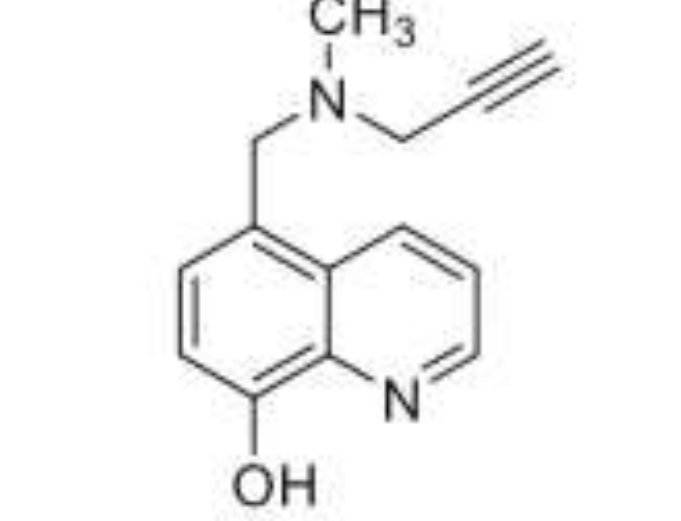
### M-30

Inhibidor de MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub>

Inhibidor de expresión de APP

Inhibidor de β-secretasa

↑ α-secretasa (vía NO amiloide)



INCONVENIENTE: no inhibe AChE

Necesario tratamiento combinado con Donepezilo

Posibles interacciones farmacocinéticas

## CONCLUSIONES

- ✓ El Alzheimer es una enfermedad multifactorial, en la que se produce un descenso de la actividad colinérgica en el SNC y acúmulo de péptido β-amiloide en forma de placas y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de proteína Tau hiperfosforilada. Otros factores, como el estrés oxidativo, la dishomeostasis metálica y la excitotoxicidad mediada por glutamato, contribuyen al desarrollo y progreso de la enfermedad
- ✓ Las dianas terapéuticas a tener en cuenta para mejorar la eficacia del tratamiento son las colinesterasas, las isoenzimas MAO, la β-secretasa-1, y el binomio GSK-3β y PP2A, además del péptido Aβ, los radicales libres y los biometales endógenos
- ✓ El panorama actual de los fármacos multidiana contra la EA está basado en la hibridación de fármacos ya aprobados con restos activos con otros mecanismos de acción. Algunas series de fármacos han arrojado buenos resultados y presentan buenas perspectivas de futuro para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

## BIBLIOGRAFÍA

