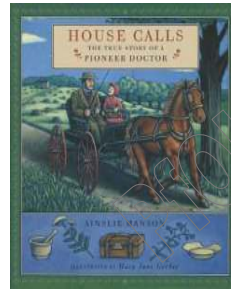


EL FUTURO DE LA NEUROPSICOFARMACOLOGIA

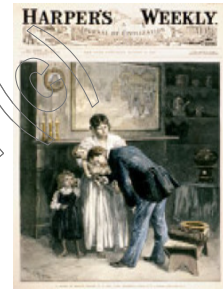
NUEVOS MÉTODOS DE DESARROLLO Y PREDICCIÓN GENÉTICA DE LA RESPUESTA A NEUROPSICOFÁRMACOS

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Medicina Personalizada - Definición Antigua



Annie Manson



Harper's Weekly (Aug 10th, 1888)

PFOL/2008

Medicina Personalizada - Nueva Definición



“Aquí está mi secuencia de ADN...”
New Yorker, 2007

PFOL/2008

Preguntas Sobre el Futuro de la Neuropsicofarmacología

- Está usted completamente satisfecho con los medicamentos disponibles hoy en día?
- Puede usted imaginarse en 10 años más SIN nuevos medicamentos?
- Qué sería de su práctica médica sin la aprobación de nuevos medicamentos innovadores?
- Quién producirá los nuevos medicamentos del futuro? La Industria? Los gobiernos? Las Universidades?
- Está usted conciente que para algunas condiciones neurológicas y psiquiátricas prácticamente no existen terapias farmacológicas eficaces?

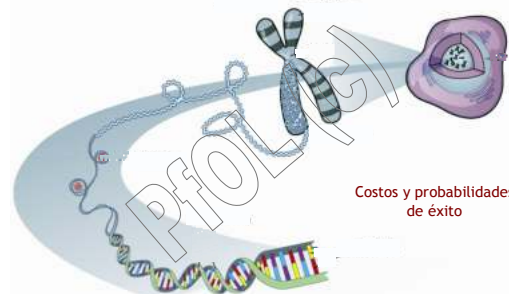
PFOL/2008

Métodos para el Descubrimiento/Desarrollo de Nuevos Medicamentos

- Históricos: cinchona (quinina); corteza de sauce (aspirina)
- Estudio del proceso patológico: cáncer de seno (tamoxifén) Enfermedad de Parkinson (L-dopa)
- Estudio de los mecanismos bioquímicos-fisiológicos: sistema renina/angiotensina (Inhibidores de la ECA)
- Desarrollo de medicamentos análogos a compuestos naturales: β -adrenoreceptores (propranolol); receptores H2 (cimetidina)
- Por azar (penicilina)
- Genómicos: identificación de receptores; terapia génica; materiales recombinantes (fibrosis quística, Distrofia muscular de Duchenne...)

PFOL/2008

Desarrollo de Nuevos Neuropsicofármacos entre 1981 y 2001



Costos y probabilidades de éxito

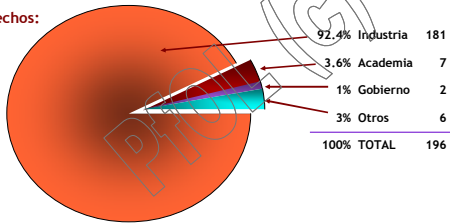
PFOL/2008

Descubrimiento y Desarrollo de Medicamentos Aprobados por la FDA (1981-1990)

Mito:

Los medicamentos son descubiertos en los laboratorios del gobierno (NIH, p.ej.)

