



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

FÁRMACOS MULTIDIANA. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Pilar García Martín

Sevilla, 20 de Noviembre de 2018

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Tutora: Prof. Margarita Vega Holm

Tipología del proyecto: Bibliográfico

Vº Bº Margarita Vega Holm



## **1. Resumen**

En el presente Trabajo de Fin de Grado se lleva a cabo una revisión de los principales descubrimientos a cerca de los fármacos multidiana como aplicaciones terapéuticas en dos enfermedades muy comunes de gran carga económica y social: Alzheimer y Parkinson.

A pesar de la efectividad de fármacos que actúan sobre un único objetivo molecular en patologías de etiología clara y sencilla, recientes avances científicos en terapéutica y diagnóstico, han demostrado que los fármacos monodiana presentan una menor seguridad y eficacia de la esperada a la hora del tratamiento de enfermedades debidas a múltiples causas. Es decir, de aquellas cuyo origen sea de carácter multifactorial, debidas a numerosos defectos moleculares, como es el caso de las anteriormente mencionadas, en las cuales un abordaje terapéutico con dichos fármacos resulta insuficiente.

En los últimos años, ha suscitado enorme interés el descubrimiento de los llamados fármacos multidiana. Se definen como moléculas diseñadas a fin de ser capaces de la modulación de varias dianas terapéuticas asociadas a una enfermedad y por ello, con capacidad de proporcionar una eficacia terapéutica superior. Por ello, se realiza una exposición de las diferentes dianas farmacológicas de mayor interés implicadas en el abordaje de estas enfermedades. Al igual que se elabora una breve descripción de los métodos para el diseño de fármacos multidiana y finaliza con una breve descripción de varios de ellos en investigación para el tratamiento de ambas patologías.

El hallazgo de estos fármacos, muchos de ellos actualmente comercializados frente a enfermedades como Cáncer y Depresión, han sido desarrollados como consecuencia de serendipia. No obstante, el hecho de que recientemente se investigue acerca de un diseño premeditado y no de un descubrimiento afortunado, coloca a los fármacos multidiana en elementos clave como solución terapéutica de numerosas patologías y los señala como herramientas muy útiles y prometedoras en un futuro cercano.

**Palabras clave:** Alzheimer, Parkinson, fármaco monodiana, fármaco multidiana, solución terapéutica.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**A $\beta$** :  $\beta$ -Amiloide

**ACh**: 'Acetylcholine' (Acetilcolina)

**AChE**: 'acetylcholinesterase' (Acetilcolinesterasa)

**APP**: 'Amyloid precursor protein' (Proteína precursora amiloide)

**BACE1**: 'Aspartyl protease b-secretase' ( $\beta$ -secretasa1)

**BChE**: 'butyrylcholinesterase' (Butilcolinesterasa)

**COMT**: (catecol-O-metil transferasa)

**D2**: Subtipo 2 de receptor de dopamina

**EA**: Enfermedad del Alzheimer

**EP**: Enfermedad del Parkinson

**FDA**: 'Federal Drug Administration of the United States' (Administración de Medicamentos y Alimentos)

**GPCR**: 'G protein-coupled receptors' (Receptores acoplados a proteínas G)

**GSK-3 $\beta$** : 'Glycogen synthase kinase-3b' (3 $\beta$ -glucógeno sintasa quinasa)

**IChE**: Inhibidores de acetilcolinesterasa

**I+D**: Investigación y desarrollo

**MAO A**: Monoamino oxidasa isoforma A

**MAO B**: Monoamino oxidasa isoforma B

**MTDD**: 'Multi-targeted designed drugs' (fármacos diseñados para múltiples objetivos)

**NFTs**: 'Hyperphosphorylated neurofibrillary tangles' (Ovillos neurofibrilares)

**NMDA**: N-Metil-D-Aspartato

**NOQ1**: 'NADPH dehydrogenase (quinone)' (NADPH quinona reductasa 1)

**OMS**: Organización Mundial de la Salud

**ROS**: 'Reactive Oxygen Species' (Especies reactivas de oxígeno)

**SAR**: Relación estructura-actividad

**SNC**: Sistema Nervioso Central

**SNCA**:  $\alpha$ -sinucleína

**VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Fármacos multidiana	6
1.2. Características generales enfermedad del Alzheimer	8
1.3 Características generales enfermedad del Parkinson	9
1.4 Ventajas y desventajas de fármacos multidiana frente a combinaciones de fármacos	10
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1 Patogenia del Alzheimer	16
4.2 Terapia frente al Alzheimer	18
4.3 Tácticas en investigación para el desarrollo de fármacos multidiana anti-Alzheimer	19
4.4 Patogenia del Parkinson	21
4.5 Terapia frente al Parkinson	22
4.6 Estrategias para el diseño racional de fármacos multidiana	25
4.7 Fármacos multidiana en investigación	27
5. CONCLUSIONES	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34

## 1. INTRODUCCIÓN

A lo largo del siglo XIX, un científico polaco llamado Paul Ehrlich (1854-1915), también conocido como “padre de la Quimioterapia” postuló la definición de “receptor”, un aspecto fundamental en el descubrimiento de nuevos fármacos, al igual que la de “farmacóforo”, como aquella región de la molécula encargada de ejercer la acción frente a su respectivo receptor biológico a fin de producir una respuesta, por esto se llegó a la conclusión de que modificaciones producidas en estas regiones de la molécula provocarían cambios importantes en su actividad (Raviña, 2008).

A principios del siglo XX, además plantea la concepción de fármacos como “balas mágicas”. Desde entonces, se afirmaba que los fármacos realmente apropiados y de elevada eficacia y seguridad eran aquellos compuestos altamente selectivos hacia un objetivo concreto para patologías determinadas. Esto inició lo que se conoce como Medicina moderna. El hecho de que un fármaco atacara específicamente a un solo objetivo supuso un gran avance en el descubrimiento de fármacos. En un principio, se consideraba la panacea, pues dio lugar a fármacos realmente beneficiosos, capaces de curar enfermedades hasta la época impensables de tratar, salvando así innumerables vidas (Múñoz-Torrero, 2013).

Por otro lado, centrarse en una única diana responsable tan sólo es eficaz para patologías con etiología y mecanismo claros. Sin embargo, no resulta suficiente para muchas enfermedades del SNC (Sistema Nervioso Central), tales como Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar... Al igual que para cáncer, numerosas enfermedades infecciosas (Bottegoni *et al.*, 2012) y procesos inflamatorios (Shang *et al.*, 2014). Incluso para multitud de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, causadas todas ellas causadas por más de una alteración molecular (Múñoz-Torrero, 2013), como es el caso de la hipertensión arterial (Dias KS *et al.*, 2017), obesidad (Roth, 2013) y diabetes (Dias KS *et al.*, 2017), en las que el hallazgo de moléculas dirigidas a cada una de las dianas terapéuticas responsables de la patología supone, además de un enfoque hacia tratamientos más realistas, un gran avance en Medicina.

Las patologías anteriormente mencionadas son de naturaleza multifactorial, es decir, son procesos complejos debidos a una multitud de circunstancias (Ramsay *et al.*, 2018), algunas de ellas provocadas por mutación de genes, denominadas “poligenéticas” (Costantino Barlocco, 2012), con lo cual fármacos dirigidos a más de un objetivo molecular serán más efectivos que fármacos convencionales dirigidos únicamente a uno (Prati *et al.*, 2014).

Esto es lo que se conoce como fármacos multidiana.

### 1.1 Fármacos multidiana

La idea fundamental de los fármacos multidiana (Figura 1) es que una entidad química ataca a dos o más dianas terapéuticas a la vez. Esto provoca una superior efectividad, dando lugar a fármacos más seguros, de mayor garantía y certeza y con menor probabilidad de generar resistencias (Ma *et al.*, 2010). Típicamente, esto no se consideraba oportuno pues entrañaba una menor selectividad hacia los objetivos moleculares y con ello, probabilidad de mayor número de efectos secundarios. Sin embargo, alrededor del año 2000, al acuñarse el término “fármaco multidiana” suscitó enorme interés, tanto para la enseñanza como para la industria farmacéutica (Ramsay *et al.*, 2018). Estas entidades químicas permiten la modulación de varios objetivos farmacológicos de manera simultánea, proporcionando un mayor “equilibrio” en cuanto a eficacia terapéutica-seguridad en contraposición con fármacos dirigidos a una única diana, logrando así una respuesta incrementada (Ravikumar Aittokallio, 2017). Es decir, sus propiedades multidiana, se traducen en presentar la habilidad de generar distintas “acciones farmacológicas” (Bansal Silakari, 2014). En el presente, es menor el número de fármacos multidiana aprobados que de fármacos monodiana, a pesar de que su comercialización respecto a años anteriores ha experimentado un incremento destacable (Ramsay *et al.*, 2018). Hoy en día, existen cuantiosos fármacos comercializados y usados en clínica que presentan la capacidad de dirigirse a múltiples objetivos como es el caso de la aspirina, topiramato y los importantísimos inhibidores de quinasas tan utilizados como terapia frente al cáncer (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

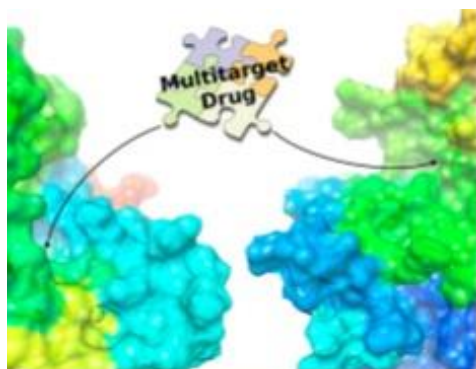


Figura 1. Fármaco multidiana representado como una pieza de puzle donde se observa que puede actuar sobre varias dianas terapéuticas de manera simultánea (Anighoro *et al.*, 2014)

Dos patologías de etiología compleja, gran transcendencia y cuyo tratamiento basado en fármacos monodiana no es exitoso son el Alzheimer y Parkinson. Sin embargo, el desarrollo de fármacos multidiana para estas enfermedades continúa en fase preclínica (Bolognesi Cavalli, 2016). Esta memoria se ha centrado en estas dos patologías debido a las restringidas

alternativas de medicación de las que disponen dichos enfermos, al igual que por su ascenso notable tanto en morbilidad como en mortalidad. Además de su influencia directa en la riqueza del país suponiendo un dispendio sanitario para la comunidad (Geldenhuy Van der Schyf, 2013), al igual que un enorme trabajo y empeño por parte de numerosos científicos (Agis-Torres *et al.*, 2014).

### **1.2 Características generales enfermedad del Alzheimer (EA)**

Es una neurosis de carácter degenerativo, de elevada seriedad e incurable (Santos *et al.*, 2016), cuyo origen actualmente es desconocido (Sánchez *et al.*, 2015), en la que se produce una alteración de los procesos cognitivos y pérdida irreparable de la memoria (Santos *et al.*, 2016), al igual que conduce a dificultades en el habla que habitualmente cursa con agresividad y trastornos depresivos (Wu *et al.*, 2017). Es de carácter avanzado, cuyo empeoramiento ocurre de manera gradual a lo largo de los años (Agis-Torres *et al.*, 2014). Constituye el motivo más habitual de demencia (Navarro *et al.*, 2015), siendo muy prevalente (Silva *et al.*, 2014), representando las dos terceras partes de los pacientes que sufren patologías caracterizadas por demencia. En esta enfermedad, un factor crucial es el envejecimiento, pues la probabilidad de desarrollarse aumenta notablemente con la edad. En función del sexo hay una gran variación de incidencia, muy superior en mujeres que en hombres (6:1) (Nussbaum Ellis, 2003). Padecen Alzheimer alrededor de unos 30 millones de personas en el mundo y se prevé que el número de casos para 2050 ascienda aproximadamente a unos 100 millones (Li *et al.*, 2016). De hecho, varios estudios realizados por la OMS afirman que la demencia se transformará en el segundo motivo de defunción sobrepasando a las neoplasias a mitad del siglo XXI (Pérez *et al.*, 2015).

