



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**“ FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y
ANALGÉSICOS”**

Autor: Helena Belinchón de la Rosa

Tutor: Maria Teresa Ramos

Convocatoria: Julio 2016

INDICE

PRIMERA PARTE:FÁRMACOS MULTIDIANA	3
1. RESUMEN	3
<i>Palabras clave</i>	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA.....	6
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	6
5.1. ¿En qué consiste un FDC?	6
5.2. ¿En qué consisten los fármacos multidiana?.....	7
5.3.¿Por qué necesitamos tratamientos multidiana?.....	7
5.4. Monoterapia vs fármacos multidiana	8
5.5. Comparativa FDC y fármacos multidiana.....	9
5.6. Estrategias para buscar cabezas de serie de fármacos multidiana.....	10
SEGUNDA PARTE: FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS	12
Importancia del ácido araquidónico en la inflamación	12
¿Por qué es útil actuar sobre todas las rutas del ARA?.....	13
• Inhibidores COX/5-LOX.....	15
• Inhibidores duales COX/ sEH.....	17
• Inhibidores duales de otras enzimas en las rutas COX y LOX	18
• Inhibidores duales de enzimas en la ruta CYP y otras que no intervienen en la cascada del ácido araquidónico.	18
6. CONCLUSIÓN	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

PRIMERA PARTE:FÁRMACOS MULTIDIANA

1. RESUMEN

A pesar del avance de los métodos de *screening* y diseño racional de fármacos, el número de fármacos *single-target* que han tenido un resultado satisfactorio en la última década es escaso. En las últimas investigaciones el paradigma en el descubrimiento de fármacos se cimentaba en “una diana-un fármaco”¹, y muchos fármacos que han resultado satisfactorios han surgido de ésta estrategia, pero a pesar de los muchos esfuerzos, otras enfermedades no responden de igual manera a estos fármacos.

Últimos estudios e investigaciones se centran en el concepto de “polifarmacología” en el que un solo fármaco podría ser útil para más de una ruta intrínseca y ser, por tanto, un fármaco multidiana. Otros datos del 2014 demuestran que es un campo en auge, de 164 publicaciones relevantes, 100 publicaciones eran de los últimos dos años y 60 en el último año.

En la segunda parte del trabajo, se trata el tema de fármacos multidiana destinados a actuar contra la inflamación y el dolor que produce, enfermedades inflamatorias como la artritis o la inflamación del intestino son un desafío terapéutico debido a la complejidad y heterogeneidad de los mecanismos subyacentes. Se ha planteado la posibilidad de actuar al mismo tiempo sobre los puntos en común que unen las principales vías patógenas con el objetivo de conseguir nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento antiinflamatorio, puesto que aunque actualmente haya un tratamiento cuyo mecanismo de acción es de sobra conocido como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cada vez presentan un mayor número² de efectos secundarios y su uso se limita en determinados grupos de personas, sobre todo en aquellos que presentan más de una patología.

Palabras clave: fármaco multidiana (multitarget *drug*), dianas terapéuticas, AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), FDC (*fixed dose combination*), antiinflamatorio y analgésico, ácido araquidónico, inhibidores duales.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los fármacos diseñados para actuar contra una sola diana molecular pueden no ser útiles en enfermedades multicausales o genéticas en las que se ven implicadas una diversa cantidad de factores, o enfermedades que afectan a más de un órgano o a más de un tipo de célula como la diabetes o las enfermedades autoinmunes.

Por tanto, podría afirmarse que el desarrollo e investigación de nuevos fármacos, se ha centrado hasta el momento en el diseño de moléculas dirigida a una diana específica, que actúe con una alta potencia y selectividad³, minimizando así efectos adversos e incrementado su eficacia y seguridad, pilares fundamentales en el perfil farmacológico de un nuevo fármaco. Podría decirse que el método a seguir se basaría en el estudio de una relación “causa-efecto”, por ejemplo, la causa de una sobreproducción de una proteína sería un desequilibrio en su ruta de síntesis. Hasta ahora sería un concepto individualista de la farmacología, en el cual se tendría que administrar varios fármacos para una misma patología multicausal.

Conociendo entonces, que las patologías no tienen solo una causa subyacente sino varias, que en ocasiones son consecuencias de diversos desajustes en rutas biológicas, surge la polifarmacología y con ella dos conceptos: **administrar varios fármacos** con una posología adecuada o **reunir varias identidades químicas** con actividad terapéutica **en una sola molécula**, concepto que se expondrá más adelante.

Requisitos de un fármaco para ser usado en combinación³

1. La combinación de fármacos debe ir dirigida hacia la misma diana terapéutica.
2. Puede no actuar en la misma diana, pero que dicha diana pertenezca a la misma ruta patogénica.
3. No actuar ni en la misma ruta o diana, pero sí en una ruta que esté involucrada en la patogénesis.

*Por ejemplo*³: patologías como el cáncer, de gran complejidad genética y molecular sugieren que actuar en una sola oncoproteína podría no ser suficiente para la remisión de la enfermedad, por lo que, nuevas estrategias se centran en descubrir y desarrollar un tratamiento centrado en múltiples dianas y rutas de señalización mediante la combinación de diversas moléculas que actúen a distintos niveles del organismo y de esta manera la suma de los efectos potencie la eficacia del fármaco.