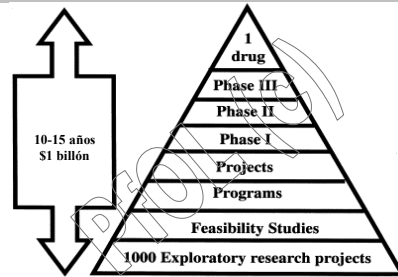
Hechos:



Center for the Study of Drug Development and The Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Tufts University

PFOL02008

Tiempo y Costo Para el Desarrollo de Nuevos Medicamentos



PFOL02008

Costos de Investigación y Desarrollo

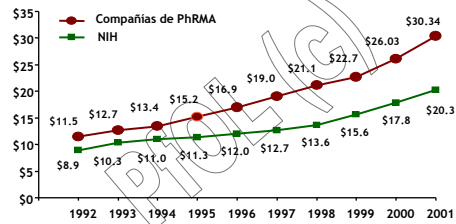
- Costo promedio estimado para el desarrollo de un nuevo medicamento: **US\$590 a US\$880 millones**
- Costo promedio estimado para el desarrollo de medicamentos que comienzan su desarrollo este año: **US\$30 billones**
- Costos estimados de R&D en los últimos años por las compañías farmacéuticas: cerca del **17% de las ventas** (más que ningún otro sector industrial)

Tufts CSDD, 2001; (Boston Consulting Group, 2001)

PFOL02008

Gastos de R&D en Compañías de PhRMA vs. Presupuesto Total del NIH (1992-2001)

Gastos de R&D (Billones de Dólares)



Pharmaceutical R&D Spending: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA Annual Membership Survey, 2002. NIH Budget: National Institutes of Health, Office of Budget, "History of Congressional Appropriations, 1992-2001," www.nih.gov, 2001.

PFOL02008

Desarrollo de Medicamentos: Poca Probabilidad de Éxito

Fase de Desarrollo Clínico

Porcentaje de NCEs* Abandonando por Fase

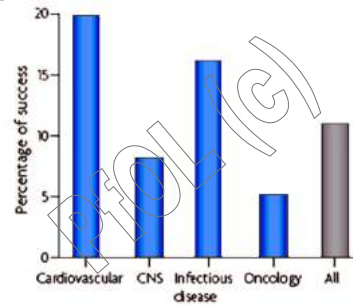
1	25%
2	38%
3	13%
Total	77%

*NCEs = nuevos compuestos experimentales

Source: DiMasi, et al. 1995.

PFOL02008

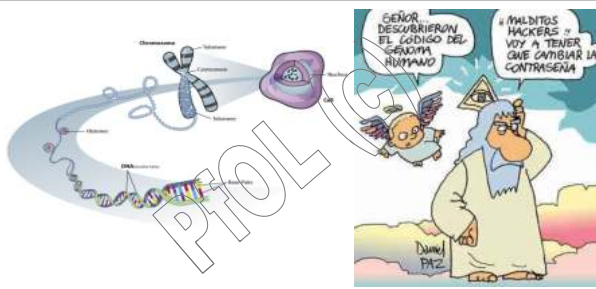
Tasas de Éxito desde fase I Hasta Aprobación en 10 Compañías Farmacéuticas (1991-2000)



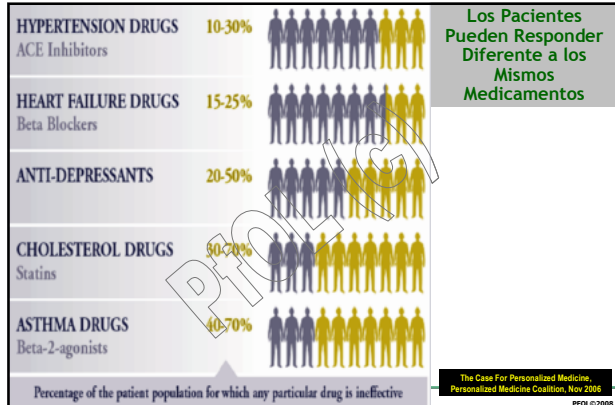
Kola I & Landa J. Nature Rev. Drug Discov. 2004;3:711-715