Presenta una gran repercusión social y económica (Bachurin *et al.*, 2017), debido a que en su fase final, los pacientes que la padecen dejan de ser autosuficientes requiriendo múltiple asistencia sanitaria y especial atención (Dias KS *et al.*, 2017). Además, pese a la realización de múltiples gastos en investigación no se consiguen resultados terapéuticos satisfactorios (Prati *et al.*, 2015). Por el momento, la terapia existente es únicamente sintomática cuya utilización otorga una eficacia terapéutica bastante restringida (Geldenhuy Van der Schyf, 2013) debido a tratarse de fármacos monodiana cuando en la mayoría de las enfermedades del SNC, como ocurre en EA se ven implicados diversos factores (Costantino Barlocco, 2012). De esta manera, hasta la fecha, estos fármacos no consiguen revertir la patología (Geldenhuy Van der Schyf, 2013), sino que retrasan su evolución y provocan un incremento del bienestar de los pacientes



(Sánchez *et al.*, 2015) Por ello, actualmente existe una tendencia a enfocar el abordaje terapéutico en este carácter “multifactorial” (Costantino Barlocco, 2012). Por el momento, la gran mayoría de posibles fármacos multidiana ensayados para su uso frente a EA han sobrepasado la fase II de forma victoriosa, pero no han logrado superar la fase III. A estos se les conoce como “fármacos modificadores de la enfermedad”, los cuales tienen como fin incidir en la evolución de esta (Bachurin *et al.*, 2017). Este proyecto es de suma complejidad (Geerts *et al.*, 2013) y supone un reto para la investigación científica (Bachurin *et al.*, 2017).

La compañía Pharmaceutical Research and Manufacturing Association (PhRMA) afirma que en los últimos años, la proporción de un fármaco anti-Alzheimer que consigue la aprobación frente a otro que no es de 1:34, es decir, uno logra el consentimiento de comercialización por cada 34 compuestos que fracasan. Esto lo sitúa en tan sólo un 3% de logro en cuanto a fármacos estudiados como posibles candidatos a fármacos modificadores de la enfermedad (Geerts *et al.*, 2013). Debido a esta gran diferencia entre fármacos aceptados y no aceptados, la Química Médica se encuentra en una situación no favorable teniendo en cuenta factores económicos a la hora de la realización de inversiones y esto es debido al hecho de continuar con un “enfoque reduccionista”, basándose en la búsqueda de fármacos que ataquen a una única diana terapéutica con el fin de un descenso de la “promiscuidad” (Costantino Barlocco, 2013). Se busca que estos fármacos modificadores de la enfermedad, además de conseguir frenar el declive de la cognición en los pacientes que padezcan la enfermedad, sean capaces de frenar su avance (Makhaeva *et al.*, 2017).

### **1.3 Características generales enfermedad del Parkinson (EP)**

Enfermedad de carácter degenerativo destacada por una disminución progresiva de las neuronas dopaminérgicas (Nussbau Ellis, 2003) ubicadas en la “sustancia negra pars compacta (SNpc)” cerebral (Martínez-Fernández *et al.*, 2016) y por la existencia de un arsenal de proteínas almacenadas en el espacio plasmático neuronal llamados “cuerpos de Lewy” (Nussbau Ellis, 2003), también conocidos como “neuritas de Lewy” (Leggio *et al.*, 2017). Se forman como consecuencia de una disminución de neuronas lo que conlleva a una reducción de dopamina muscular neuronal y agrupación de una proteína llamada “ $\alpha$ -sinucleína” (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

Afecta a alrededor de un 0,5-1% de la población de rango de edad de entre 65 y 69 años, lo cual asciende de un 1 a un 3% en mayores de 80 años (Nussbaum Ellis, 2003). A diferencia de EA, no existe variación de incidencia entre hombres y mujeres (Barkur, 2001). Estimaciones

determinan que para el año 2030, la padecerán alrededor de 9 millones de personas en el mundo (Leggio *et al.*, 2017).

Ocupa un puesto por detrás de EA en cuanto a patologías de carácter degenerativo más habituales (Schapira, 2013), cuyo principal factor de riesgo es el envejecimiento. En cuanto a la etiología, un 90-95% es de carácter idiopático, mientras que el 5-10% restante son formas familiares en las cuales está implicada la genética. Otros procesos tales como: “estrés oxidativo”, “excitotoxicidad”, alteración mitocondrial, inflamación neurológica, agrupación de proteínas, fosforilación, trastornos genéticos y toxinas favorecen la muerte celular (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

Es imprescindible el desarrollo de “fármacos modificadores de la enfermedad” capaces de incidir en su patogénesis (Volta *et al.*, 2015), es decir, aquellos que provoquen mejoras en el proceso neurodegenerativo y contribuyan a obstaculizar el curso natural de la patología y a disminuir los numerosos gastos asociados (Kalia *et al.*, 2015). En la actualidad, los candidatos a fármacos multidiana anti-EP con propiedades neuroprotectoras ensayados se encuentran entre las fases I y III de sus ensayos (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

Al igual que ocurre en EA, los fármacos existentes frente a EP no consiguen la cura para esta, sino que se basan en un tratamiento destinado únicamente a los síntomas (Martínez-Fernández *et al.*, 2016). Esto es consecuencia de que la enfermedad empieza con anterioridad a la aparición de la sintomatología, por ello el diagnóstico de EP para su abordaje terapéutico tiene lugar cuando ya existe una disminución considerable de las neuronas dopaminérgicas (Leggio *et al.*, 2017). Su tratamiento provoca una mejora de la función motora pero que no detiene el curso de la enfermedad, es decir, no se produce una modificación en el grado de pérdida de células neuronales (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

#### **1.4 Ventajas y desventajas de fármacos multidiana frente a combinaciones de fármacos**

La combinación de fármacos consiste en la administración de distintos medicamentos con diferentes mecanismos de acción (Bottegoni *et al.*, 2012). Se conocen como “cocktails de fármacos” (Dias KS *et al.*, 2014). Esta estrategia es utilizada comúnmente en terapéutica a la hora de abordar numerosas enfermedades tales como cáncer, enfermedades infecciosas (Bottegoni *et al.*, 2012), VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) (Dias KS *et al.*, 2014). También para el tratamiento de esclerosis múltiple y malaria (Anighoro *et al.*, 2014). Al igual que el caso que nos ocupa, el Alzheimer, por ejemplo, la utilización conjunta de un inhibidor de acetilcolinesterasa (AChE) y un antagonista del receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato),

memantina. En definitiva, se contraponen el uso de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, ruta metabólica, biodisponibilidad, y farmacocinética, frente a fármacos cuyo único principio activo actuará en diferentes partes del organismo, interaccionando con cada una de las dianas terapéuticas implicadas en la enfermedad (Bottegoni *et al.*, 2012).

Respecto a las entidades moleculares nuevas, entre los años 2000-2015 han sido aprobados por la FDA (Federal Drug Administration of the United States) en mayor extensión los fármacos multidiana frente a los tratamientos polifarmacológicos, tal como se muestra en la Figura 2. Entre los años 2015-2017, tal como refleja la Figura 3, el mayor porcentaje de fármacos aprobados por la FDA han sido monodiana y biotecnológicos, presentando los multidiana un menor porcentaje; no obstante, estos últimos continúan en aumento en comparación con años anteriores (Ramsay *et al.*, 2018).

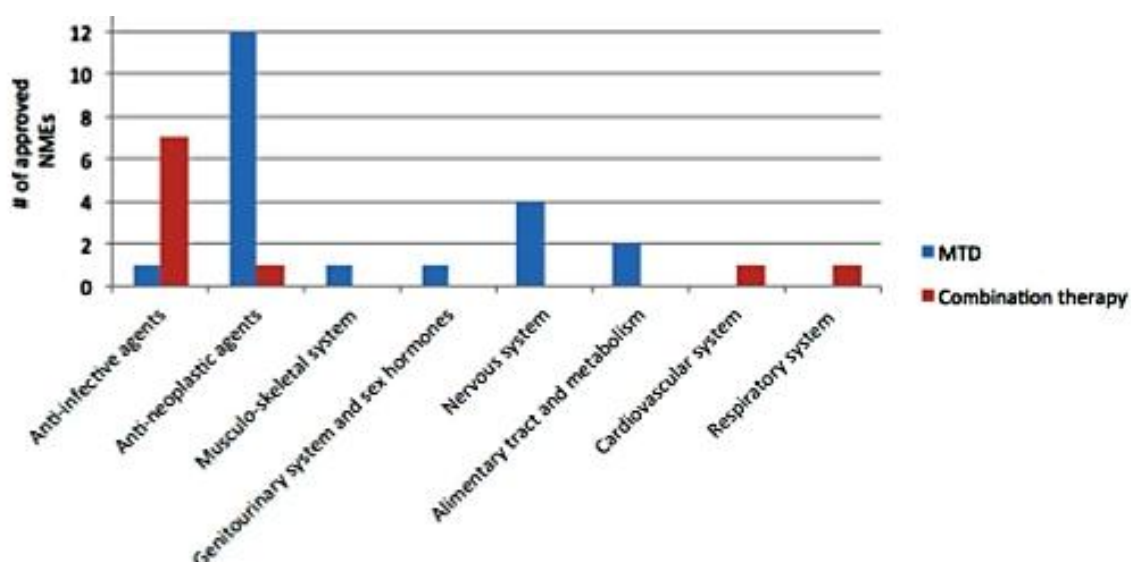


Figura 2. Comparación de fármacos multidiana y fármacos en combinación aprobados por la FDA (Ramsay *et al.*, 2018)

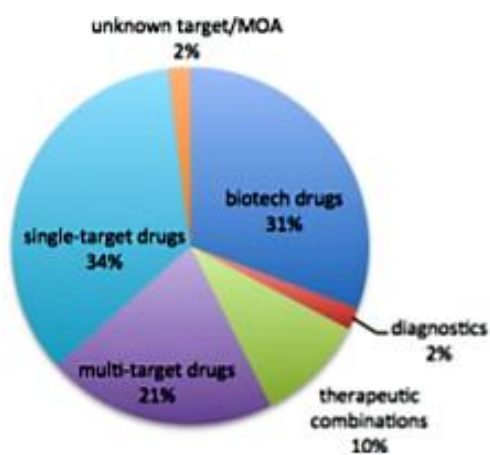


Figura 3. Distribución de fármacos aprobados por la FDA (Ramsay *et al.*, 2018)

- VENTAJAS:

1. Mayor simplicidad en estudios de seguridad a través de la realización de sus respectivos ensayos clínicos (de Lera Ganesan, 2016), además de otorgar una seguridad incrementada (Ramsay *et al.*, 2018).

2. Farmacocinética más simple y existencia de una menor complejidad a la hora de predecirla (Anighoro *et al.*, 2014), al igual que ocurre con la farmacodinamia (de Lera Ganesan, 2016).

3. Presencia de un menor número de interacciones e incompatibilidades entre fármacos puesto que se reduce el número de medicamentos a administrar en una terapia (Graham, 2013) y con ello los efectos adversos que puedan producirse (Geldenhuys Van der Schyf, 2013). Por otro lado, las combinaciones de fármacos en muchas ocasiones pueden provocar sinergismo, pero también efectos negativos, debido a que consiste en una administración de numerosas moléculas de fármacos, lo cual supone un obstáculo a la hora de la realización de combinaciones fructíferas (Anighoro *et al.*, 2014).

4. Menor posibilidad de generación de resistencias (Anighoro *et al.*, 2014) como consecuencia de mutaciones genéticas en dianas terapéuticas proteicas. Suponen un punto clave a fin de superarlas (Bottegoni *et al.*, 2012).

5. Simplificación del régimen terapéutico, es decir mayor flexibilidad de dosis, frente a las diferentes posologías de las combinaciones de los medicamentos (Graham, 2013), y con ello, mayor adherencia al tratamiento (Anighoro *et al.*, 2014).

6. Además al ser únicamente un medicamento no ofrece la posibilidad de la existencia de diferente solubilidad de cada una de las moléculas y con ello, la cantidad y velocidad a la que se absorbe el principio activo y pasa a circulación sanguínea no varía. Por el contrario, si se trata de una administración múltiple se requiere de una adaptación exacta en cuanto a la dosis y posología para cada uno de ellos (de Lera Ganesan, 2016).

7. En países subdesarrollados provocaría una disminución de la barrera que implica el coste a la hora del acceso a estos tratamientos.