Pero este concepto de polifarmacología va más allá y puede dividirse en **3 categorías**:

- ❖ El tratamiento tradicional que se basaba en tratar a pacientes con un **cóctel de fármacos** (dos o más). Sin embargo, no era útil en pacientes poco cumplidores y sobre todo para enfermedades asintomáticas, como la hipertensión, en la que muchos de los enfermos no comprenden el alcance de su patología al no ver en principio afectado su día a día.
- ❖ Otra forma, es conocida con el término inglés de *fixed dose combination* (FDC) que hace referencia a que uno o más fármacos son co-formulados en una sola forma farmacéutica, mejorando así la adherencia al tratamiento.
- ❖ Otra alternativa es desarrollar una sola identidad química capaz de interactuar con múltiples ligandos endógenos de forma simultánea. Serán los *multitarget drug* o **fármacos multidiana**.

3. OBJETIVOS

Mi objetivo en este trabajo de fin de grado, es tratar un tema novedoso en el ámbito científico como son los fármacos multidiana o *multi-target*, mediante una recopilación de artículos, libros y publicaciones recientes que ponen de manifiesto los avances en este campo.

El trabajo se divide en dos partes: en la primera se trata lo que es un fármaco multidiana, su diseño, sobre todo sus ventajas y por qué la industria y el mercado farmacéutico se están centrando en su desarrollo. Por otro lado, la segunda parte se centra en un tipo de fármacos en concreto, como los antiinflamatorio y los analgésicos.

El objetivo es poner de manifiesto que el ser humano como consecuencia de su interacción con el ambiente y los estilos de vida modernos ve carga genética e influenciada, esto junto con la mejora en la calidad de vida hace que tengamos una población más longeva pero también “más enferma”, por ello nuevas patologías requieren también nuevos tratamientos.

Y como novedad en estos tratamientos tenemos los fármacos multidiana o *multi-target*, por ello, intentar explicar que al igual que el ser humano evoluciona, también lo hace la ciencia y gracias a ello estableceremos una comparativa entre la farmacología tradicional

y la multidiana, centrándolo en la última parte en una sección de la farmacología antiinflamatoria y analgésica para dar una visión más clara y conceptual del tema elegido.

4. METODOLOGÍA

Es un trabajo bibliográfico, basado en la recopilación de artículos, libros y revistas científicas referidas al objeto del trabajo en cuestión.

Se ha usado sobre todas las bases de datos como PubMed.

5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

5.1. ¿En qué consiste un FDC? ^{3,4}

Consisten en la combinación de fármacos, dichos componentes tendrían que ser activos individualmente, pero presentar una **sinergia en sus efectos** al ser administrados conjuntamente.

El concepto de poder combinar **varios fármacos en una sola forma farmacéutica** es muy interesante desde el punto de vista industrial. Por ejemplo, *Vytorin* combina un inhibidor de la absorción del colesterol con un inhibidor de su síntesis, la simvastatina y se usa para tratar la hipercolesterolemia, obteniendo un beneficio de 2 billones de dólares en 2006. Y otros como el *Advair* que combina un glucocorticoide como la fluticasona con un broncodilatador de larga acción como el salmeterol para el tratamiento del asma, rindió 6.5 billones de dólares de beneficio en el 2006.

El problema es que no todas las FDC son exitosas y pueden presentar **riesgo en el mercado**; los médicos prescriptores pueden decantarse por recetar combinaciones de monoterapias ya existentes con una buena flexibilidad en la administración y que supongan al paciente un menor coste a la hora de adquirirlas, como pueden ser los genéricos, siendo un ejemplo de ello el *Caduet* usado en el tratamiento de la hipertensión y la hiperlipidemia que obtuvo alrededor de 300 millones de dólares en beneficios, serían escasos si los comparamos con las ventas multi-billonarias que obtuvieron la *atorvastatina* y el *amlodipino*.

Otro inconveniente de los FDCs podría ser la **relación entre la farmacodinamia/farmacocinética** de ellos, puesto que las diferencias interindividuales en el metabolismo

entre los pacientes no permiten conocer 100% el comportamiento del fármaco, serían necesarios más ensayos clínicos.

Es decir, los FDCs son combinaciones de fármacos realmente útiles, que mejorarían la calidad de vida y el cumplimiento de la posología en pacientes poco adheridos a la medicación, sin embargo, en términos monetarios, al existir alternativas funcionales, económicas y cuyo metabolismo es conocido hacen que quizás no sea la mejor alternativa a la monoterapia.

5.2. ¿En qué consisten los fármacos multidiana?⁵

Consisten en la obtención de **una sola molécula** que ha sido diseñada mediante la combinación de otros fármacos y con el objetivo de un mayor control de la patología como resultado de **actuar en varias dianas participes en la patología.**

En los últimos años se ha evidenciado que los fármacos no son tan selectivos como se creía y que en realidad tienen afinidad por múltiples dianas biológicas. Por este motivo es importante desarrollar fármacos multidiana, es decir, capaces de **actuar sobre varias dianas terapéuticas** simultáneamente, más eficientes y con menos efectos secundarios.