PFOL02008

Predicción Genética de la Respuesta a los Medicamentos en Neuropsiquiatría



PFOL02008



Posibilidades Para el Futuro

- Prueba completa de ADN para identificar la posible respuesta y los riesgos de eventos adversos de los pacientes
- Selección de subgrupos de pacientes para investigación en psicofármacos
- Esclarecimiento del mecanismo de acción de psicotrópicos que permitirá:
 - ◆ Seleccionar nuevos compuestos
 - ◆ Diseñar agentes más específicos
 - ◆ Identificación de los mecanismos responsables de una enfermedad

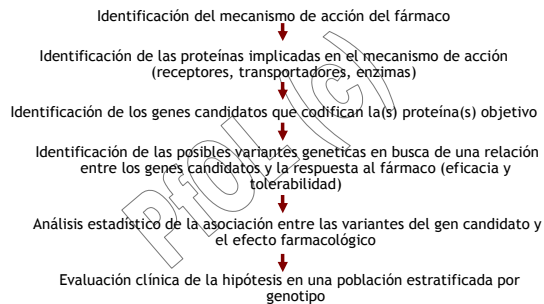
PFOL02008

Escenario Futuro Para el Clínico

- Antes de ingresar a la clínica psiquiátrica o consultorio, el paciente donará en forma voluntaria una gota de sangre para el análisis de su ADN
- El ADN en la gota de sangre será evaluado en un chip de ADN que contiene más de 5 mil pruebas genéticas
- Los resultados, disponibles una hora después de comenzada la entrevista clínica, guiarán al clínico en la selección del medicamento que dará mejor respuesta con menos efectos adversos para ese paciente en particular

PFOL02008

Pasos Involucrados en la Búsqueda de una Asociación Genómica



Pickar D, Rubinow K. Trends Pharmacol Sci. 2001; 22: 75-83

PFOL02008

Variabilidad Genética

- **Genoma Humano**
 - ◆ Approx. 35,000 genes. Cada gen está compuesto de 2 copias alternativas provenientes de cada padre llamadas alelos
 - ◆ Los humanos comparten el 99.8-99.9% del genoma, lo que deja un 0.1-0.2% de diferencia (3,000,000 - 6,000,000 sitios)
- **Polimorfismos de un Único Nucleótido (SNP)**

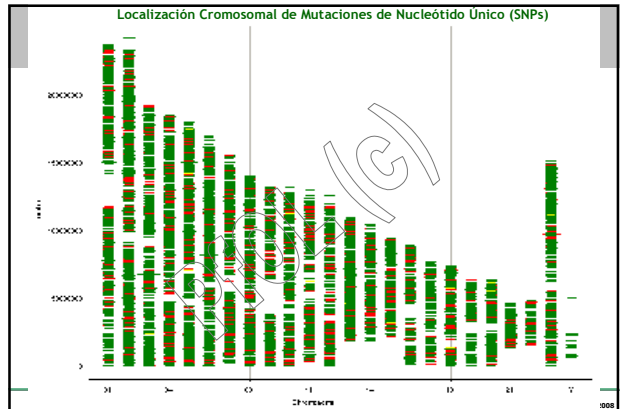
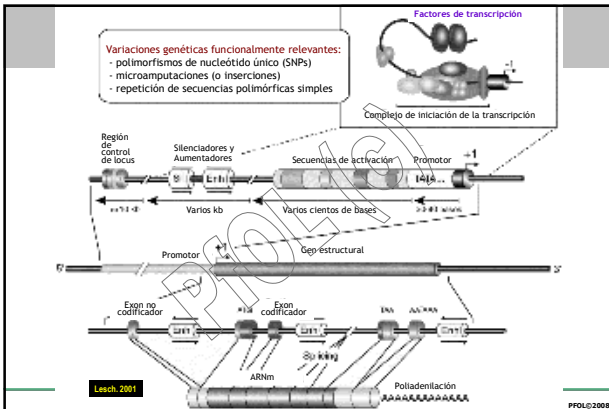
```

                    ACG TGG GCA GTA GAC TCA      Patient 1 (Val)
                    ACG TGG GCA TTA GAC TCA      Patient 2 (Leu)
                
```