- DESVENTAJAS:

1. Investigación (etapa I+D) más complicada con el fin de lograr un perfil equilibrado entre varias dianas.

2. Al estar dirigidas a más dianas puede producirse una disminución de selectividad como ocurre con un fármaco de primera generación inhibidor de colinesterasa llamado tacrina, el cual inhibe no selectivamente a la AChE (acetilcolinesterasa) con respecto a otra enzima perteneciente al mismo grupo, BChE (butilcolinesterasa) (Bachurin *et al.*, 2017). Sin embargo, esta escasa afinidad por dirigirse a múltiples objetivos puede traducirse en una mayor simplicidad de administración de los medicamentos debido a una menor producción de efectos tóxicos (Korcsmáros *et al.*, 2007). Un fármaco multidiana se une de forma transitoria y débil a sus dianas, proteínas celulares (al igual que los componentes celulares en sus rutas biológicas) pero con alta funcionalidad, siendo potente y selectivo. Es el concepto de *weak linker*.

## **1. OBJETIVOS**

Se trata de una revisión bibliográfica que presenta los siguientes objetivos:

- Poner de manifiesto tanto el concepto, como la importancia de los fármacos multidiana en el tratamiento de dos patologías muy prevalentes que suponen altos índices de morbilidad, mortalidad y costes sanitarios, como es el caso del Alzheimer y Parkinson.
- Se desea conocer en qué grado son más ventajosos estos últimos, frente a los utilizados en la actualidad para el abordaje terapéutico de estas dos enfermedades y describe, tanto las ventajas, como los inconvenientes de las terapias consistentes en fármacos dirigidos a múltiples objetivos, frente a las combinaciones de estos.
- Elaborar un análisis acerca de ambas patologías en relación a sus aspectos generales, etiologías, tratamientos actuales y en fase de investigación y distintas estrategias terapéuticas.
- Analizar los diferentes métodos para el diseño racional de fármacos multidiana.
- Por último, describir ejemplos del diseño de varios fármacos anti-EA y anti-EP.

## 2. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda a través de la web oficial Google Academics y las bases de datos PubMed y ScienceDirect con las siguientes palabras claves: 'multitarget drugs', 'what is multitarget drug', 'multitarget drugs origin', 'multitarget drugs advantage', 'multitarget drugs benefit', 'alzheimer disease', 'multitarget drugs in alzheimer disease', 'multitarget drugs Parkinson', 'Parkinson new drugs', 'Parkinson etiology', 'Pathways in Parkinson's disease', 'Parkinson disease reason', 'Parkinson treatment', 'levodopa prodrug effects'.

Se ha usado la herramienta de investigación especializada en química SciFinder con las siguientes frases como criterios de búsqueda: 'Multitarget drugs in alzheimer disease' (125), 'Multitarget drugs in Parkinson disease' (22), 'Polipharmacology compare with multitarget drugs', 'Strategies for the development of multitarget drugs' (99), 'multitarget drugs origin' (7), 'multitarget drugs desing' (218).

También se han consultado varios libros: uno de Química Médica: 'Polypharmacology in Drug Discovery' cuyo autor es Jens-Uwe Peters; otro de Química Farmacéutica: 'An Introduction to Medicinal Chemistry' cuyo autor es Graham Patrick y por último, uno basado en la trayectoria histórica del descubrimiento de medicamentos: 'MEDICAMENTOS. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos' escrito por Enrique Raviña.

Para la construcción de las estructuras de las moléculas químicas, tales como las estructuras de los principales fármacos en las terapias frente a EA y EP, al igual que para compuestos como el Ladostigil, se ha utilizado el programa informático ChemDraw Professional. Para las demás, se han seleccionado las imágenes y estructuras de los artículos científicos en los se ha centrado la elaboración de esta memoria.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Patogenia del Alzheimer

La patogénesis del Alzheimer resulta compleja debido a una multitud de factores que intervienen en ella (Zhang *et al.*, 2016). Aún no está completamente discernida (Dias KS *et al.*, 2014). Se basa principalmente en:

-Una acumulación de proteínas fibrilares, llamadas beta-amiloide (péptidos  $\text{a}\beta$ ), formando placas insolubles y neurotóxicas (Dias KS *et al.*, 2014), tanto en el interior como en el exterior celular (Bachurin *et al.*, 2017). Esto es lo que se conoce como “hipótesis de la cascada amiloide” (Agis-Torres *et al.*, 2014) (Figura 4). Son debidas al procesamiento proteolítico de la proteína precursora beta-amiloide transmembranal (APP) (Prati *et al.*, 2015). En este proceso participa BACE-1 (aspartil-proteasa  $\beta$ -secretasa) y presenilina, lo que da lugar a la formación de estructuras compuestas por dos, tres o más monómeros adheridos entre sí, conocidos como “agregados de  $\text{a}\beta$ ” que varían de forma directamente proporcional a la concentración de péptidos  $\text{a}\beta$ . Es por esto que en diversos ensayos sea posible la presencia de agregados a una determinada concentración que no se formen en cerebro humano, con lo cual se debe tener en cuenta una diferencia de reproducibilidad encontrada “in vitro” e “in vivo” a la hora de la realización de estudios para sus diseños (Doig *et al.*, 2017). Los péptidos  $\text{a}\beta$  interfieren en el funcionamiento habitual mitocondrial causando una elevación de la formación de ROS, al igual que provocando trastornos y deterioro en las estructuras mitocondriales. Dichas perturbaciones mitocondriales favorecen alteraciones en lo que se conoce como “homeostasis” del calcio, es decir en que sus circunstancias internas permanezcan en equilibrio (Dias KS *et al.*, 2014). Esta aglomeración de péptidos  $\beta$ -amiloides tiene lugar en las neuronas que usan ACh (acetilcolina) como neurotransmisor, ubicadas en la parte interna del lóbulo temporal cerebral, las cuales se expanden y causan un deterioro en la neurotransmisión colinérgica de la región cortical del cerebro (Purgatorio *et al.*, 2018). Esto conlleva a un aumento de la actividad de AChE y con ello, mayor hidrólisis de ACh, con la subsiguiente reducción de esta. Por ello, la hipótesis colinérgica sostiene que un descenso del metabolismo de ACh, como ocurre con la utilización de inhibidores de AChE, provocaría mejoras en las alteraciones cognitivas de los pacientes que padecen la enfermedad (Li *et al.*, 2016). Esta disminución de su hidrólisis conllevaría a que dicho neurotransmisor deficitario se torne más disponible en su sitio de acción y por ello, se produzca una mejoría de la sintomatología clínica (Gandía *et al.*, 2006).



-“Hiperfosforilación de tau” a partir de GSK-3 $\beta$  (3 $\beta$ -glucógeno sintasa quinasa), conocida como “hipótesis de tau” (Prati *et al.*, 2015). Se trata de una proteína ligada a microtúbulos encargada su estabilización por medio de la adición de grupo fosfato y viceversa, que además, permite llevar a cabo un correcto transporte axonal. Una vez hiperfosforilado, no hay posibilidad de que dicha proteína participe en la continuidad de estos últimos, pues al desprenderse de ellos se produce la precipitación de agregados, formación de NFTs (ovillos neurofibrilares) y con ello, la muerte neuronal (Agis-Torres *et al.*, 2014).

Estas dos particularidades anómalas fundamentales dan lugar a una alteración de las diferentes sinapsis y caída neuronal (Bachurin *et al.*, 2017). Ambas son responsables del desarrollo de la enfermedad, por lo que diversas investigaciones determinan que una solución terapéutica puede ser aquella consistente en incidir en ambas (Prati *et al.*, 2015). Un aspecto importante que contribuye también a dicha pérdida neuronal es la formación de radicales libres, como consecuencia de la presencia de estrés oxidativo, los cuales son un elemento base responsable de los mecanismos que conllevan a la muerte neuronal (Estrada *et al.*, 2016) causando graves daños en las membranas lipídicas, hidratos de carbono, prótidos y ADN (Unzeta *et al.*, 2016).

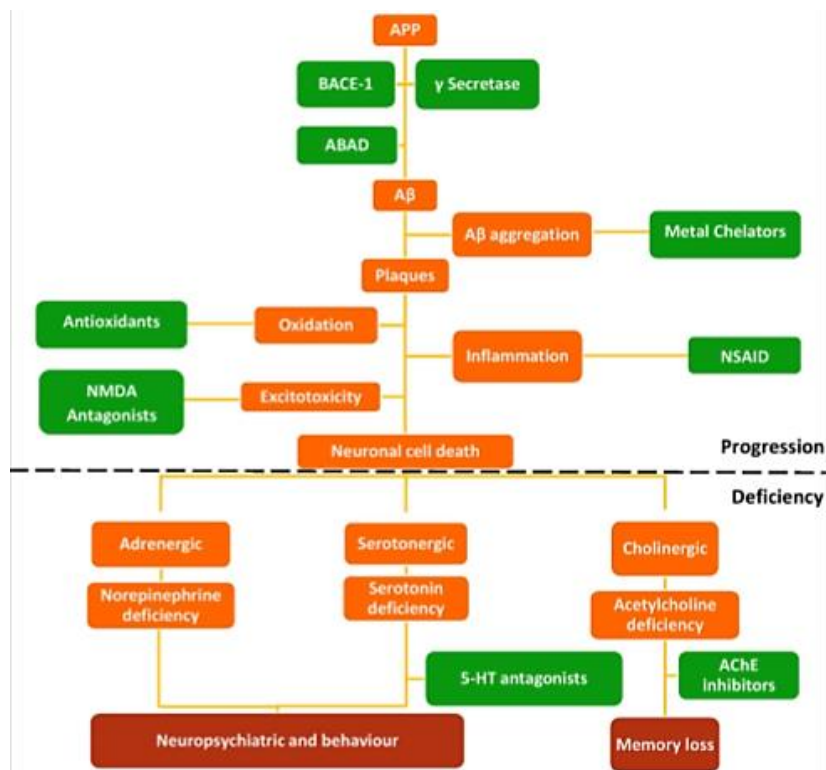


Figura 4. Representa de forma esquematizada la hipótesis amiloide de EA con el siguiente código de colores: Naranja (EA), rojo (resultados de la patología), verde (estrategias terapéuticas y actividad de los fármacos utilizados) (Hughes, 2016)

#### 4.2 Terapia frente al Alzheimer

Actualmente, la terapia frente al Alzheimer no consigue combatir de manera completa la enfermedad, sin embargo, según algunos autores el desarrollo de una cura frente a esta se encuentra relativamente cerca (Hiremathad *et al.*, 2018). Los fármacos más considerablemente utilizados (Figura 5) son: “Donepezilo (Aricept)”, cuyo consentimiento para su venta tuvo lugar en 1996; “Galantamina (Reminyl)” en 2001; “Rivastigmina (Exelon)” en 1998, todos ellos inhibidores de AChE (Bachurin *et al.*, 2017) en uso para las formas iniciales de la patología (Pérez *et al.*, 2015) y la Memantina (Noojerone) en 2003 (Bachurin *et al.*, 2017) para formas más avanzadas y severas (Pérez *et al.*, 2015). Esta última sigue un mecanismo de acción distinto, antagonizando con baja afinidad y carente selectividad al receptor dependiente de voltaje NMDA (Bachurin *et al.*, 2017), de forma que conlleva a una reducción de la llamada “excitotoxicidad mediada por glutamato”, lo cual resulta muy favorable, pues estos eventos excitotóxicos conllevan al daño y eliminación neuronal, de manera que su uso produce mejoras en la neurotransmisión y cognición (González, 2002). Dichos fármacos presentan mayor tolerabilidad que la tacrina (Figura 6) (Bachurin *et al.*, 2017), procedente de la acridina (Raviña, 2008), también inhibidora de AChE (Bachurin *et al.*, 2017), retirada del mercado en 1998 debido a un serio efecto adverso que produce, elevada toxicidad hepática (Wu *et al.*, 2017).

