



# FÁRMACOS MULTIDIANA TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Autor: Pedro Miguel García García

## Introducción

- Históricamente se han tratado las enfermedades actuando sobre un único objetivo. Sin embargo, se ha visto que en algunas de ellas es necesario actuar sobre diversas dianas simultáneamente.
- El acercamiento FDC ha sido el más común, sin embargo plantea diversas desventajas.
- Los primeros fármacos multidiana no fueron diseñados como tal, sino que las múltiples actividades fueron descubiertas a posteriori.
- El desarrollo de fármacos multidiana ha sido de especial utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, debido a la etiología tan compleja de la misma.



Fig. 1. Formas de actuar sobre múltiples dianas farmacológicas

## Objetivos

1. Repasar el estado actual del desarrollo de fármacos multidiana
2. Estudiar la estrategias de desarrollo de fármacos multidiana, desde la búsqueda de cabezas de serie hasta el proceso de optimización
3. Exponer la utilidad de los fármacos multidiana en el tratamiento de la esquizofrenia

## Material y métodos

- Revisión bibliográfica utilizando diferentes herramientas

- PubMed
- Google Academics
- TripDatabase

## Resultados

### Desarrollo de un DML

#### Lead Generation

- Basado en el conocimiento: Framework combination
- Basado en la serendipia: Screening

#### Optimización

DML  
(Designed Multi-Ligand)

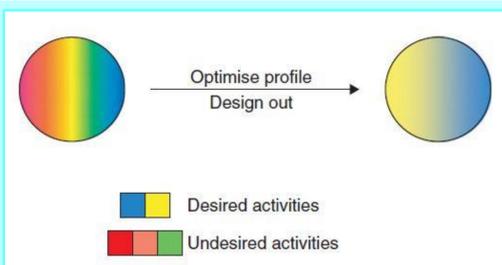


Fig. 2. Esquema de desarrollo de un DML

### OPTIMIZACIÓN

- Ajustar actividades deseadas *in vitro* → *in vivo*
- Reducir/Eliminar actividades indeseadas
- Mayor complejidad: dianas diferentes
  - Tejidos
  - Densidad de receptores
  - Relaciones estructurales
- Uso de biomarcadores (NorAd y 5-HT en Duloxetine)

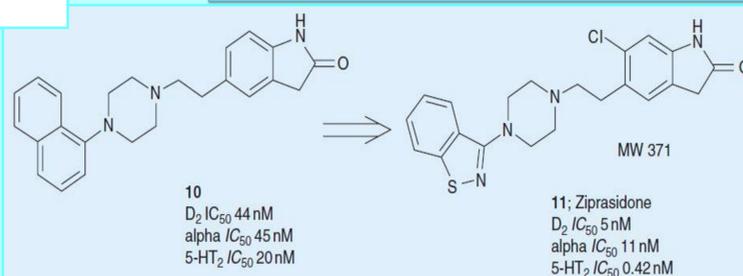


Fig. 5. Optimización de la Ziprasidona

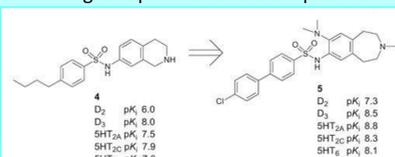


Fig. 6. Optimización de un DML con 5 dianas

### LEAD GENERATION

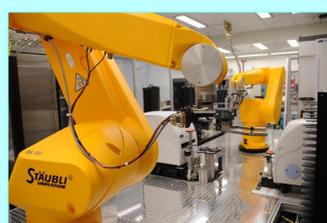


Fig. 3. Sistema automatizado de screening

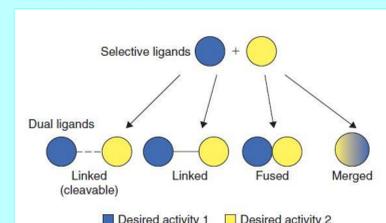


Fig. 4. Tipos de combinaciones de estructuras

Screening	Combinación de estructuras
Nuevas interacciones	Interacciones conocidas
Fisicoquímica	Herramientas bioquímicas (linked)
Pocas probabilidades de éxito	Dificultad para conseguir actividad y fisicoquímica adecuada

- Porcentaje de ocupación óptimo según fármacos:  
Antipsicóticos D<sub>2</sub>: 65-80%
- Ratios de afinidad óptimos variables
  - 1:1 NorAd:5-HT en depresión
  - 10:1 5HT<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> en esquizofrenia

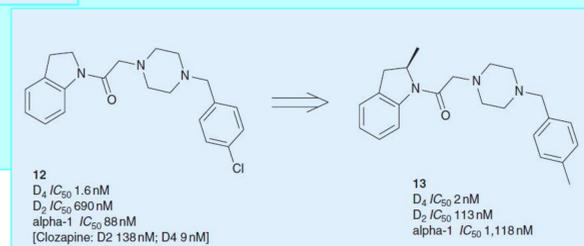


Fig. 7. Optimización de un fármaco que actúa sobre los receptores D4 y D2

## Tratamiento de la esquizofrenia

### Antagonistas D2

- Efectos extrapiramidales
- Solo síntomas positivos

### Clozapina

- Antagonista 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>
- Tratan síntomas positivos y negativos
- Menos efectos extrapiramidales

### Nuevos neurolépticos atípicos

- Ziprasidona: ratio D<sub>2</sub>/α-1 de 0,44 → menor hipotensión ortostática
- Antagonistas D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub>: menos efectos extrapiramidales

## Conclusiones

La importancia de los fármacos multidiana está en aumento. Existe una amplia gama de aplicaciones para los mismos, y en concreto, los pacientes con esquizofrenia se benefician enormemente de este tipo de fármacos.

Es necesario desarrollar nuevas técnicas de obtención de cabezas de serie para reducir las desventajas que tienen los métodos actuales.

La elección de un fármaco u otro para la esquizofrenia va a depender de las características del paciente, pero siendo una enfermedad crónica es necesario que sea lo más seguro posible.

## Bibliografía

1. Schultz S, North S, Shields C. Schizophrenia: a review. Am. Fam. Physician. 2007;75(12):1821-1829.
2. Morphy R, Rankovic Z. Multi-target Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemist. In: Wermuth C, ed. by. The Practice of Medicinal Chemistry. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2008. p. 549-571.
3. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi P, Kissling W et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(4).
4. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). The Lancet. 2009;374(9690):620-627.
5. Morphy R. The Challenges of Multi-Target Lead Optimization. In: Morphy R, Harris C, ed. by. Designing multi-target drugs. 21st ed. Royal Society of Chemistry; 2012. p. 141-153.