 - ◆ 3 billion de pares de bases de ADN. EL SNP es el tipo de variante más común: ocurre - cada 500-1000 pares de bases
 - ◆ Se han identificado más de 3 millones de SNPs
 - ◆ Heredable y genéticamente estable

Ingelman-Sundberg. TPS 2004; 25:183-200

PFOL02008



Trastornos Neuropsiquiátricos y Genética:Cuál es el Estado Del Arte?

Farmacogenética = El estudio de las diferencias interindividuales genéticamente determinadas en la respuesta a los medicamentos.

Farmacogenómica = Es el estudio del genoma y sus productos (incluyendo el ARN y las proteínas) y su relación con el descubrimiento y desarrollo de un medicamento.

Estudios de 'Linkage' = Detectan y localizan genes que determinan la susceptibilidad a trastornos neuropsiquiátricos. Se basa en la identificación de grandes familias, profundamente afectadas, tanto que los patrones hereditarios de secciones conocidas del ADN (llamados 'marcadores') pueden compararse con la transmisión familiar del trastorno.

Malhotra: Am J Psychiatry 2004; 161:780-796; Bishop & Ellingrod. Pharmacogenomics 2004; 5:463-477; Report of the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup - National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, 2005

PFOLG/2008

Trastornos Neuropsiquiátricos y Genética:Cuál es el Estado Del Arte? (2)

Estudios de desequilibrio del 'Linkage' = Se basan en la probabilidad de que los genes susceptibles para un trastorno particular probablemente provengan de uno o unos pocos miembros originales de poblaciones aisladas con pocos individuos, y por lo tanto, con pocas variaciones de los genes de la enfermedad dentro de esa población.

Estudios de asociación: Dependen de la hipótesis del investigador respecto a qué específicos genes pueden influir en determinado comportamiento o trastorno. Los sujetos con el trastorno tienen una versión diferente del gen respecto a aquellos parientes sin el trastorno o a individuos no emparentados.

Malhotra: Am J Psychiatry 2004; 161:780-796; Bishop & Ellingrod. Pharmacogenomics 2004; 5:463-477; Report of the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup - National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, 2005