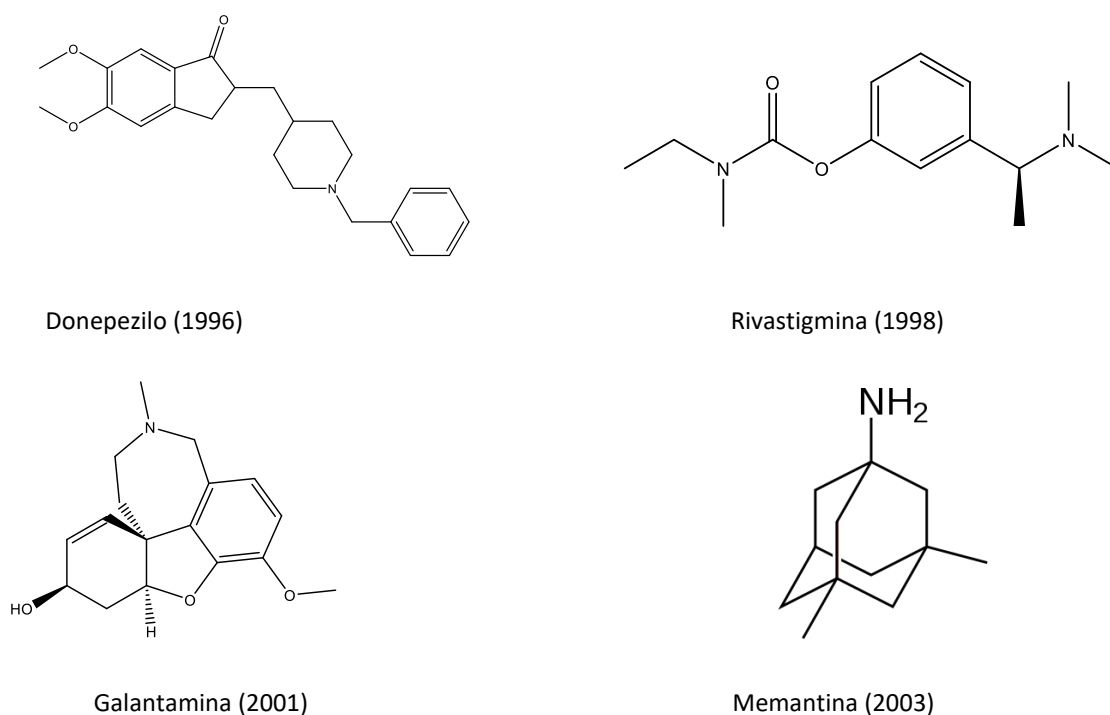
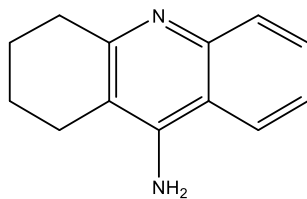


Figura 5. Estructuras de los principales fármacos comercializados por el momento, destinados a la terapia anti-Alzheimer.



Tacrina (1993)

Figura 6. Estructura del fármaco actualmente retirado Tacrina

No obstante, la utilización de estos fármacos no ha resultado ser suficientemente eficaz como para la superación de esta patología y con ello, conseguir revertirla. (Bachurin *et al.*, 2017).

#### **4.3 Tácticas en investigación para el desarrollo de fármacos multidiana anti-Alzheimer**

Su búsqueda se trata de un campo candente y dinámico (Speck-Planche *et al.*, 2013). En las dos últimas décadas, muchos de los fármacos ensayados con propiedades multidiana se han focalizado en abordar esta patología (Bolognesi Cavalli, 2016).

Un punto clave a la hora de abordar EA de forma satisfactoria e incidiendo en su causalidad es la utilización de moléculas capaces de una inhibición dual, es decir, de dos enzimas que juegan un papel primordial en el curso de la patología, denominadas: BACE I ( $\beta$ -secretasa1) y GSK-3 $\beta$  (Prati *et al.*, 2015):

1. “Inhibidores de BACE I” de los cuales, los más propicios se encuentran en fase III de las investigaciones, los cuales inciden en la hipótesis amiloide (Prati *et al.*, 2015). BACE I consiste en formas  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas, encargadas de la degradación de APP dando lugar a “péptidos patogénicos” y “no patogénicos”, respectivamente. Finalmente, en el caso de las primeras, tiene lugar la generación de “placas amiloides”. Por ello, el bloqueo de  $\beta$ -secretasa1 conlleva a evitar la formación de péptidos A $\beta$  perjudiciales y por tanto, su aglomeración (Bachurin, *et al.*, 2017).
2. “Inhibidores de GSK-3 $\beta$ ”, lo que da lugar al bloqueo de la fosforilación de tau, de la que se encarga esta enzima. Por ello, evitan la desestabilización y posterior segregación de los microtúbulos, impidiéndose la generación de NFTs. Esta enzima, además, interviene en procesos inflamatorios, por lo que su bloqueo llevaría a limitar la generación de intermediarios participantes en la inflamación (Prati *et al.*, 2015).

Se trata de dos ejemplos para el descubrimiento de nuevos fármacos basados en una estrategia racional, a fin de desarrollar fármacos cuya actividad involucre a más objetivos, fármacos multidiana, los cuales tienen un mayor potencial y constituyen una posible tendencia prometedora en el futuro (Lu *et al.*, 2012).

El desarrollo de “fármacos modificadores de la enfermedad del Alzheimer” supone conseguir fármacos capaces de dirigirse a varios objetivos del SNC. Esto es de elevada complejidad, debido a la dificultad de extrapolación a humanos de los resultados obtenidos en recientes estudios animales. Esto supone una falta de representatividad enorme, limitando mucho el descubrimiento de este tipo de fármacos, para cuya superación se requieren numerosos avances tecnológicos. Una estrategia ideal para el tratamiento de esta patología sería la combinación de un fármaco modificador de la enfermedad, junto con otro que mejore la sintomatología neuropsiquiátrica (Geerts *et al.*, 2013).

Existen dos tácticas fundamentales para el desarrollo de fármacos multidiana anti-Alzheimer: Por una parte, inhibición de AChE en el espacio presináptico (Rosini *et al.*, 2016) de forma dual con BChE (Li *et al.*, 2016) y por otra, incidir en la hipótesis amiloide (Rosini *et al.*, 2016):

1. La inhibición de ambas enzimas, que por su participación en la “hidrólisis de acetilcolina”, conduce a una reducción del metabolismo del neurotransmisor ACh, deficiente en esta patología y con ello, a una mejoría de los procesos cognitivos (Li *et al.*, 2016). El desarrollo de fármacos multidiana inhibidores de AChE y BChE de forma simultánea podría suponer un gran avance en clínica, incidiendo en la neurotoxicidad de la enfermedad de forma prominente (Prati *et al.*, 2015). Se realiza una búsqueda de compuestos inhibidores cuya selectividad por AChE, la cual conduce a niveles elevados de tau hiperfosforilado, esté incrementada en comparación con la selectividad hacia BChE, a fin de conseguir una disminución de los efectos secundarios periféricos, pues esta última se localiza principalmente en plasma, hígado y músculo, como ocurre con los fármacos: Donepezilo y Galantamina. (Bachurin *et al.*, 2017).

2. Inhibición de las vías amiloides de forma concomitante a lo anterior. Esto supone una táctica bastante razonable y realista, pues se traduce en una menor acumulación de estos agregados  $\text{A}\beta$ . Esto resulta favorable pues numerosos estudios afirman que su formación es responsable de diversos procesos bioquímicos que dan lugar a alteraciones producidas en el sistema neurológico. Por ello, se requiere un diseño de estos fármacos, que tengan como objetivos moleculares dichas enzimas y péptidos con la finalidad de conseguir un abordaje terapéutico y satisfactorio (Li *et al.*, 2016).

#### **4.4 Patogenia del Parkinson**

En la actualidad no se conocen los motivos exactos que dan lugar a esta enfermedad, si bien la existencia de diversos estudios hace evidente que tanto la genética, como los factores del entorno participan en su desarrollo (Barkur, 2001). Debido al limitado conocimiento acerca de los procesos moleculares que tienen lugar a lo largo de la patología, resulta complicado el desarrollo de estrategias terapéuticas que proporcionen neuroprotección (Dauer Przedborski, 2003).

La principal característica patogénica de EP es la escasa cantidad de dopamina cerebral, debida a la degradación de las neuronas dopaminérgicas (Petzer *et al.*, 2009), lo cual tiene como consecuencia alteraciones en el funcionamiento de los núcleos basales, provocando la sintomatología clínica (Martínez-Fernández *et al.*, 2016). Este déficit se traduce en la formación de los llamados “cuerpos de Lewy” (Barkur, 2001) ubicados de forma no específica en el cerebro, pero con abundancia (Gibb Lees, 1988) en la “sustancia negra pars compacta (SNpc)” (Martínez-Fernández *et al.*, 2016), cuya función en la actualidad continúa siendo no conocida (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014). Constituyen un elemento clave a la hora del diagnóstico de EP (Gibb Lees, 1988). Estas estructuras proteicas, junto con la disminución de neuronas dopaminérgicas da lugar a las alteraciones motoras típicas de EP (Mullin Schapira, 2013).

Uno de los elementos fundamentales que los forman son unas estructuras proteicas llamadas  $\alpha$ -sinucleína (SNCA), cuya ocupación no está del todo discernida. Se cree que produce alteraciones en las estructuras mitocondriales por determinados componentes que presenta, al interactuar con sus membranas, además de presentar estrecha relación con las diferentes sinapsis neuronales y la producción de estrés oxidativo (Mullin Schapira, 2013). Las diferentes mutaciones de esta proteína (Mullin Schapira, 2013), al igual que los trastornos mitocondriales y el estrés oxidativo (Dauer Przedborski, 2003) provocan los llamados “efectos tóxicos dopaminérgicos” (Mullin Schapira, 2013). A esto también se le añade un “incorrecto plegamiento” de dicha proteína (Dauer Przedborski, 2003), debido a diversas mutaciones genéticas, sin embargo, se desconoce si esto juega un papel primordial en la etiología de EP (Nussbaum Ellis, 2003).

#### 4.5 Terapia frente al Parkinson

A la hora de tratar EP, uno de los puntos clave es vencer el déficit de dopamina cerebral producido (Jaiteh *et al.*, 2018), es decir, se usan mayoritariamente terapéuticas de sustitución de dopamina, basadas bien en un agonismo de este neurotransmisor o en la utilización de precedentes de este, a fin de conseguir una potenciación de la actividad dopaminérgica (Wang *et al.*, 2017). Actualmente, el fármaco de elección en EP es la levodopa (Figura 7) (Jaiteh *et al.*, 2018) “(L)-(-)-3,4-dihidroxifenilalanina” (Raviña, 2008). Se trata de un profármaco (Khora Hsub, 2007), un precursor de dopamina (Jaiteh *et al.*, 2018) el cual conforma su “metabolito activo” y constituye un elemento clave en el control de la sintomatología de EP (Khora Hsub, 2007). A diferencia de la dopamina, la levodopa tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y seguidamente se descarboxila a dopamina (Khora Hsub, 2007). Tiene como inconveniente la multitud de efectos secundarios que genera como la dificultad de realización de movimientos (Jaiteh *et al.*, 2018), lo cual le ocurre aproximadamente a un tercio del total de los pacientes tratados con esta (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014) y la tolerancia que desarrolla, es decir, la necesidad de un aumento de dosis para mantener su eficacia (Jaiteh *et al.*, 2018). Constituye uno de los primeros fármacos descubiertos a través del método de diseño racional (Raviña, 2008).

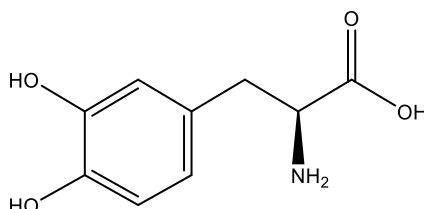


Figura 7. Estructura del compuesto mayoritariamente utilizado en EP: Levodopa

Algunos de los fármacos anti-EP (Figura 8) que se utilizan de manera conjunta a levodopa son (Oertel Schulz, 2016):

- Carbidopa, un inhibidor de dopa-descarboxilasa, la cual impide que la levodopa sufra degradación en el tubo digestivo (Khora Hsub, 2007), permitiendo su penetración en el SNC.
- Rasagilina (“N-propargil-1- (R) -aminoindano”) que inhibe de manera irreversible a la isoforma B de la enzima MAO (Weinreb O *et al.*, 2011), involucrada en la degradación de levodopa y con ello, provoca una prolongación de su efecto (Oertel Schulz, 2016). También proporciona protección neurológica al impedir la producción de ROS (Weinreb O *et al.*, 2011).