Muchos fármacos multidiana han sido descubiertos accidentalmente pues algunos fármacos ya presentaban una actividad no tan selectiva sobre una sola diana como se creía, y en algunos casos este descubrimiento permitía explicar su eficacia y en otros estaba relacionado con efectos secundarios. En todo caso, sirvió como punto de partida para diseñar un método racional de síntesis de fármacos multidiana, ya que una molécula podía actuar sobre más de un objetivo.

Estos fármacos multidiana presentan una serie de ventajas, tendrían **mayor eficacia y reduciría de interacciones.**

5.3. ¿Por qué necesitamos tratamientos multidiana?

- I. En primer lugar existe una **insatisfacción** en el perfil de seguridad de los fármacos actuales.

- II. En los últimos años, cada vez más estudios demuestran que **enfermedades complejas** tienen de base la interacción de varias rutas bioquímicas. Será por tanto, más eficaz establecer varias dianas terapéuticas que tan solo una.
- III. Tradicionalmente, los fármacos multidiana eran considerados como poco seguros, altamente tóxicos y con efectos secundarios. Actualmente un diseño racional permite obtener fármacos multidiana con una **gran ventana terapéutica**.

5.4. Monoterapia vs fármacos multidiana ⁶

Monoterapia

- Efectos secundarios: presentan los conocidos efectos *off-target*. Mejorarán la patología para la que son diseñados pero pueden empeorar o incluso ocasionar una nueva enfermedad.
- Toxicidad tisular
- Reducirán la eficacia, aumentarán las resistencias al fármaco y en general empeorarán la calidad de vida de los pacientes pues para una misma patología dependerán de la administración de varias moléculas farmacológicas.

Fármacos multidiana.

Podría pensarse un fármaco multidiana, *a priori*, tendría una menor afinidad por su diana, puesto que una pequeña molécula destinada a ejercer su acción sobre más de un ligando no podría actuar sobre todas con la misma potencia, sin embargo, ésta característica no parece una desventaja, veamos **un ejemplo**:

Si comparamos el uso de la memantina con otros fármacos antagonistas no competitivos NMDA en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, estos últimos tienen una menor afinidad por su diana, pero también menor número de efectos secundarios que otros de mayor afinidad como la memantina y son igualmente eficaces.

Pero ¿significa esta menor afinidad que el fármaco multidiana no es óptimo?

No necesariamente, redes de proteínas celulares, rutas de señalización y transcripción propias de nuestro organismo son originalmente “*weak linker*”, es decir, la relación una con otras es débil. Es importante conocer el término *weak linker* para entender por qué

un fármaco multidiana es igual de efectivo que un fármaco selectivo por una sola diana. *Weak linker* hace referencia a **una unión débil o transitoria** entre varios componente, se podría aplicar al cuerpo humano, a las rutas y proteínas intrínsecas que se relacionan con baja afinidad o de forma transitoria y aun así muestran funcionalidad. Si aplicamos el término en nuestra discusión, *weak linker* será una pequeña molécula que se une con una baja afinidad a proteínas celulares, que serían su ligando o diana, y aun así es potente y selectivo, esto es en lo que consistiría un fármaco multidiana.

5.5. Comparativa FDC y fármacos multidiana³

	FDC	Fármacos multidiana
Adherencia del paciente	Mejora en relación a la combinación de drogas individuales	Mejora en relación a la combinación de drogas individuales
Farmacodinamia/ Farmacocinética	En ocasiones presentan dificultades y requiere de sofisticadas técnicas	No presentan problemas de forma general ya que son una sola identidad química
Interacción fármaco-fármaco	Se incrementan con respecto a una sola identidad	Mismo riesgo que otra identidad química individual
Valoración de la actividad	Es posible, pero difícil requiere de un estudio clínico completo de la combinación de las dosis de esos fármacos	No es posible
Retos	Demostrar que las combinaciones de fármacos superan al uso de identidades individuales en el coeficientes riesgo / beneficio, interacciones y diseño	Conseguir que actúe en las múltiples dianas con actividad y selectividad adecuada. Tener en cuenta que lo estudios requeridos son los mismos que en los químicos individuales
Patente	Se puede ampliar se trata de combinación de drogas	La misma que cuando se innova con una droga <i>single-target</i>

A simple vista, comparando ambos vemos un **perfil de riesgo/ beneficio distinto**. La

Tabla 1. Comparativa de las características FDC y los Multitarget-drug

principal desventaja de los *Multitarget drug* sería **ajustar la actividad y la especificidad** de la molécula química a sus distintas dianas. No se tendría en cuenta como inconvenientes, puesto que aunque es un grado mayor de complejidad en el diseño, el

ajuste de la actividad ocurre en etapas tempranas del desarrollo químico que son las menos costosas desde el punto de vista económico, además su síntesis y desarrollo no presenta muchas diferencias con la de una identidad química simple, sobre éstas últimas presentarían una ventaja y es que **disminuye el riesgo de interacción fármaco-fármaco** puesto que son una sola molécula la que se administra y no varias como en el caso de los cócteles de fármacos Monomoleculares o los FDCs.

5.6. Estrategias para buscar cabezas de serie de fármacos multidiana ^{1,3,7}

- **Screening :**

Screening o cribado consiste en **testar** grandes colecciones de compuestos químicos o productos naturales para identificar moléculas biológicamente activas. Sería algo así como una búsqueda masiva entre diversas moléculas candidatas a presentar actividad.