PFOLG/2008

Tecnología De Exploración Del Genoma Completo

Grupo de 300 ADNs controles

PCR

240 Chips
10,000 PCRs
Triplicado

~1.7M SNPs
Genoma completo

Grupo de 300 ADNs de casos

PCR

240 Chips
10,000 PCRs
Triplicado

Diferencias en la Frecuencia de Alelos

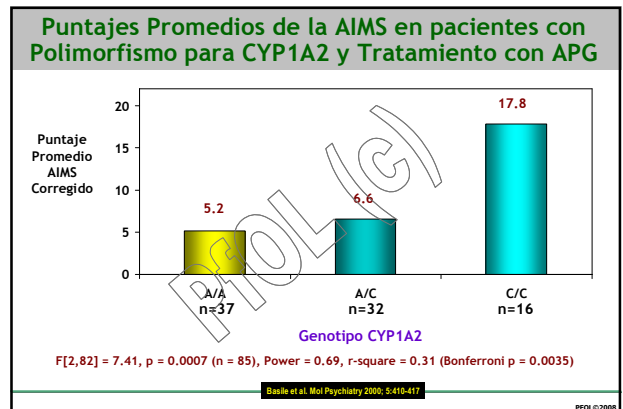
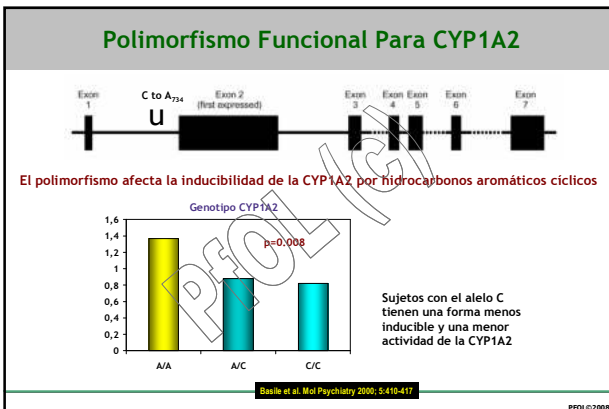
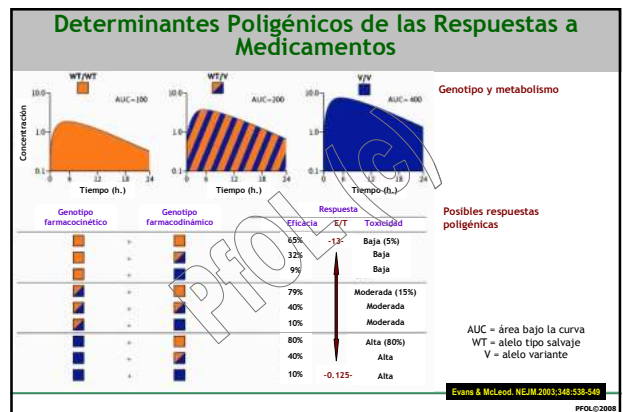
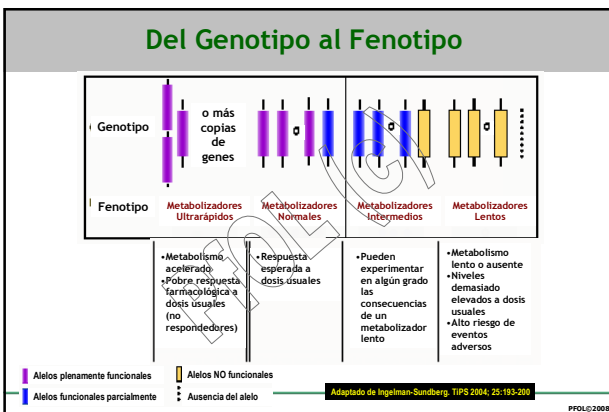
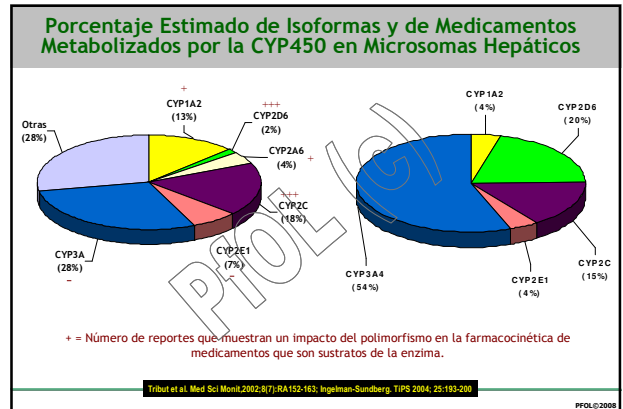
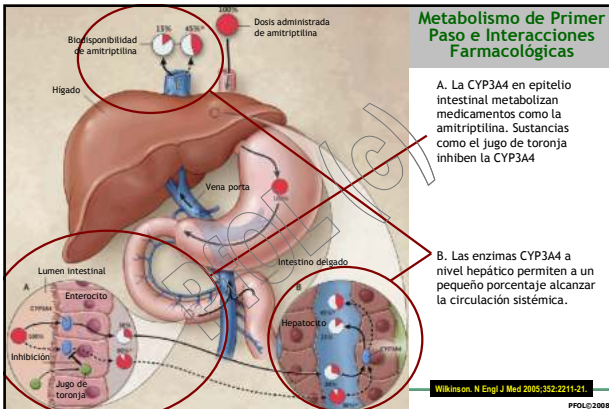
Malhotra: Am J Psychiatry 2004; 161:780-796; Bishop & Ellingrod. Pharmacogenomics 2004; 5:463-477; Report of the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup - National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, 2005