- Entacapona, inhibidor reversible de COMT (Catecol-O-metil transferasa), para formas avanzadas de EP que provocan una disminución en la “degradación” de levodopa y consecuentemente, un incremento de su “biodisponibilidad” al igual que permite evitar empeoramientos de la habilidad motora (Li *et al.*, 2017).

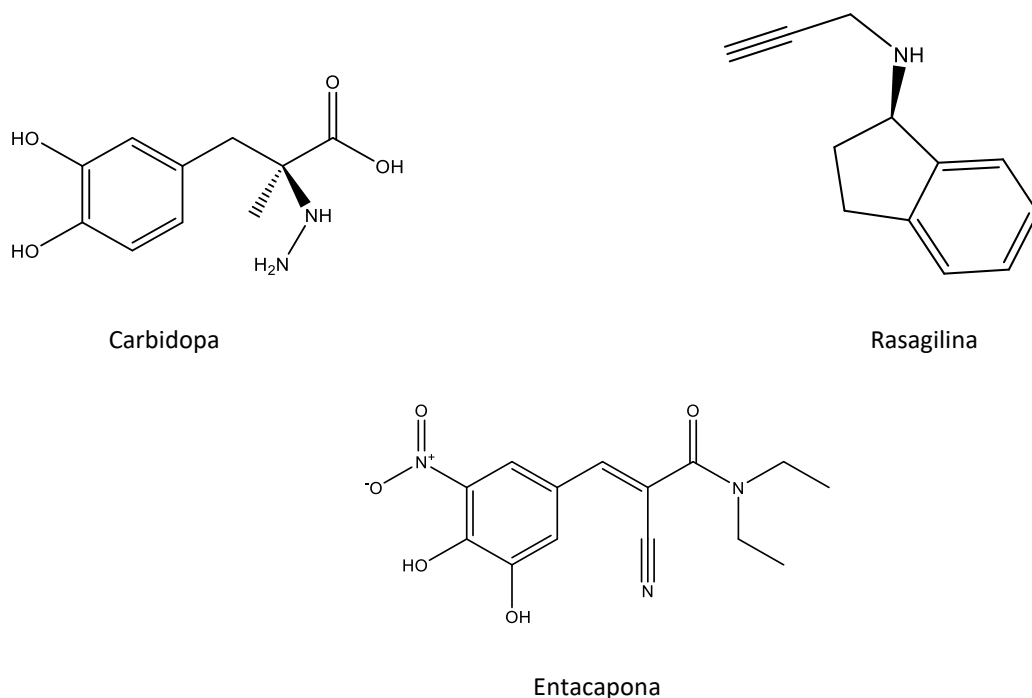


Figura 8. Estructura de los principales compuestos utilizados de manera concomitante a levodopa destinados a la terapia anti-Parkinson

A pesar de ello, estas líneas de tratamiento son incapaces de revertir la enfermedad (Caccia *et al.*, 2006), pues no existe un tratamiento eficaz que consiga un retraso de la degradación neurológica (Dauer Przedborski, 2003). Una de las causas es la mencionada anteriormente, el hecho de que la patología cursa con una etapa “pre-sintomática”, es decir, anteriormente a la aparición de sintomatología clínica ya se producen modificaciones en el sistema neurológico y hasta la fecha, no existen estrategias cuyo abordaje frente a EP se centre en este enfoque, sino que se focaliza únicamente en los síntomas motores (Oertel Schulz, 2016).

Actualmente, hay dos tipos de dianas terapéuticas fundamentales sobre las que pueden actuar ciertos aspirantes a fármacos multidiana anti-EP, encargados de su inhibición, para dar lugar a un futuro tratamiento satisfactorio (Jaiteh *et al.*, 2018):

-Via no dopaminérgica (Petzer *et al.*, 2009): Compuestos pertenecientes a la familia GPCR (Receptores acoplados a proteínas G) (Jaiteh *et al.*, 2018), como es el caso de los receptores de adenosina (Petzer *et al.*, 2009). Un antagonismo frente a este receptor ha demostrado ser útil

para el tratamiento de los síntomas de EP proporcionando protección neurológica (Petzer *et al.*, 2009), debido a su capacidad de evitar la salida glutamatérgica (Wang *et al.*, 2017). El antagonista inicial frente a estos, fue el compuesto “Istradefylline” (Figura 9) , el cual inhibe al subtipo 2A2, obteniendo la autorización de comercialización en el año 2013, cuyo uso va encaminado de forma complementaria a la levodopa, mostrando efectividad en pacientes con oscilaciones de la habilidad motora (Wang *et al.*, 2017).

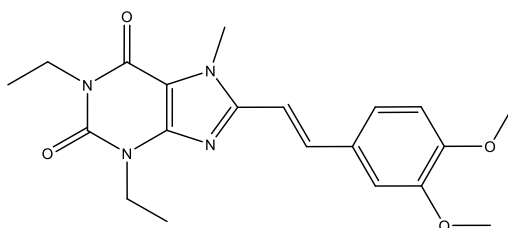


Figura 9. Estructura del compuesto “Istradefylline”

- Via dopaminérgica (Petzer *et al.*, 2009): “Enzimas que intervienen en la degradación monoamina” (Jaiteh *et al.*, 2018). Tal es el caso del compuesto Safinamida (Figura 10), un fármaco recientemente aprobado para su utilización de forma conjunta con levodopa, el cual debido a su novedad aún no ha alcanzado la fase IV de postcomercialización de los ensayos clínicos y ha demostrado lograr una disminución de las oscilaciones de las habilidades motoras (Valldeoriola *et al.*, 2018). Consiste en un inhibidor dual que por un lado, antagoniza a MAO B y por otro, impide la actividad de los canales iónicos de calcio (Jaiteh *et al.*, 2018). También impide la liberación glutamatérgica y la recaptación de dopamina, proporcionando neuroprotección (Hartikrishna Reddy *et al.*, 2014).

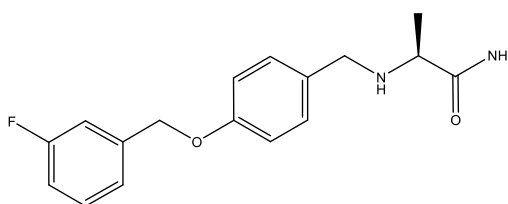


Figura 10. Estructura del compuesto Safinamida

Como inhibidor dual que interviene en estas dos vías, se desarrolló por screening un fármaco que presenta antagonismo frente a MAO B y a un receptor de adenosina llamado A2AAR. Dicho compuesto se conoce como “8-(3-chlorostyryl)caffeine” (CSC) (Figura 11) y por sus pruebas basadas en la experiencia se demuestra actividad neuroprotectora, sin embargo, se descartó el utilizarlo como compuesto de partida debido a su disminuida solubilidad y elevada fotosensibilidad (Jaiteh *et al.*, 2018).



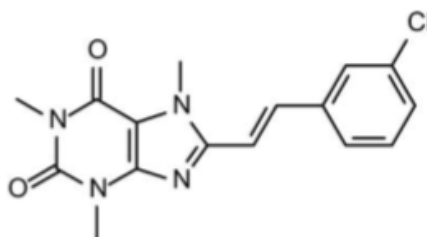


Figura 11. Estructura del compuesto CSC

La inhibición de MAO B impide la desaminación oxidativa y con ello, se reduce la degradación de dopamina provocando un incremento de sus proporciones (Petzer *et al.*, 2009). Además, su localización es ventajosa, pues se ubican en las neuronas gabaérgicas próximas a los receptores D2 (Subtipo 2 de receptor de dopamina) (Petzer *et al.*, 2009). Ambos mecanismos permiten un incremento de la acción de levodopa, minimizando la posibilidad de provocar discinesia en pacientes tratados con esta, debido a que permite la realización de un ajuste posológico de este fármaco dopaminérgico, reduciendo su administración (Petzer *et al.*, 2009).

#### **4.6 Estrategias para el diseño racional de fármacos multidiana**

En los últimos años, la industria farmacéutica se ha encargado en mayor medida del análisis y diseño de fármacos monodiana (Jiang *et al.*, 2017). Sin embargo, la realización de dichos diseños enfocada hacia fármacos dirigidos a más objetivos (Figura 12) comenzó a plantearse hace unas dos décadas (Zhang *et al.*, 2017), por lo que es una tendencia innovadora que aún se encuentra en fase inicial de desarrollo (Dessalew Micre, 2008). Por ello, al ser reciente, se requiere una mayor metodología para conseguir un diseño adecuado de este tipo de fármacos (Anighoro *et al.*, 2014), con el fin de optimizar su actividad fisicoquímica, su espectro y selectividad, así como las acciones que experimenta el fármaco a su paso por el organismo: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME) (Zhang *et al.*, 2017). Se les conoce como MTDD (“fármacos diseñados para múltiples objetivos”), consistentes en moléculas formadas por dos o más farmacóforos unidos en una única estructura que permiten la modulación de respuestas biológicas al interactuar con las distintas dianas (Dias KS *et al.*, 2017), suponiendo una herramienta terapéutica muy útil en el avance para el tratamiento de estas enfermedades (Costantino Barlocco, 2012).

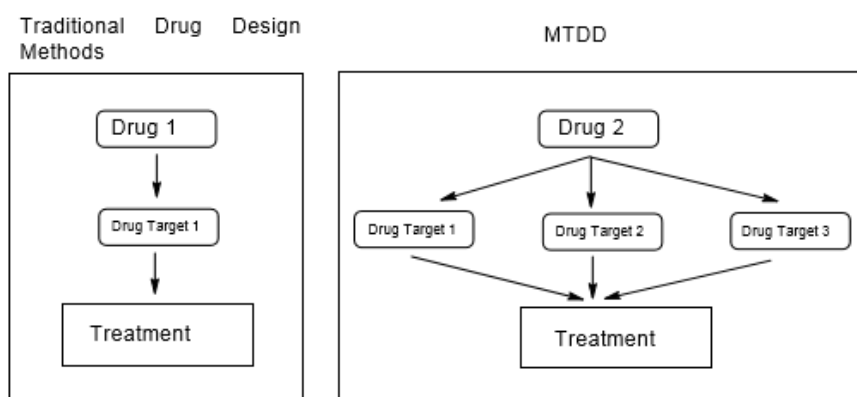


Figura 12. Esquema que contrasta el diseño tradicional de fármacos monodiana frente al diseño de fármacos dirigidos a múltiples objetivos (Geldenhuys Van der Schyf, 2013)

Su hallazgo comienza con la determinación de la relación estructura-actividad (SAR) de ligandos capaces de unirse a diferentes objetivos biológicos y optimizando dicha relación hacia estas dianas (Anighoro *et al.*, 2014).

Para el diseño de fármacos multidiana se realiza primeramente una búsqueda de lo que se conoce como “cabeza de serie”, también conocido como “hit-to-lead” que será el compuesto utilizado para iniciar el diseño (Morphy Rankovic, 2005), el cual es sometido a un proceso de optimización para la obtención de la actividad deseada y eliminación de acciones indeseables (Morphy Rankovic, 2006). Para su búsqueda hay dos estrategias fundamentalmente:

1. Screening. Se encarga de examinar un gran conjunto de compuestos, dando lugar a moléculas activas de gran eficiencia (Morphy Rankovic, 2007)
2. Framework combination (Morphy Rankovic, 2007), Figura 13. Se inicia con dos compuestos de partida, es decir, comienza con dos entidades químicas distintas, una de ellas cuenta con una elevada selectividad hacia una diana y la otra es altamente selectiva hacia otra de ellas (Morphy Rankovic, 2006), es decir, combina las regiones responsables de su actividad o fármacoforos, proporcionando compuestos con acción dual (Morphy Rankovic, 2007).