- **Framework combination:**

Es una técnica que parte de dos moléculas, una con una gran selectividad hacia una diana particular y la otra con gran selectividad por otra, es decir, partimos de dos **identidades químicas independientes**, con dos afinidades distintas con la meta de conseguir ambas actividades en una sola molécula, **combinando** el “armazón de ambas” (el grupo farmacóforo). En ésta técnica es muy útil conocer y asociar la estructura química.

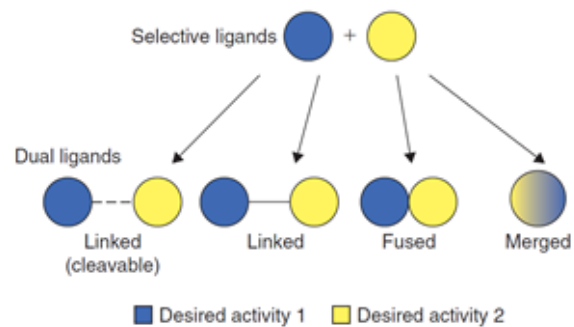


Figura 1. Tipos de *framework combination*

Para conseguir ésta molécula final podemos usar **3 técnicas**³, dependiendo de cuánto queramos integrar los armazones de las moléculas iniciales, así pues podremos distanciarlas mediante un enlace (linker), pero si optamos por integrarlas y dependiendo del grado de integración tendremos una nueva molécula creada por fusión o por una mezcla de ambas.

1. Linked:

La característica principal de esta técnica es que las moléculas iniciales **no se integran** una con la otra. Estarán relacionadas mediante un linker (“enlace químico”) que no pertenece a ninguna de las dos moléculas selectivas por separado.

Este enlace, será en la mayoría de los casos metabólicamente estable, pero NO tendrá acción sobre la diana, sino que serán otras partes de la molécula conjunta la que tendrá la actividad específica. Si el enlace entre ambas se diseña de tal manera que no tiene estabilidad metabólica, cuando sea degradado ambas moléculas unidas dejan de tener relación, no actuarán de forma conjunta y ejercerán su acción de forma individual, cada una sobre su diana específica. Aquí reside la diferencia entre un fármaco multiligando y un FDC (ya comentados).

2. Fusión:

Otra posible técnica, el grado de integración es mayor, no hay ningún grupo químico introducido que haga de “puente” entre ellas, pero la estructura química inicial de ambas se respeta para crear la nueva molécula, podría decirse que **están “en contacto”** pero no integradas.

3. Mixed:

Consistirá en la integración total de las estructuras químicas iniciales, escogiendo los grupos farmacóforos, “mezclarlos” y obtener una nueva molécula funcional y selectiva en varias dianas. La tendencia es a usar esta última técnica. Si se sobreponen e integran los grupos realmente activos frente a la diana obtendremos **moléculas más pequeñas y simples** que si se unen mediante un enlace químico, dejando en los extremos los grupos funcionales y obteniendo moléculas de mayor peso molecular.

SEGUNDA PARTE: FÁRMACOS MULTIDIANA ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

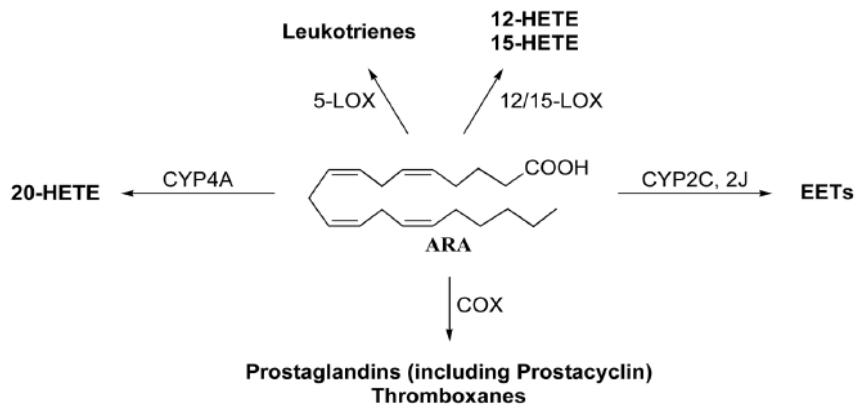


Figura 2. Metabolización del ácido araquidónico, enzimas que intervienen y sus metabolitos

Importancia del ácido araquidónico en la inflamación ⁸

El ácido araquidónico⁹ (ARA), es un ácido graso polinsaturado de 20 átomos de carbono que se encuentra de forma constitutiva en la doble membrana de las células. Se produce a partir de los fosfolípidos de membrana por acción de la enzima citoplasmática fosfolipasa A₂ (PLA₂). La actividad de esta enzima está controlada por hormonas y otras señales.

El ácido araquidónico puede actuar como segundo mensajero en otras rutas de señalización o bien, como es el caso que nos interesa, convertirse **por la acción de tres enzimas COX, LOX y CYP**, en una serie de moléculas, que en su conjunto se conocen como eicosanoides, moléculas liposolubles que pueden difundir fuera de la célula y actuar en distintos receptores.