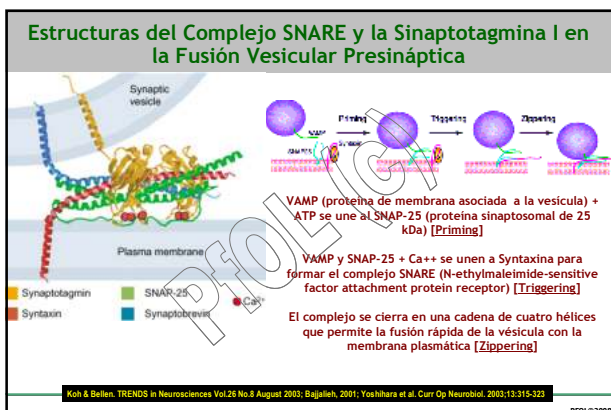
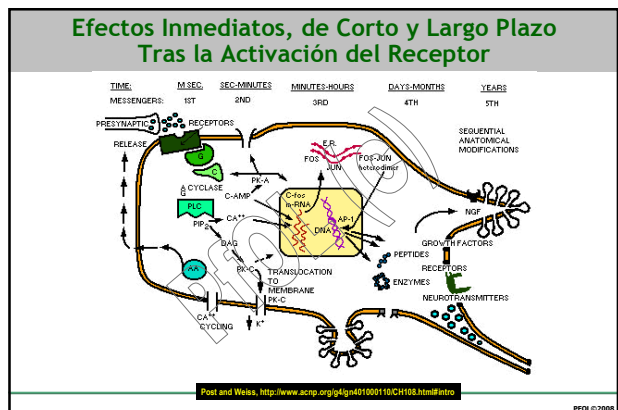
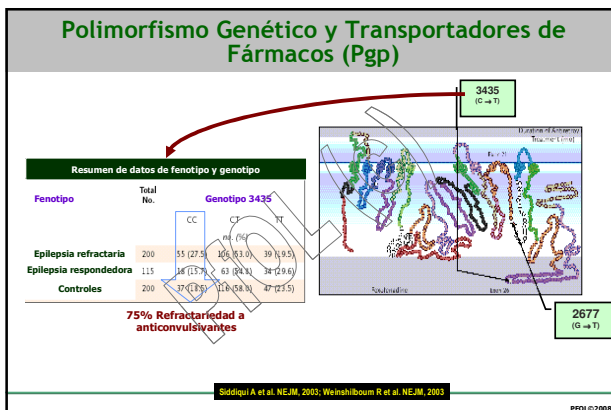
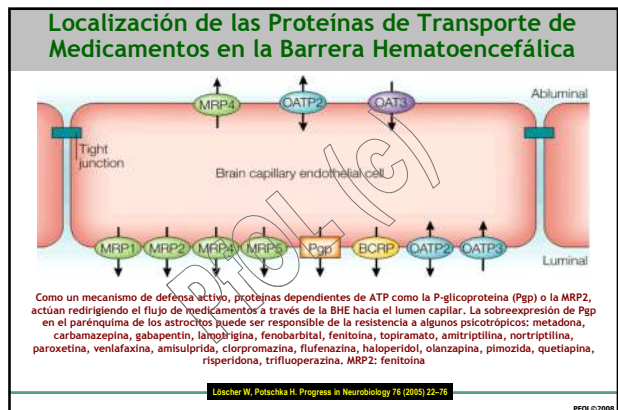
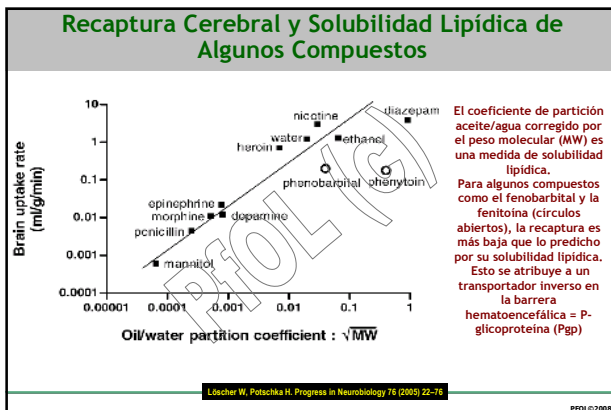
PFOLG/2008