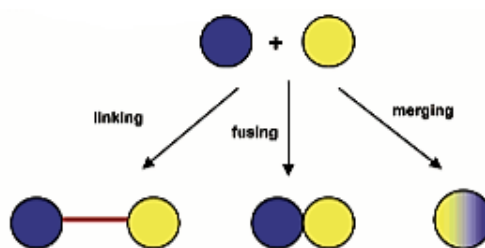


Figura 13. Muestra los tipos de framework. Los colores azul y amarillo representan cada una de las acciones farmacológicas (Morphy Rankovic, 2006)

Los resultados obtenidos de ensayos dirigidos al descubrimiento de fármacos neuroprotectores frente a desórdenes del SNC tales como EA, EP no han alcanzado las expectativas, por ello se vio la necesidad del desarrollo de nuevas técnicas (Alonso *et al.*, 2013), como es el caso de los métodos computacionales, también conocidos como 'in silico' (Ma *et al.*, 2010) que permitan la predicción de objetivos moleculares y candidatos a fármacos. Su utilización aporta rapidez y permite la realización de estudios a gran escala. En la actualidad, se encuentran en fase inicial de desarrollo, sin embargo, pueden ser estrategias muy prometedoras (Anighoro *et al.*, 2014) que proporcionen un descenso de efectos secundarios y tóxicos otorgando la posibilidad de combatir de manera eficiente estas enfermedades. (Jenwitheesuk E *et al.*, 2008).

El diseño de fármacos multidiana presenta una serie de dificultades tales como conseguir una modulación coherente de actividad y afinidad sobre cada uno de los objetivos moleculares y en el caso de medicamentos para enfermedades neurodegenerativas, la presencia de una capacidad de penetración suficiente al SNC (Geldenhuyts Van der Schyf, 2013). Además, la identificación de las dianas terapéuticas comprometidas torna aún más difícil el desarrollo del diseño racional de fármacos multidiana (Al-Ali *et al.*, 2015). A parte, este proceso se vuelve aún más complejo en caso de que estas no tengan relación o sean pertenecientes a familias proteicas distintas (Anighoro *et al.*, 2014), por ello resulta evidente que se trata de un reto para la Química Medicinal moderna (Roth, 2013).

#### **4.7 Fármacos multidiana en investigación**

-Ladostigil:

Compuesto híbrido diseñado en 2009 por Marta Weinstock-Rosin y Moussa B.H. Youdim, cuya primera síntesis fue protagonizada por Michael Chorev que se encuentra en la fase II de ensayos clínicos (Jens-Uwe, 2012), Figura 14. Constituye un ejemplo favorable en cuanto a la aplicación futura de fármacos multidiana, por su buen perfil farmacológico y elevada eficacia, destinado al tratamiento de patologías como EA y EP que cursan con demencia, depresión, síntomas extrapiramidales, entre otros (B.H. Youdim, 2013). Resulta de la unión de:

-Un resto carbamato, más concretamente etil-metil carbamato que se encuentra en el fármaco anti-EA inhibidor de AChE rivastigmina (Jens-Uwe, 2012).

-Rasagilina (propargil-(1R)-aminoindano) fármaco anti-EP, inhibidor de MAO B a través de su posición 6' (Jens-Uwe, 2012).

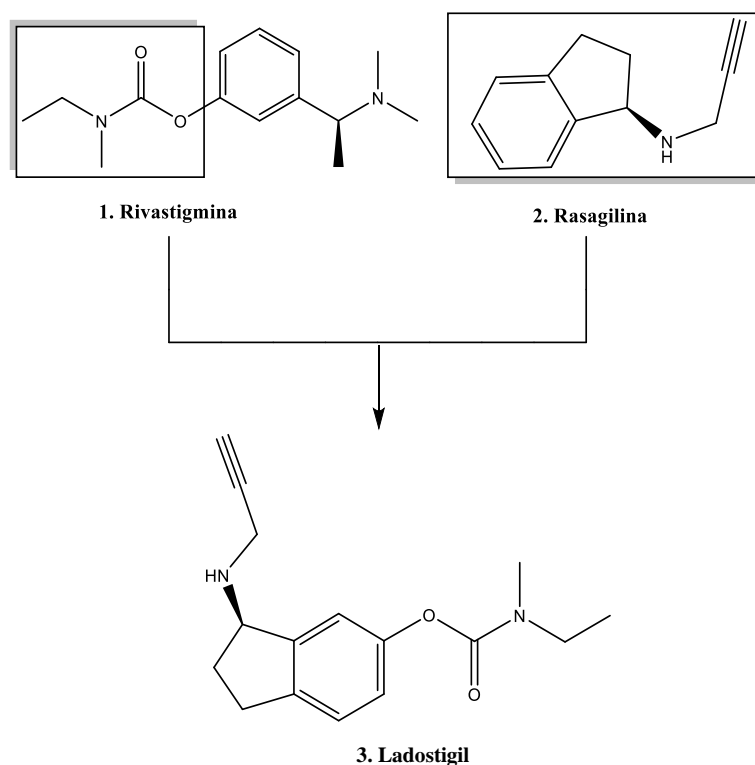


Figura 14. Diseño de la estructura híbrida resultante del proceso de hibridación entre Rivastigmina y Rasagilina: Ladostigil

Esto da lugar a un inhibidor dual que:

-Inhibe a AChE (rivastigmina), provocando mejoras en los procesos cognitivos y otorgando neuroprotección (Costantino Barlocco, 2012).

-Inhibe selectiva e irreversiblemente a las enzimas metabólicas MAO A y B (rasagilina) (Youdim, 2013) notablemente elevadas en pacientes con Alzheimer y Parkinson. La inhibición de la isoforma B reduce la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres que causan avance en la neurodegeneración y con ello, gran daño al cerebro. La inhibición de la isoforma A proporciona acción antidepresiva. (Estrada *et al.*, 2016). Se ha observado *in vitro* e *in vivo* que representa un papel doblemente antioxidante pues también mejora los niveles de NOQ1 (NADPH quinona reductasa 1), un secuestrador de radicales libres, contribuyendo a la mejora de actividad neuroprotectora (Jens-Uwe, 2012). Cabe destacar que disminuye la apoptosis o muerte celular y proporciona estabilidad a la membrana mitocondrial (Youdium, 2013), lo cual es relevante pues la inestabilidad de la misma tiene relación con la formación de los radicales libres altamente tóxicos (Nesi *et al.*, 2017).

-Híbridos de tacrina:

La tacrina (Cognex) es el primer fármaco que consiguió la aprobación de comercialización para combatir EA (León *et al.*, 2011) en el año 1993 por la FDA (Wu *et al.*, 2017). Al ser una estructura simple, de reducida masa molecular, es relativamente fácil su incorporación a otras estructuras químicas para dar lugar a fármacos multidiana anti-EA. La modificación de su estructura química puede realizarse por adicción de un grupo funcional a la amina primaria, responsable de la toxicidad hepática que produce, provocando una disminución de la misma (Wu *et al.*, 2017).

Estos híbridos de tacrina se conocen como TAC-BIM (Figura 15) en los cuales interviene la tacrina (TAC) y el hidroxifenilbenzoimidazol (BIM) por medio de un conector o linker adecuado (Hiremathad *et al.*, 2018) forman un fármaco multidiana conjugado (Morphy *et al.*, 2005).

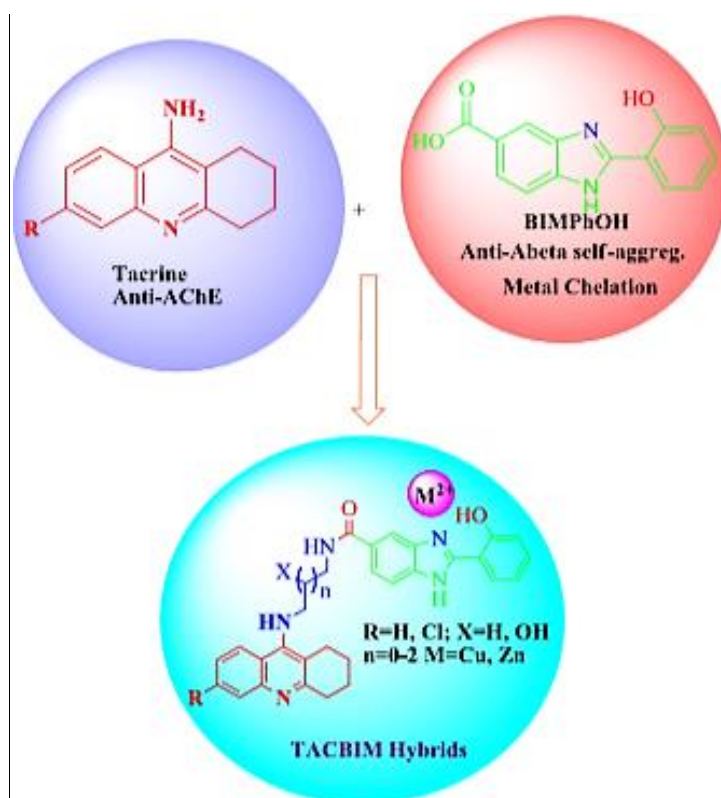


Figura 15. Diseño de la estructura TAC-BIM resultante del proceso de hibridación entre Tacrina y un compuesto que presenta hidroxifenilbenzoimidazol (BIM) (Hiremathad *et al.*, 2018)

Por un lado, la tacrina proporciona actividad anticolinesterásica (Hui *et al.*, 2014), que resulta superior al estar conjugada (Hiremathad *et al.*, 2018), al igual que antagoniza a BChE (Spuch *et al.*, 2009). Por otro, el compuesto hidroxifenilbenzoimidazol presenta acción quelante, de forma que impide que el cobre favorezca la producción de agregados  $\beta$ -amiloides (Hiremathad *et al.*, 2018) y de especies reactivas de oxígeno (Geldenhuys Van der Schyf, 2013).

-Dimebon:

También conocido como latrepirdina, un antihistamiínico (Makhaeva *et al.*, 2017) diseñado en 2008 como posible candidato de fármaco multidiana destinado a terapia anti-EA (Jens-Uwe, 2012), Figura 16. Consiste en un derivado de  $\gamma$ -carbolina que presenta numerosas habilidades farmacológicas (Makhaeva *et al.*, 2017). Por un lado inhibe a AChE y BChE, por otro antagoniza a NMDA y bloquea los canales de calcio voltaje dependientes (Jens-Uwe, 2012). Además, una habilidad muy relevante que ofrece es su actividad protectora mitocondrial, impidiendo que proteínas tóxicas dañen las estructuras mitocondriales (Jens-Uwe, 2012). Diversos ensayos han probado su capacidad de otorgar mejoras en la cognición, a lo cual se le añade acción antidepressiva y protección neurológica (Makhaeva *et al.*, 2017). A pesar de ello, en 2010 un ensayo clínico en fase III demostró la inexistencia de diferencias importantes entre los enfermos tratados con Dimebon y los pertenecientes al grupo placebo (Jens-Uwe, 2012).

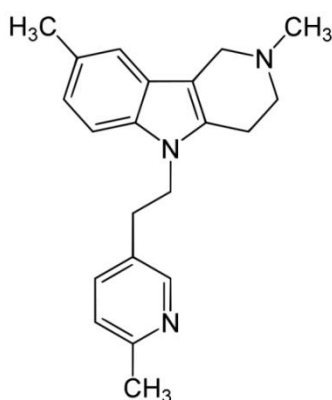


Figura 16. Estructura de la molécula Dimebon (Makhaeva *et al.*, 2017)

No obstante, a fin de conseguir un “fármaco modificador de la enfermedad”, han sido diseñados por el método “molecular docking” o acoplamiento molecular, compuestos conjugados de Dimebon (Figura 17). Estos incluyen su fragmento  $\gamma$ -carbolina y un núcleo de fenotiazina, procedente de un compuesto llamado azul de metileno. La fenotiazina sustituye al fragmento 2-piridoetilo que se encuentra en el Dimebon y eleva unas diez veces la afinidad de unión hacia NMDA. Ambos están unidos por un conector: 2-hidroxipropileno. Otorgan inhibición frente a AChE y BChE. Dichos compuesto han surgido como prometedores fármacos multidiana frente a EA y EP capaces de otorgar neuroprotección (Makhaeva *et al.*, 2015).

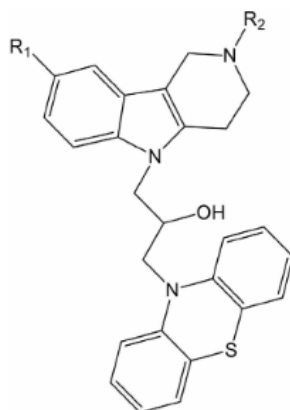


Figura 17. Estructura de un ejemplo de los compuestos ensayados conjugados con Dimebon.