Estos eicosanoides paracrinos derivados del ácido araquidónico pueden clasificarse principalmente en:

- I. Leucotrienes: producidos por la acción de la lipooxigenasa (LOX) sobre el ácido araquidónico. Son secretados por ciertos tipos de leucocitos y tienen un papel importante en el asma y en la reacción alérgica conocida como anafilaxia.

- II. Prostanoides: moléculas producidas cuando la enzima ciclooxigenasa (COX) actúa sobre el ácido araquidónico. En este grupo encontramos las prostaglandinas (PGs) y los tromboxanos, ambos actúan sobre muchos tejidos del organismo, como el músculo liso de varios órganos, las plaquetas, el riñón y el hueso. Además las prostaglandinas participan en el sueño, la inflamación, el dolor y la fiebre.
- III. Existe una tercera ruta metabolizado por *CYP hidroxigenasas* que producen metabolitos vasoconstrictores y *CYO epoxigenasas* que producen ácidos epoxieicosanoides con acción antiinflamatoria y son después metabolizados perdiendo actividad biológica.

Centrándonos en el dolor y la inflamación, estableceremos como objetivo la enzima COX y su intervención en la síntesis de las PGs. De hecho los fármacos antiinflamatorios inhiben dicha enzima y con ello la producción de PGs. Dichos fármacos son los archiconocidos AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), moléculas tan conocidas y usadas como el ibuprofeno o la clásica aspirina. Sin embargo, este tipo de fármacos no son específicos y tienen muchos efectos secundarios como el sangrado gástrico. Pero con el descubrimiento de las **isoformas** que posee la COX, COX₁ y COX₂, centrando la acción en la inhibición de la COX₂ culpable de la producción de PGs se pensó que se desarrollarían fármacos más específicos y se reducirían así los efectos secundarios, aunque se ha visto que pacientes tratados con este tipo de fármacos tienen riesgos de sufrir ataques cardíacos e infartos, se cuestiona seguir usándolos.

¿Por qué es útil actuar sobre todas las rutas del ARA? ⁹

- COX

Los prostanoides producidos y sus isoformas, moléculas autocrinas y paracrinas regulan los niveles de segundos mensajeros como el Ca²⁺, cAMP, inositol fosfato... que explicarían sus múltiples funciones. Así mismo tienen funciones contrarias o complementarias con el fin de mantener la homeostasis.

- I. PGE₂, PGF_{2α} y PGI₂: actúan protegiendo la mucosa gastrointestinal, estimulando la producción de mucus y la secreción del bicarbonato
- II. PGI₂ regula el tono vascular mediante en la vasodilatación, sin embargo TXA es un vasoconstrictor.
- III. PGF_{2α} actuará como broncoconstrictor y PGE₂ como broncodilatador.

Si nos centramos en el papel que tienen en la **producción del dolor y la inflamación**, debemos **destacar la acción de PGE₂**, que es una de las sustancias endógenas “más dolorosa”, que media en numerosos procesos inflamatorios y sus tres signos: rojez, inflamación y dolor. Además PGE₂ actúa sobre el **sistema nociceptivo estimulando** neuronas específicas encargadas del **dolor**.

- **LOX**

Presenta 3 isoenzimas, siendo de nuestro interés **5-LOX** que sintetizará los leucotrienos implicados en respuestas inflamatorias e inmunitarias. Actuarán como quimiotácticos sobre los leucocitos produciendo infiltración celular en los tejidos. Además se relacionan con procesos de hipersensibilidad y con la broncoconstricción, con enfermedades inflamatorias y procesos alérgicos incluyendo el asma, el reuma o la artritis.

- **CYP**

Mediante hidroxilación y epoxidaciones obtendremos HETEs y ETTs de forma respectivas. HETEs tendrán propiedades vasoconstrictoras y los ETTs un papel destacado en importantes enfermedades inflamatorias y en la modulación del dolor. Se sintetiza en las células endoteliales y se metabolizará después a su forma menos activa por la enzima sEH, de cuya inhibición hablaremos más tarde.

La relación entre estas tres vías es la que produce la regulación de la inflamación y su resolución. Será importante centrarse en conocer qué sucederá al inhibir una o más de estas rutas.

*Inhibir varias rutas enzimáticas relacionadas con la producción del ácido araquidónico.*¹⁰

Hasta ahora, el tratamiento más común era la inhibición de la enzima COX. Aunque es efectiva, hemos visto sus efectos adversos y las complicaciones que traen en pacientes polimedcados. Diversos estudios sobre las interrelaciones entre las rutas de estas enzimas demuestran porque sería útil la inhibición de varias:

- ***COX/LOX***

Inhibiendo la ruta de la COX¹¹, **disminuimos la producción de PGs** pero también perdemos sus beneficios (protección de la mucosa gástrica por ejemplo). Además, en el caso de algunos fármacos, como la aspirina, al inhibir la COX se produce un aumento en

el rendimiento de la ruta 5-LOX, obteniendo más síntesis de leucotrienos y empeorando patologías como el asma.

Un reciente estudio basado en la utilización de un modelo LPS-murino se descubrió que la inhibición de la ruta 5-LOX no sólo inhibe sus metabolitos propios, sino que también se disminuyen los niveles de PGE₂ y TXB₂ (metabolitos de la COX).

