



FÁRMACOS MULTIDIANA EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

Autora: Díaz Cortizo, Marina

Datos sobre el Alzheimer:

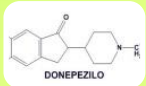
- Patología neurodegenerativa del sistema nervioso central, aparece normalmente a partir de los **65 años**.
- Caracterizada por **deterioro cognitivo progresivo, pérdida de memoria, desorientación, alteraciones del lenguaje y cambio de personalidad**.
- Causa más común de demencia (50 – 70%), afecta a alrededor de **44 millones de personas** en el mundo.
- **Tercera causa de mortalidad** en países desarrollados, alta morbilidad.



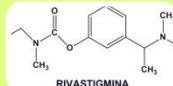
FACTORES DE RIESGO

- Influencia genética
- Edad: a partir de los 65 el riesgo se duplica cada 5 años
- Escolarización, nivel educativo y ejercitación cognitiva
- Hipertensión arterial
- Nutrición desequilibrada con altos niveles de ácidos grasos
- Antecedentes de depresión, síndrome de Down
- Otros: tabaquismo, estilo de vida sedentario, diabetes, obesidad...

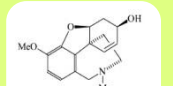
TERAPIA ACTUAL



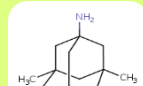
Inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa



Inhibidor de acetil- y butirilcolinesterasa



Alcaloide, inhibidor selectivo, competitivo y reversible de acetilcolinesterasa



Antagonista no competitivo de receptores N-Metil-D-Aspartato por bloqueo de los canales de Mg

FÁRMACOS MULTIDIANA

- Una sola molécula que interacciona con dos o más dianas simultáneamente
- Plantea **nuevos retos**: garantizar buena unión a todos los ligandos, evitar múltiples efectos secundarios, atravesar BHE
- Facilita la posología y reduce la dificultad de formulación y las interacciones
- Puede usarse cuando no es posible la co-formulación o co-administración de diferentes fármacos
- Menor coste

OBJETIVOS

Análisis de los aspectos relacionados con el Alzheimer, los tratamientos actuales y el posible papel de los fármacos multidiana

Principales estrategias en el campo de la investigación para el descubrimiento, desarrollo y optimización de nuevas moléculas

Resumen de fármacos multidiana descubiertos hasta el momento

DESCUBRIMIENTO Y DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS MULTIDIANA

1.A. Método de cribado o screening:

Se buscan moléculas con actividad sobre cada una de las dianas de interés -> Conocidas como **Hits**
 Habitualmente se usan **compuestos seleccionados en proyectos anteriores** con actividad sobre una única diana, o se tienen en cuenta los **conocimientos previos** sobre las dianas de interés.
 Los compuestos con actividad en una diana se prueban sobre otra, aumentando la posibilidad de detectar un perfil de actividad múltiple

1.B. Método de diseño racional:

Se parte de compuestos que se unen selectivamente a las diferentes diana de interés para juntar las **estructuras farmacóforas** en una misma molécula. Se generan tres tipos de compuestos:

- **Conjugados**: Unidos mediante una estructura conectora (*linker*)
- **Fusionados**: estructuras en contacto
- **Combinados**: fragmentos de estructuras originales unidas a otros fragmentos

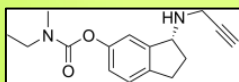
2. Optimización del cabeza de serie:

La actividad del compuesto se ajusta a un **nivel adecuado** sobre las dianas de interés a la vez que se intenta eliminar sobre las dianas responsables de los efectos secundarios.
 Dificultades:

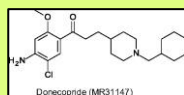
- Establecer nivel de actividad adecuado
- Relación ensayo *in vitro* – efecto *in vivo*
- A mayor número de dianas, mayor complejidad
- Selectividad frente a subfamilias de dianas

FÁRMACOS MULTIDIANA ACTUALMENTE EN DESARROLLO

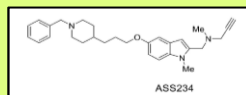
Ladostigil: Combinación de rivastigmina y rasagilina. Inhibe acetil- y butirilcolinesterasa y también es inhibidor irreversible y selectivo de MAO-B. Neuroprotector, anti-apoptótico, reductor de estrés oxidativo e inhibidor de citocinas. Retrasa el deterioro cognitivo.



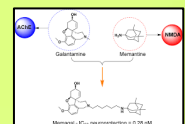
Donecopride: Inhibidor de Ach y agonista parcial de receptor 5-HT4. Restaura neurotransmisión colinérgica e inhibe agregación β-amiloide. Muy prometedora como futura terapia.



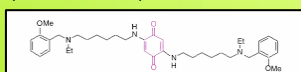
Molécula ASS234: Diseñada a partir de donepezilo y el compuesto PF9601N. Inhibe la agregación β-amiloide y estimula la transmisión colinérgica y monoaminérgica. Se ha demostrado que mejora la memoria y su futuro es muy prometedor



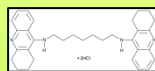
Memagal: Combinación de memantina con inhibidor de acetilcolinesterasa. Neuroprotector gracias a que previene la sobreestimulación por glutamato.



Memoquín y derivados: Formado por inhibidor de AchE y antagonista de receptores M2. Reduce la agregación de fragmentos amiloideos, la acumulación de β-amiloide y la hiperfosforilación de proteínas tau.



Dímeros de tacrina: Bis-tacrina o cistamina-tacrina son homodímeros con alta capacidad de inhibir la AchE. También inhiben la agregación β-amiloide y afectan a los canales de Ca voltaje-dependientes.



CONCLUSIONES

- * La cura para el Alzheimer está en continua investigación y se dirige hacia la búsqueda de fármacos multidiana, ya que los fármacos convencionales no han sido capaces de dar resultado
- * La estrategia más efectiva para la generación de "cabezas de serie" es el **método de diseño racional**
- * El número de nuevos fármacos multidiana no para de aumentar y se espera que en poco tiempo puedan comercializarse.