#### -Memoguina:

Como consecuencia de la versatilidad de las poliaminas, es decir, de su elevada capacidad para actuar sobre diferentes proteínas diana, se diseñó un nuevo fármaco, la memoquina (Figura 18) como posible candidato a fármaco multidiana anti-EA (Bolognesi *et al.*, 2009). Se trata de una bis-aminobenzoquinona (Jens-Uwe, 2012.). Fue uno de los primeros compuestos desarrollado por el método de diseño racional (Prati *et al.*, 2014). Para su diseño se utilizó como compuesto de partida o 'hit-to-lead' (Morphy Rankovic, 2005) una molécula llamada Caprotamicina, sometida a la introducción de un radical 1,4-benzoquinona en su cadena de poliamina (Costantino Barlocco, 2012), con el fin de proporcionarle a sus propiedades colinérgicas, además, habilidades antioxidantes mitocondriales.

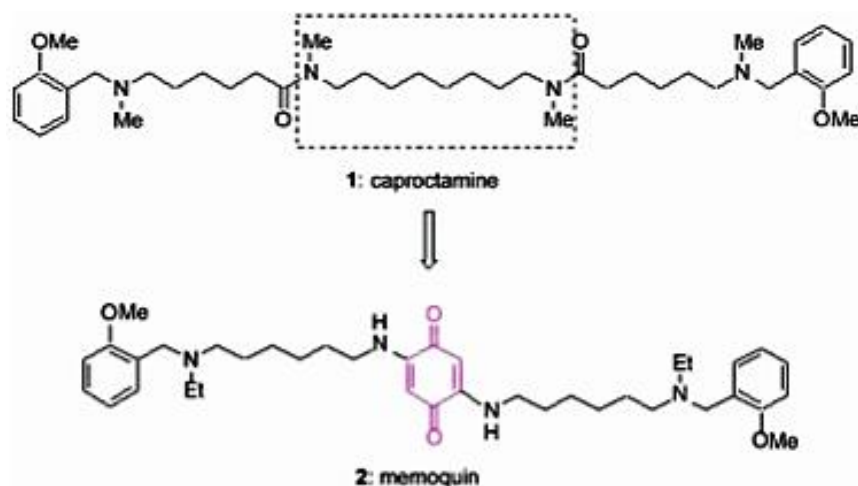


Figura 18. Diseño de la estructura química Memoquina (Bolognesi *et al.*, 2009)

Este fármaco se trata de un compuesto inhibidor de AChE con una potencia 10 veces superior a la del Donepezilo. Además, impide la agregación de péptidos  $\alpha\beta$  evitando la formación de sus oligómeros y con ello, la neurotoxicidad. También, evita la formación de radicales libres

proporcionando actividad antioxidante (Capurro *et al.*, 2013). Por último, cabe destacar su antagonismo muscarínico (Jens-Uwe, 2012), más concretamente frente al receptor M2 (Costantino Barlocco, 2012), un aspecto clave en el abordaje terapéutico de la enfermedad pues se ve favorecida la liberación de ACh (Jens-Uwe, 2012).

-M30 [5- (N-metil-N-propargilaminometil) -8-hidroxiquinolina] (Youdim, 2012)

Desarrollado por el método de diseño racional (Zheng *et al.*, 2015). Presenta en su estructura un grupo propargilo procedente del fármaco anti-EP rasagilina, por lo que otorga neuroprotección, lo cual ha sido demostrado tanto “in vitro” como “in vivo”, Figura 19. Forma un compuesto quelante de hierro con características semejantes al ladostigil, destinado a patologías que cursan con demencia y depresión como EA y EP. Su resto de propargilamina le proporciona actividad inhibitoria frente a MAO A y B. Al ser un quelante de hierro y APP una metaloproteína, M30 presenta la capacidad de regulación del procesamiento de APP y con ello, de los niveles de péptidos a $\beta$ , al igual que contribuye a la disminución de los niveles de hierro cerebrales, elevados en EA. Por último, se ha verificado que regula la fosforilación producida por GSK-3 $\beta$  (Youdim, 2012), lo cual es favorable cuando se provoca la hiperfosforilación de tau.

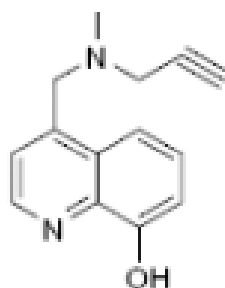


Figura 19. Estructura de la molécula M30 (Zheng *et al.*, 2015)

-Análogos de pteroesstilbeno (trans-3, 5-dimetoxi-4'-hidroxiestilbeno)

Consiste en un “dimetiléter”, similar en estructura al resveratrol (Figura 20), prometedor para usarse como “hit to lead” destinado a la terapia anti-EA (Li, 2016).

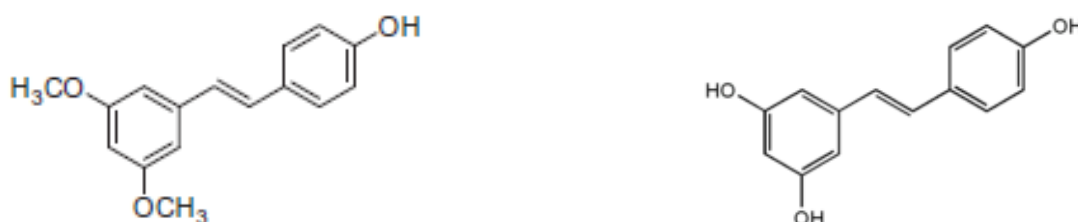


Figura 20. Estructuras del pteroesstilbeno y resveratrol



Presenta actividad antioxidante, pues es secuestrador de radicales libres y además, evita su formación como consecuencia de la presencia de un grupo –OH en la posición 4. También cuenta con acción antiinflamatoria, al igual que otorga neuroprotección. Por último, contribuye a una reducción de las placas amiloides al favorecer la supresión de estas (Li, 2016). Uno de los compuestos estudiados de gran interés es el perteneciente al grupo de “O-acetamidoalquilbencilaminas”, el cual presenta una cadena de 6 carbonos con un grupo amida. En los ensayos clínicos se conoce como compuesto “21d”, Figura 21 y se corrobora su elevada capacidad inhibidora frente a AChE y BChE (Li, 2016).

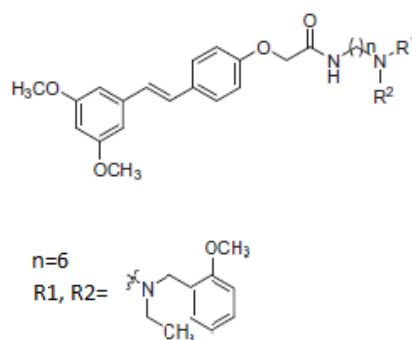


Figura 21. Estructura del compuesto estudiado “21d”

## 5. CONCLUSIONES:

Los fármacos multidiana son aquellos que permiten la modulación de varias dianas terapéuticas de manera simultánea. En los últimos años, su utilización está ganando una gran consideración en el diseño de fármacos y adquiriendo una mayor aceptación como soluciones terapéuticas a la hora de abordar enfermedades de etiologías complejas, como las neurodegenerativas, en las que conseguir una cura no es suficiente con la aproximación tradicional, debido a los múltiples factores involucrados en ellas, lo cual supone uno de los mayores desafíos de la Química Terapéutica moderna.

El descubrimiento de estas nuevas moléculas multifuncionales supone una modificación a la hora del abordaje de patologías focalizado en la utilización de fármacos monodiana o en combinación e introduciendo fármacos multidiana, los cuales aportan las ventajas propias de ser una única molécula.

Ambas son neurosis degenerativas de gran transcendencia que suponen numerosos gastos sanitarios e inversiones en investigación. Constituyen el primer y segundo puesto, respectivamente, en cuanto a trastornos neurodegenerativos con mayor incidencia. Por ello,

en este Trabajo se ha hecho una revisión de los aspectos etiológicos y tratamientos actuales de la EA y EP. Para lograr tratamientos de mayor efectividad, adecuados, eficaces y sobre todo realistas, el uso de nuevas entidades químicas con propiedades multidiana podría dar lugar a opciones terapéuticas factibles.

Recientemente, la importancia de su diseño ha aumentado notablemente, de manera que han sido desarrollados numerosos fármacos multidiana de actividad neuroprotectora prometedores, no obstante, se ubican en fases de sus ensayos clínicos anteriores a la comercialización. Se han mostrado algunos ejemplos de ellos en esta memoria.

Por estas razones, resulta necesario seguir con la investigación de estos fármacos a fin de conseguir detener el avance de numerosas enfermedades, tales como las mencionadas en esta revisión.

Este Trabajo de Fin de Grado puede ser considerado una herramienta útil a la hora de la realización de investigaciones acerca de este tipo de fármacos, debido a que al ser un tema de reciente investigación ayuda a sistematizar la información facilitando su búsqueda y entendimiento.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

- 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. *Current Neuropharmacology*. 2014; 12(1): 2–36.
- Al-Ali H, Lee D-H, Danzi MC, Nassif H, Gautam P, Wennerberg K, *et al.* Rational Polypharmacology: Systematically Identifying and Engaging Multiple Drug Targets To Promote Axon Growth. *ACS Chem. Biol.* 2015; 10(8): 1939–1951.
- Alonso N, Caamaño O, Romero-Duran FJ, Luan F, Cordeiro MN. Model for High-Throughput Screening of Multitarget Drugs in Chemical Neurosciences: Synthesis, Assay, and Theoretic Study of Rasagiline Carbamates. *ACS Chem Neurosci*. 2013; 4(10): 1393-1403.
- Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery. *J. Med. Chem.* 2014; 57 (19): 7874–7887.
- Bachurin S, Bovina E, Ustyugov A. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer`s Disease: The Major Trends. *Med Res Rev*. 2017; 37(5): 1186-1225.
- B.H. Youdim M. Multi Target Neuroprotective and Neurorestorative Anti-Parkinson and Anti-Alzheimer Drugs Ladostigil and M30 Derived from Rasagiline. *En*. 2013; 22(1): 1-10.

- B.H. Youdim. M30, a brain permeable multi target neurorestorative drug in post nigrostriatal dopamine neuron lesion of parkinsonism animal models. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18(1): 151-154.
- Bansal Y, Silakari O. Multifunctional compounds: Smart molecules for multifactorial diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014; 76(22): 31-42.
- Barkur SS. Parkinson disease: etiology, pathogenesis and future of gene therapy. *Neuroscience Research*. 2001; 41(1): 5-12.
- Bolognesi ML, Cavalli A. Multitarget Drug Discovery and Polypharmacology. *ChemMedChem*. 2016; 11: 1190-1192.
- Bolognesi ML, Cavalli A, Melchiorre C. Memoquin: A Multi-Target-Directed Ligand as an Innovative Therapeutic Opportunity for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(1): 152-162.
- Bottegoni G, Favia A, Recanatini M, Cavalli A. The role of fragment-based and computational methods in polypharmacology. *Drug Discov Today*. 2012; 17(1-2): 23-34.
- Caccia C, Maj R, Calabresi M, Maestroni S, Faravelli L, Curatolo L *et al*. Safinamide: From molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*. 2006; 7(2): 18-23.
- Capurro V, Busquet P, Lopes JP, Bertorelli R, Tarozzo G, Bolognesi ML *et al*. Pharmacological Characterization of Memoquin, a Multi-Target Compound for the Treatment of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*. 2013; 8(2): e56870.
- Costantino L, Barlocco D. Challenges in the design of multitarget drugs against multifactorial pathologies: a new life for medicinal chemistry? *Future Med Chem*. 2013; 5(1): 5-7.
- Costantino L, Barlocco D. Designed Multiple Ligands: Basic Research vs Clinical Outcomes. *Current Medicinal Chemistry*. 2012; 19(20): 3353-3387.
- Dauer W, Przedborski S Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron*. 2003; 39(6): 889-909.
- De Lera AR, Ganesan A. Epigenetic polypharmacology: from combination therapy to multitargeted drugs. *Clinical Epigenetics*. 2016; 8(105):1-21.
- Dessalew N, Micre W. On the Paradigm Shift Towards Multitarget Selective Drug Desing. *Journal Name*. 2008; 4(2): 76-90.
- Dias KS, Viegas JR. Multi-Target Directed Drugs: A Modern Approach for Design of New Drugs for the treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*. 2014; 12(3): 239-255.