- **COX/CYP**

Inhibiendo ambas rutas COX/CYP se vio que el alivio del dolor acrecentaba. El objetivo sería **inhibir la sEH para incrementar** los niveles del antiinflamatorio **EET** a la vez que se disminuye la producción de PGE₂ por la inhibición de la COX2. La sinergia de ambas inhibiciones afecta a las señales inflamatorias y a la respuesta del organismo ante el dolor. Dicho resultado se obtenía cuando se combinada el inhibidor de sEH con un AINE o coxib, pero no si se usa sólo. Es un descubrimiento novedoso y prometedor, sobre todo para pacientes con riesgos cardiovasculares porque en el estudio también se observó que el uso de inhibidores de sEH no afectaba a la síntesis de PGI₂ y TXA₂, y además en combinación con AINE disminuía la producción de eicosanoides inflamatorios tales como PGD₂ y PGE₂.

- **LOX/CYP**

Se pudo apreciar en el modelo de estudio de la inhibición de sEH que reducía los niveles de dos metabolitos de la ruta de LOX, 5-HETE, 15-HETE en plasma.

Teniendo en cuenta estos estudios sobre la cascada del ARA, vemos que estas **rutas están interconectadas** y que para una mayor eficacia de los tratamientos antiinflamatorios y analgésicos, los fármacos multidiana serán realmente útiles. A continuación haremos un repaso bibliográfico de las últimas actualizaciones y estudios en este campo.

- **Inhibidores COX/5-LOX.** ^{10,12}

Un gran campo de investigación en el que se ha centrado la industria. Inhiben la enzima COX y de forma específica la isoforma 5-LOX. Las moléculas descubiertas se han clasificado según el mecanismo de inhibición de la 5-LOX:

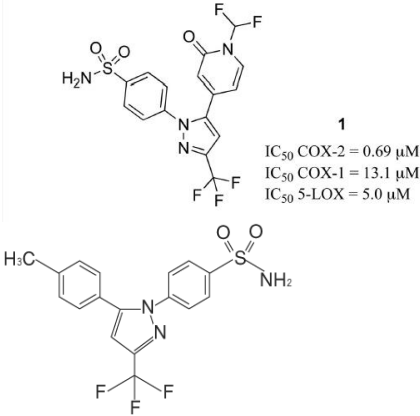
Reductores	Quelantes	No reductores/ no quelantes
<p>Son los más importantes, los desarrollaremos más adelante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Di-ter-butilfenoles • Derivados pirazolónicos 	<p>Ácido hidroxámico: tepoxalin: usado solo en veterinaria. Excelente inhibidor dual, con pocos efectos gástricos, pero muestra alteraciones sanguíneas y hepatotoxicidad en humanos.</p> <p>Derivados tiofenólicos: RWJ63556, L-652,343.</p> <p>Derivados de la piridina:</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Figura 3. Derivados de piridina (1) y celecoxib</p> <p>Se reemplazó un grupo en la molécula de celecoxib por N-difluorometil-1,2-dihidropiridin-2, fracción que mostró buenas propiedades antiinflamatorias. Se ha usado la misma estrategia para los tipos AINEs.</p>	<p>Surgieron para intentar obtener moléculas más selectivas que los quelantes y reductores:</p> <p>DHDMBFs: 7-ter-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetilbenzofurano, es un derivado del tebufelón. Es la parte fenólica la que muestra actividad antiinflamatoria pero inhibe de forma selectiva la 5-LOX y COX-2. Otros derivados conseguidos no presentan daños gástricos.</p> <p>AINEs modificados:</p> <p>Se modificaron para intentar obtener mayor rendimiento pero la fracción tiofenólica producía toxicidad hepática.</p> <p>Inhibidores pirrolizínicos:</p> <p>Muestran actividad antiinflamatoria, analgésica y antiasmática protegen la mucosa por la inhibición de la 5-LOX y podrían suprimir la producción de PGE₂ por la inhibición de mPGES-1 y no por la inhibición de COX-2.</p>

Tabla 2. Inhibidores COX/ 5-LOX. Todos ellos se han obtenido por modificación de sustancias o bien naturales o bien químicas pero a las que se le conocía actividad antiinflamatoria, con el objetivo de mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos. Se sustituyeron y añadieron grupos químicos que demostraron actividad antiinflamatoria, como fracciones fenólicas o cadenas y heterociclos.

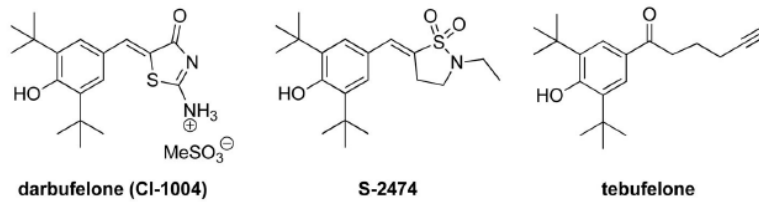
Inhibidores redox:

Figura 4. Estructuras de inhibidores redox. Di-ter-butilfenoles: darbufelone y tebufelone sustituidos en 4. S-2472: inhibidor también de diversas citoquinas, usado en artritis.