Variables Farmacocinéticas y Farmacodinámicas en la Neuropsicofarmacología del S. XXI

Bases moleculares de la Nueva Neuropsicofarmacología

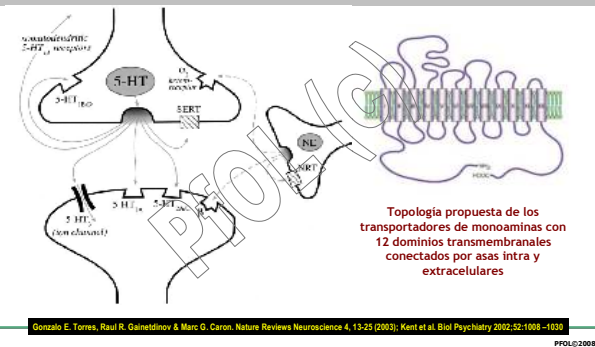
PFOLG/2008



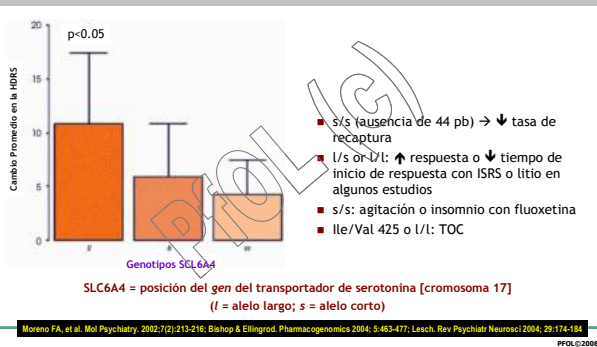


- ### Alteraciones Genéticas que Comprometen Proteínas del Complejo SNARE y su Relación con Condiciones Neuropsiquiátricas
- SNAP-25 puede tener un papel en las medidas continuas de síntomas de hiperactividad en pacientes con TDAH.¹
 - Se ha demostrado la asociación genética entre marcadores polimórficos en el gen de la syntaxina 1A y la esquizofrenia.²
 - Una mutación en la región promotora del gen para SNAP-29 puede estar involucrada en la patogénesis del cromosoma 22 relacionada con la esquizofrenia en varios estudios.³
1. Mill J et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133:68-73. 2. Wong AH et al. *Biol Psychiatry* 2004;56:24-29. 3. Saito T et al. *Mol Psychiatry* 2001;6:193-201

Transportadores de Monoaminas de la Membrana Plasmática



Empeoramiento Depresivo Durante la Depleción de Triptófano y su Relación con las Variaciones Alélicas del 5-HTT



Polimorfismos del Transportador de Dopamina 1 (SLC6A3 gen)

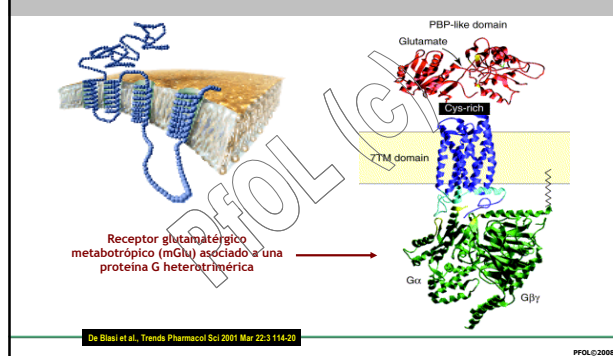
Cromosoma 15

VNTR (variable number of tandem repeats) ≥ 10 pb ⇒ ↑ recaptura

- VNTR: Menor respuesta al metilfenidato?
- VNTR de 9 pb: > eventos adversos con L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (discinesia y psicosis)