- Dias KS, de Paula C, dos Santos T, Souza I, S. Boni M, J. R. Guimarães M, *et al.* Design, synthesis and evaluation of novel feruloyl-donepezil hybrids as potential multitarget drugs for the treatment of Alzheimer's disease *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 130: 440-457.
- Doig AJ, P. del Castillo-Frias M, Berthoumieu O, Tarus B, Nasica-Labouze J, Sterpone F, *et al.* Why Is Research on Amyloid- $\beta$  Failing to Give New Drugs for Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017; 8(7): 1435-1437.
- Estrada M, Herrera-Arozamena C, Pérez C, Viña D, Romero A, Morales-García JA, *et al.* New cinnamic – *N*-benzylpiperidine and cinnamic – *N,N*-dibenzyl(*N*-methyl)amine hybrids as Alzheimer-directed multitarget drugs with antioxidant, cholinergic, neuroprotective and neurogenic properties. *European journal of Medicinal Chemistry*. 2016; 121: 376-386.
- Gandía L, Álvarez RM, Hernández-Guijo JM, González-Rubio JM, de Pascual R, Rojo J, *et al.* Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer. *Neurología*. 2006; 42(08): 471-477.
- Geerts H, Roberts P, Spiros A, Carr R. A strategy for developing new treatment paradigms for neuropsychiatric and neurocognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 2013; 4(47): 1-10.
- Geldenhuys W. J, Van der Schyf C. J. Rationally Designed Multi-Targeted Agents Against Neurodegenerative Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2013; 20: 1662-1672.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51(6): 745-52.
- González JA. Memantina y sistema del Glutamato: su papel en la enfermedad del Alzheimer. *Rev. Mex. de Neuroci.* 2002; 3(2): 97-101.
- Graham L P. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- Hartikrishna Reddy D, Misra S, Medhi B. Advances in Drugs Development for Parkinson's Disease: Present Status. *Karger AG*. 2014; 93(5-6): 260-271.
- Hiremathad A, Keri RS, Esteves AR, Cardoso SM, Chaves S, Santos MA, *et al.* Novel Tacrine-Hydroxyphenylbenzimidazole hybrids as potential multitarget drugs candidates for Alzheimer disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018; 148: 255-267.
- Hughes RE, Nikolic K, Ramsay RR. One for All? Hitting Multiple Alzheimer's Disease Targets with One Drug. *Front Neurosci*. 2016; 10: 177.

- Hui A, Chen Y, Zhu S, Gan C, Pan J, Zhou A, *et al.* Design and synthesis of tacrine-phenothiazine hybrids as multitarget drugs for Alzheimer's disease. *Med Chem Res.* 2014; 23(7): 3546–3557.
- Jaiteh M, Zeifman A, Saarinen M, Svenningsson P, Bréa J, Loza MI *et al.* Docking Screens for Dual Inhibitors of Disparate Drug Targets for Parkinson's Disease. *J. Med. Chem.* 2018; 61(12): 5269-5278.
- Jens-Uwe P. *Polypharmacology in Drug Discovery.* 1ª edición. Nueva York: John Wiley & Sons, Incorporated; 2012.
- Jenwitheesuk E, Horst J, Rivas K, Van Voorhis W, Samudrala R. Novel paradigms for drug discovery: computational multitarget screening. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2008; 29(2): 62-71.
- Jiang X, Huang Y, Wang X, Liang Q, Li Y, Li F, *et al.* Dianhydrogalactitol, a potential multitarget agent, inhibits glioblastoma migration, invasion, and angiogenesis. *Biomed Pharmacother.* 2017; 91: 1065-1074.
- Kalia LV, Kalia SK, Lang AE. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(11): 1442-1450.
- Khora SP, Hsub A. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *Current Clinical Pharmacology.* 2007; 2(3): 234-243.
- Korcsmáros T, Szalay MS, Böde C, Kovács IA, Csermely P. How to design multi-target drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2007; 2(6): 799-808.
- Leggio L, Vivarelli S, L'Episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N, *et al.* MicroRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(12): 2698.
- León R, Marco-Contelles J. A Step Further Towards Multitarget Drugs for Alzheimer and Neuronal Vascular Diseases: Targeting the Cholinergic System, Amyloid- $\beta$  Aggregation and Ca<sup>2++</sup> Dyshomeostasis. *Current Medicinal Chemistry.* 2011; 18(4): 552-576.
- Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2017; 78: 143–153.
- Li Y, Qiang X, Luo L, Yang X, Xiao G, Zheng Y, *et al.* Multitarget drug design strategy against Alzheimer's disease: Homoiso flavonoid Mannich base derivatives serve as acetylcholinesterase and monoamine oxidase B dual inhibitors with multifunctional properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2016; 25(2): 714-726.

- Lu J-J, Pan W, Hu Y-J, Wang Y-T. Multi-Target Drugs: The Trend of Drug Research and Development. PLoS ONE. 2012; 7(6): e40262.
- Ma XH, Shi Z, Tan C, Jiang Y, Go ML, Low BC, *et al.* In-Silico Approaches to Multi-target Drug Discovery. Pharmaceutical Research. 2010; 27(5): 739–749.
- Makhaeva GF, Lushchekina SV, Boltneva NP, Sokolov VB, Grigoriev VV, Serebryakova OG, *et al.* Conjugates of  $\gamma$ -Carbolines and Phenothiazine as new selective inhibitors of butyrylcholinesterase and blockers of NMDA receptors for Alzheimer Disease. Sci Rep. 2015; 5: 13164.
- Makhaeva GF, Sokolov VB, Shevtsova EF, Kovaleva NV, Lushchekina SV, Boltneva NP *et al.* Focused design of polypharmacophoric neuroprotective compounds: Conjugates of  $\gamma$ -carbolines with carbazole derivatives and tetrahydrocarbazole. Pure Appl. Chem. 2017; 89(8): 1167–11.
- Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016; 27(3): 363-379.
- Morphy R, Rankovic Z. Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. Journal of Medicinal Chemistry. 2005; 48(21): 6522-6543.
- Morphy R, Rankovic Z. Fragments, network biology and designing multiple ligands Drug Discovery Today. 2007; 12 (3–4): 156-160.
- Morphy R, Rankovic Z. The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands. J. Med. Chem. 2006; 49(19): 4961-4970.
- Mullin S, Schapira A.  $\alpha$ -Synuclein and Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. Mol Neurobiol. 2013; 47(2): 587–597.
- Muñoz-Torrero D. Complexity against Complexity: Multitarget Drugs Current. Medicinal Chemistry. 2013; 20(13): 1621-22.
- Navarro E, Conde SA, Villanueva JA. Enfermedad de Alzheimer. Medicina: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2015; 11(72): 4306-4315.
- Nesi G, Sestito S, Digiacomo M, Rapposelli S. Oxidative Stress, Mitochondrial Abnormalities and Proteins Deposition: Multitarget Approaches in Alzheimer's Disease. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2017; 17(27): 3062 – 3079.
- Nussbaum RL, Ellis CE., Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348(14): 1356-1364.
- Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. J Neurochem. 2016; 139 (1): 325-337.

- Pérez DI, Martínez A, Gil C, Campillo N E. From Bitopic Inhibitors to Multitarget Drugs for the Future Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2015; 22(33): 3789-3806.
- Petzer JP, Castagnoli N, Schwarzschild MA, Chen JF, Van der Schyf CJ. Dual-Target-Directed Drugs that Block Monoamine Oxidase B and Adenosine A2A Receptors for Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(1): 141-151.
- Prati F, De Simone A, Bisignano P, Armirotti A, Summa M, Pizzirani D *et al.* Multitarget Drug Discovery for Alzheimer's Disease: Triazinones as BACE-1 and GSK-3 $\beta$  Inhibitors. *Angew Chem*. 2015; 54(5): 1578-1582.
- Prati. F, Uliassi. E, Bolognesi M.L. Two diseases, one approach: multitarget drug discovery in Alzheimer's and neglected tropical diseases. *Med Chem Commun*. 2014; 5(7): 853–861.
- Purgatorio R, de Candia M, De Palma A, De Santis F, Pisani L, Campagna F *et al.* Insights into Structure-Activity Relationships of 3-Arylhidrazonoindolin-2-One Derivatives for Their Multitarget Activity on  $\beta$ -Amyloid Aggregation and Neurotoxicity. *Molecules*. 2018; 23(7): 1544-1567.
- Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med*. 2018; 7(1): 3.
- Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2017; 13(2): 179-192.
- Raviña E. *MEDICAMENTOS. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*. 1ª ed. Santiago de Compostela. Servizo de Publicacións e Intercambio Científico da USC; 2008.
- Reddy AS, Tan Z, Zhang S. Curation and Analysis of Multitargeting Agents for Polypharmacological Modeling. *J Chem Inf Model*. 2014. 54(9): 2536–2543.
- Rosini M, Simoni E, Caporaso R, Minarini A. Multitarget strategies in Alzheimer's disease: benefits and challenges on the road to therapeutics. *Future Med Chem*. 2016; 8: 697-711.
- Roth BL. Impossible or Merely Difficult? Two Grand Challenges from a Biologist's Perspective. *ACS Med Chem Lett*. 2013; 4(3): 316–318.
- Sánchez. D, Bravo. N, Miranda. J, Olazarán. J. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer . Programa de Formación Médica Continuada acreditado. 2015; 11(72): 4316-4322.
- Santos MA, Chand K, Chaves S. Recent progress in repositioning Alzheimer's disease drugs based on a multitarget strategy. *Future Med Chem*. 2016; 8(17): 2113-2142.
- Schapira AH. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(4): 395–400.

- Shang E, Yuan Y, Chen X, Liu Y, Pei J, Lai L, *et al.* De Novo Design of Multitarget Ligands with an Iterative Fragment-Growing Strategy. *J. Chem. Inf. Model.* 2014; 54(4): 1235–41.
- Silva T, Reis J, Teixeira J, Borges F. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: From natural products to drug prototypes. *Ageing Res Rev.* 2014; 15(1): 116-145.
- Speck-Planche A, Kleandrova VV, Luan F, Cordeiro MN. Multi-target inhibitors for proteins associated with Alzheimer: in silico discovery using fragment-based descriptors. *Curr Alzheimer Res.* 2013; 10(2): 117-24.
- Spuch C, Antequera D, Fernández-Bachiller, Rodríguez-Franco MI, Carro E. A New Tacrine-Melatonin Hybrid Reduces Amyloid Burden and Behavioral Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research.* 2009; 17(4): 421-431.
- Unzeta M, Esteban G, Bolea I, Fogel WA, Ramsay RR, Youdim BH, *et al.* Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2016; 10(205): 1-24.
- Valldeoriola F, Grandas F, Arbelo JM, Blázquez M, Calopa M, Campos-Arillo VM, *et al.* Consenso de expertos españoles sobre el uso de la safinamida en la enfermedad de *Parkinson*. *Neurología.* 2018; Publicación Oficial de la Sociedad Española de Neurología.
- Volta M, Milnerwood AJ, FarrerInsights MJ. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *LANCET NEUROL.* 2015; 14(10): 1054-1064.
- Wang X, Han C, Xu Y, Wu K, Chen S, Hu M, *et al.* Synthesis and Evaluation of Phenylxanthine Derivatives as Potential Dual A2AR Antagonists/MAO-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *Molecules.* 2017; 22(6): 1-13.
- Weinreb O, Amit T, Riederer P, Youdim MB, Mandel SA. Neuroprotective profile of the multitarget drug rasagiline in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology.* 2011; 100: 127-149.
- Wu W-Y, Dai Y-C, Li N-G, Dong Z-X, Gu T, Shi Z-H, *et al.* Novel multitarget-directed tacrine derivatives as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2017; 32(1): 572-587.
- Zhang W, Pei J, Lai L. Computational Multitarget Drug Design. *J. Chem. Inf. Model.* 2017; 57(3): 403–412.
- Zhang X, Shi J, Tian J. Is the Combination/Multi-target Therapy a New Promise for Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2016; 6(1): 216.
- Zheng H, Fridkin M, B.H. Youdim. New Approaches to Treating Alzheimer's Disease. *Perspect Medicin Chem.* 2015; 7(7): 1–8.