Son los más importantes y destacamos sobre todo los di-ter-butilfenoles: son los más desarrollados. Su síntesis proviene de la modificación de estructuras en forma de diarilheptanoide que se encuentran de forma natural en sustancias de origen vegetal como la curcumina. Estos **diarilheptanoides demostraban actividad antiinflamatoria *in vitro*** pero no *in vivo*, sin embargo, varios análogos que contenían una estructura similar 2,6-di-ter-butilfenoles han sido desarrollados como inhibidores duales. Los *estudios de SAR*: han indicado que la estructura de 2,6-di-ter-butilfenol sustituido en la posición 4 es óptima para una inhibición COX/ 5-LOX, pudiendo ser los sustituyentes heterociclos de 5-6 carbonos o cadenas, siendo la fracción fenólica la que aporte acción antioxidante y antiinflamatoria a la vez que un **bajo potencial ulcerogénico**. El perfil de **seguridad es mejor que el de los AINEs**. Algunos ejemplos de éstos serían el darbufelone y el tebufelone. Otros conocidos son los derivados pirazolónicos^{11,13}: BW-755C y fenidon: dos moléculas que en un principio se usaban como antioxidantes inhibidores de la 5-LOX, descubriéndose después la acción inhibitoria sobre las isoformas de la COX.

- **Inhibidores duales COX/ sEH**¹⁰

Aún en fase de estudios, se han usado enzimas recombinantes *in vitro* y los más prometedores pasaron a estudios *in vivo* en ratas. Se ha visto que inhibidores duales COX-2/sEH son más eficaces que la misma dosis de celecoxib o un sEH inhibidor solo, o incluso administrando éstos dos últimos de forma simultánea. Se ha llegado a la conclusión de que podría ser una alternativa a los inhibidores COX/5-LOX.

- **Inhibidores duales de otras enzimas en las rutas COX y LOX**

5-LOX y mPEGS-1^{10,14}: es una de las dianas más atractivas, mPEG-1 es inducible por estímulos inflamatorios y complementa a la expresión de COX-2. Afecta de forma selectiva a PGE₂ y no a la síntesis de otras prostaglandinas o tromboxanos. Recientemente se ha demostrado que la **inhibición de mPEg-1 no afectaría a la función cardiovascular**. Basado en esto se han descubierto numerosos inhibidores duales nuevos: derivados de arilpirrolizinas, derivados del 2- ácido mercaptohexanoico y el ácido piriníxico.

Otros inhibidores duales en este campo se basarían en *inhibir la LTA₄H*¹⁴ hidrolasa que convierte LTA₄ en LTB₄ y combinarlo con un inhibidor de la COX₂. *Inhibir por otro lado 5-LOX y TXA₂* inhibiendo de forma conjunta la producción de LTB₄ y TXB₂ pero no PGE₂.

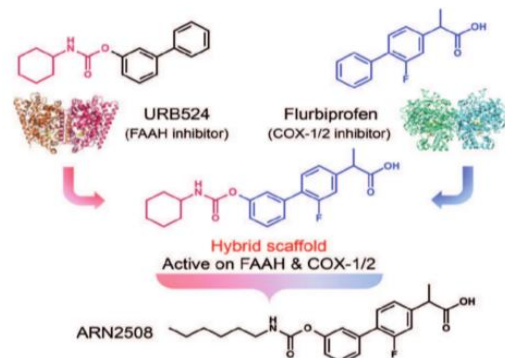
- **Inhibidores duales de enzimas en la ruta CYP y otras que no intervienen en la cascada del ácido araquidónico.**¹⁰

sEH/11β-HSD1 : 11β-HSD1 (enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1) se encarga de la **conversión de glucocorticoides** como la cortisona a glucocorticoides activos (cortisol). Inyecciones de cortisona son usadas para **aliviar el dolor** asociado a hinchazón e inflamación, sin embargo su uso es restringido por los efectos adversos. Por ello este tipo de inhibidores promete ser una buena solución.

Entre otras dianas se encuentra la *enzima hidrolasa*^{15,16} de amidas de ácidos grasos (FAAH), la inhibición de ésta enzima aumentaría los niveles de uno de sus sustratos, la **anandamida**, un endocannabinoide. Multitud de estudios sugieren que la **inhibición de COX y FAAH produce una adición de los efectos farmacológicos** de ambos y baja toxicidad en modelos animales, se ha visto que al asociación de inhibidores de FAAH con inhibidores no selectivos de la COX como diclofenaco reducía el dolor visceral, similares resultados cuando se asocia con el AINE indometacina, ambos estudios mostraron que FAAH inhibida **disminuía el poder ulcerogénico** de la inhibición de COX. Viendo las ventajas que podría suponer una combinación de ambas se realizó un *screening farmacológico* y se identificó el *carprofen* como posible fármaco y a partir de él mediante estudios SAR y llevando a cabo hidrogenaciones, esterificaciones, N-alkil derivados... destacó en particular la **funcionalización del átomo de nitrógeno del anillo carbazol**

obteniendo derivados con mayor actividad y siendo sin duda potenciales candidatos en la terapéutica del dolor y la inflamación.

