



# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

### Nuevas estrategias multidiana para el tratamiento del Alzheimer

#### «««««««««««««««««««««««« resumen

Actualmente se sabe que el uso de fármacos multidiana plantea nuevas estrategias de combate para esta enfermedad. En este contexto, un equipo de investigación de la [Universidad Complutense de Madrid](http://www.ucm.es) (UCM) ha llegado a la conclusión de que la utilización de productos naturales como los cannabinoides modificados, junto con la utilización de técnicas computacionales, proporcionan la base para diseñar fármacos a medida, mucho más eficaces para el tratamiento de la enfermedad y con menos efectos secundarios.

#### «««««««««««««««««««««««« a fondo

Hoy en día no existe una terapia que haya demostrado ser la solución definitiva para la Enfermedad de Alzheimer (EA). El aumento de la esperanza de vida hace que, paradójicamente, esta enfermedad aumente de una forma alarmante en nuestra sociedad. Afortunadamente también son enormes y crecientes (si bien aún insuficientes), los recursos y esfuerzos destinados, tanto para desvelar las causas de la EA, como para encontrar "la solución" adecuada al problema.

En los últimos años se está descubriendo que además de los signos considerados como característicos de esta enfermedad desde hace décadas (acumulaciones anómalas de péptidos  $\beta$  amiloide y proteína tau, deficiencia colinérgica en el sistema nervioso central), hay que tener en cuenta otras características importantes como son el estrés oxidativo, la excitotoxicidad y la neuroinflamación. Pero también se han encontrado en los enfermos daños mitocondriales, incremento de la apoptosis, estrés nitrosativo, alteraciones del calcio y otros elementos como metales, así como alteraciones de las apolipoproteínas (ApoE4). Estamos en una etapa de las investigaciones sobre esta enfermedad en la que se sabe que hay una íntima relación entre todos los factores implicados, pero se discute acaloradamente sobre cuáles son los que pueden iniciar la EA, y cuales son resultado de los acontecimientos. Cada uno de dichos factores o características patológicas de la enfermedad es susceptible de ser considerado una "diana", es decir, un elemento a combatir con la terapia adecuada.

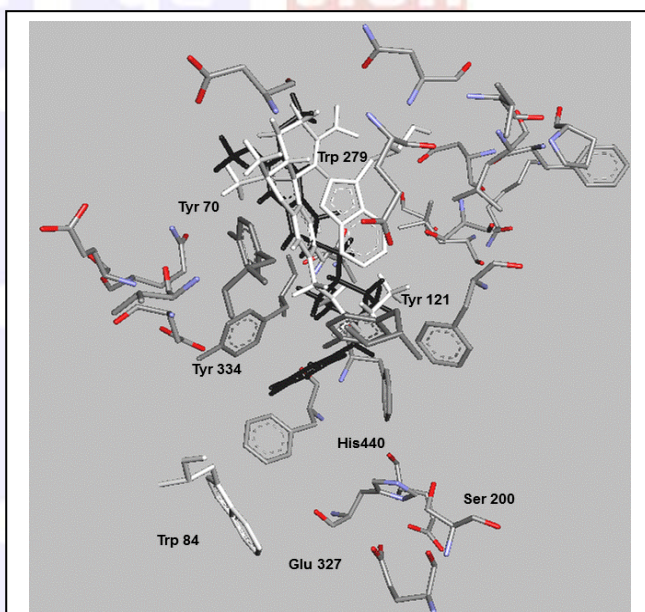


Fig. 1 Interacción de un fármaco (representado en negro) con su diana acetil colinesterasa humana, obtenida por técnicas computacionales. Autor: J. M. Sánchez Montero.

El diseño de fármacos multidiana (*"multi-target"*), es decir, capaces de atacar varios objetivos simultáneamente, más eficientes y con menos efectos secundarios,



# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

constituye un punto de inflexión en la tendencia de la investigación farmacológica, ya que propone que la solución a una patología sea sistémica en lugar de específica. En la actualidad hay fármacos autorizados para únicamente dos dianas: por una parte, los que favorecen la actividad colinérgica del sistema nervioso central, por medio de la inhibición del enzima que degrada el neurotransmisor acetilcolina (Inhibidores de la acetilcolinesterasa, AChEI); y por otra parte están los fármacos que intentan evitar el estado hiperexcitado (exocitotoxicidad) de las neuronas afectadas por la EA, mediante moléculas que ejercen una acción antagonista sobre el receptor de glutamato de tipo NMDA (N-metil, D-aspartato). Dentro de esta última clase solo se cuenta con una molécula: la memantina. Tanto un grupo de fármacos como el otro (relacionados estrechamente con la plasticidad neuronal y la memoria), no impiden el progreso de la enfermedad, aunque sí se aprecia una mejora de los síntomas en la administración combinada. A partir de aquí se propone el desarrollo de fármacos que actúen contra más dianas, con lo que se obtendría así un efecto potenciador por sinergia. Como resultado se conseguiría una mayor eficacia terapéutica y, por tanto, también una disminución de los efectos secundarios, consecuencia de la utilización de dosis mayores y menos específicas.

En una primera aproximación se han establecido terapias multidiana combinando fármacos, mientras que en una acción más profunda se está intentando diseñar moléculas que aúnen diferentes acciones sinérgicas en su actuación sobre la patogenia de la EA. Los ligandos dirigidos a múltiples dianas (multi-target-directed ligands, MTDL), son moléculas que precisamente presentan diversas propiedades terapéuticas combinadas. Un concepto concurrente es el de molécula híbrida: aquella que incorpora diversos grupos funcionales, activos por separado para cada una de las dianas del fármaco. Sin embargo, no conviene confundir ambos conceptos: las moléculas híbridas serían un subconjunto de las posibles moléculas MTDL. O lo que es lo mismo: no todas las MTDL provienen de una combinación de grupos funcionales.

En el caso de la terapéutica de la EA podemos tomar como ejemplo la diana terapéutica más ampliamente utilizada: la inhibición de la acetilcolinesterasa. En este contexto, el grupo de investigación de la Facultad de Farmacia de la UCM viene trabajando desde hace algunos años en el potencial terapéutico de los cannabinoides, ya que haciendo modificaciones en las moléculas se pretende aprovechar su similitud estructural con la molécula de donepezilo, actualmente utilizada en el tratamiento de la enfermedad como AChEI, integrando adicionalmente otras actividades beneficiosas, y eliminando o minimizando la potencia psicotrópica de los compuestos de partida. Así el potencial terapéutico sobre la EA de estos cannabinoides modificados se pone de manifiesto por su actividad sobre diversas dianas, señalando su idoneidad como fármacos multidiana. Entre otros mecanismos sobre los que actúa se pueden señalar los siguientes: inhibición de AChE, inhibición de la agregación de péptido  $\beta$  amiloide; acción antiexocitotóxica; actividad antioxidante; o también sus propiedades antineuroinflamatorias. El diseño de estas moléculas se realiza inicialmente *in silico*, es decir, en el ordenador, y posteriormente una vez comprobada su eficacia teórica, son sintetizadas en el laboratorio. Sometidas a todas las evaluaciones requeridas, harán posible su desarrollo como fármaco.



# OTRI

## Universidad Complutense de Madrid

OFICINA DE TRANSFERENCIA DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

Unidad de Información Científica y  
Divulgación de la Investigación

Los resultados de esta investigación se acaban de publicar en la revista *Current Neuropharmacology*.

**Autores:** Angel Agis Torres, Mónica Söllhuber, María Fernández y J. María Sánchez Montero.

**Referencia bibliográfica:**

Angel Agis-Torres, Monica Söllhuber, Maria Fernandez, and J.M. Sanchez-Montero: *Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease*. *Current Neuropharmacology*, 2014, 12, 2-36.