Otro estudio¹⁷ reciente sobre el mecanismo de acción de la inhibición dual de FAAH y la COX, sugiere un nuevo fármaco multidiana llamado ARN2508 ácido 2-(3'-((ciclohexilcarbamoil)oxi)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico, que **combina los grupos farmacóforos necesarios para inhibir**



FAAH y COX, un resto carbamato y la funcionalidad del ácido 2-arylpropiónico, respectivamente. Se cree que utiliza un mecanismo no covalente para la inhibición de la COX y una acetilación catalítica de la Ser 241 para una inhibición covalente de FAAH.

6. CONCLUSIÓN

- Cada vez se conocen mejor los mecanismos patogénicos de las enfermedades y sus componentes multifactoriales, por ello la necesidad de actuar en más de una diana terapéutica. Además las ventajas que supondría la administración de un solo fármaco que contenga todas las moléculas activas necesarias para cada paciente, sobre todo en aquellos polimedcados. También estos fármacos multidiana pueden ser una alternativa para intentar minimizar los efectos *off-target* de muchos fármacos actuales.
- En cuanto al diseño de estos fármacos multidiana destacar que han sido posible gracias al avance y refinamiento de las técnicas como el *screening computarizado* y los *estudios de SAR* que permiten seguir un diseño racional, optimizando los resultados.
- Recaltar la necesidad de nuevas moléculas igual de efectivas que los AINEs y derivados pero con menos efectos adversos y que sean multidiana. Se han conseguido los inhibidores duales COX/5-LOX con una sinergia de su actividad que conseguía potenciar sus efectos aunque poseían cierta toxicidad. Conocer la importancia de CYP en la ruta del ARA ha permitido el descubrimiento de nuevos inhibidores. Como también los sEH/COX que han permitido disminuir los efectos secundarios gastrointestinales y muestran la misma o mayor potencia, sin olvidar los nuevos inhibidores de la FAAH, que también reducen los efectos secundarios.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discovery Today*. 2004;9(15):641-651.
- [2] Naesdal J, Brown K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf*. 2006; 29:119–132.
- [3], Morphy R, Rankovic Z. Designing Multiple Ligands – Medicinal Chemistry Strategies and Challenges. *CPD*. 2009;15(27):549-563
- [4] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am. J. Med*. 2007; 120(8):713-719.
- [5]. Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery. *J Med Chem*. 2014;57(19):7874-7887.
- [6] Csermely P, Ágoston V. and Pongo S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends in Pharmacological Sciences*. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(4):178-182.
- [7] In Silico Study of Polypharmacology with Ligand-based Interaction Fingerprint. *Receptors & Clinical Investigation*. 2015.
- [8] García Barreno P. Inflamación *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)*. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat. Esp*. Vol. 102, Nº. 1, pp 91-159, 2008.
- [9], [Silverthorn DU. Comunicación, integración y homeostasis. *Dee Unglaub Silverthorn PhD*, Bruce R, Johnson B 4ª ed. Mexico. Editorial Medica Panamericana 2014 (6) p.188-189
- [10] Hwang SH, Wecksler AT, Wagner K, Hammock BD. Rationally Designed Multitarget Agents Against Inflammation and Pain. In: Bentham Science Publishers, *Current Medicinal Chemistry*. Vol 20, 13ª ed. Cambridge 2013.p.1783-1799.
- [11] Weber A, Casini A, Heine A, Kuhn D, Supuran CT, Scozzafava A, Klebe G. Unexpected nanomolar inhibition of carbonicanhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition *J. Med. Chem*. 2004 , 46 , 550 – 557 .
- [12] Lai Y, Ma L, Huang W, Yu X, Zhang Y, Ji H, Tian J. Synthesis and biological evaluation of 3-[4-(amino/methyl sulfonyl)phenyl]methylene-indolin-2-one derivatives as novel COX-1/2 and 5-LOX inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20:7349–7353.
- [13] Hwang SH, Wagner KM, Morisseau C, Liu JY, Dong H, Wecksler AT, Hammock BD. Synthesis and structure-activity relationship studies of urea-containing pyrazoles as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase. *J Med Chem*. 2011; 54:3037–3050.
- [14] Liedtke AJ, Keck PR, Lehmann F, Koeberle A, Werz O, Laufer SA. Arylpyrrolizines as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) or as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-lipoxygenase (5-LOX).. *J Med Chem*. 2009, 52(15), 4968-4972.
- [15] Favia A, Habrant D, Scarpelli R, Migliore M, Albani C, Bertozzi S et al. Identification and Characterization of Carprofen as a Multitarget Fatty Acid Amide Hydrolase/Cyclooxygenase Inhibitor. *J Med Chem*. 2012;55(20):8807-8826.
- [16] Holt S, Paylor B, Boldrup L, Alajakku K, Vandevoorde S, Sundstrom A, Cocco MT, Onnis V, Fowler CJ. Inhibition of fatty acid amide hydrolase, a key endocannabinoid metabolizing enzyme, by analogues of ibuprofen and indomethacin. *Eur J Pharmacol*. 2007; 565:26–36.
- [17] Palermo G, Favia A, Convertino M, De Vivo M. The Molecular Basis for Dual Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH)/Cyclooxygenase (COX) Inhibition. *ChemMedChem*. 2015;11(12):1252-1258.