Bishop & Ellingrod. Pharmacogenomics 2004; 5:463-477

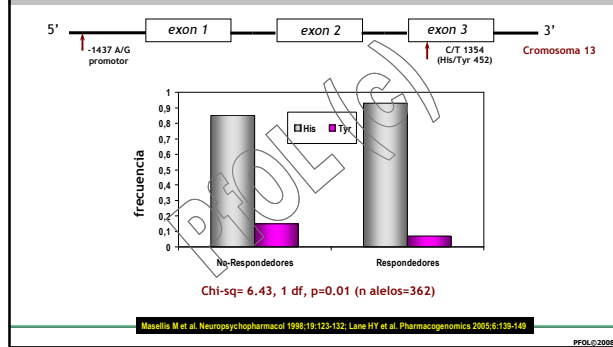
Receptores Metabotrópicos de 7 Dominios

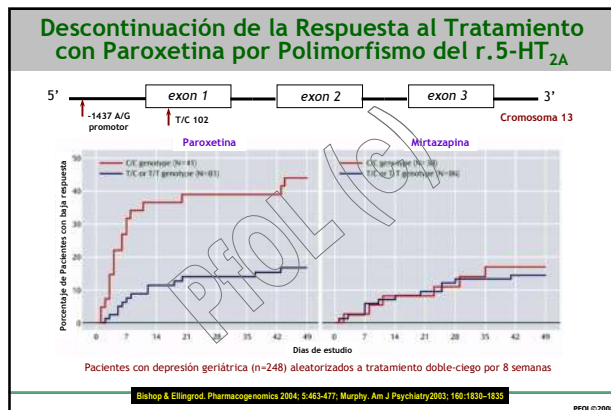
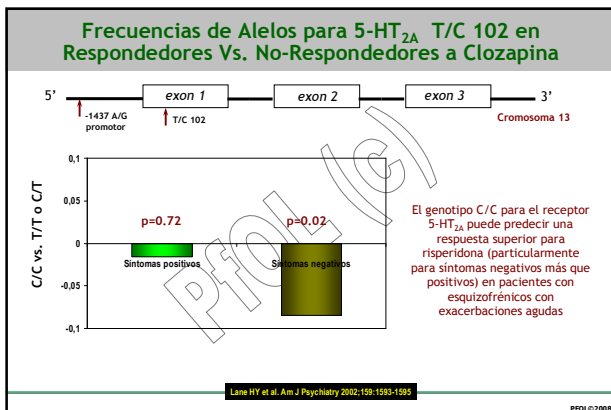


Estudios Farmacogenéticos de Respuesta a Risperidona y otros ASG

- Polimorfismos del gen 5-HT_{2A} T102C y G-1438A pueden influir en la respuesta al tratamiento con risperidona u otros ASG en los síntomas negativos.
 - Polimorfismo del gen 5-HT₆ T267C ha sido asociado a la respuesta de Risperidona a síntomas positivos.
 - El polimorfismo del gen del receptor de D₂ (DRD2) Ser311Cys puede ser determinante en la eficacia de risperidona en síntomas positivos, negativos y cognoscitivos (el genotipo DRD2 Ins-A2/Del-A1 puede predecir mejor respuesta a risperidona)
 - La variante DRD3 Ser311Cys puede afectar la respuesta al tratamiento de varios ASG.
- Lane HY et al. Pharmacogenomics 2005;6:139-149; Yamanouchi Y et al. Pharmacogenomics J 2003; 3:356-361; Pelias-Lledo EM et al. Clin Chem Lab Med 2007; 45:835-9

Frecuencias de Alelos para 5-HT_{2A} His/Tyr 452 en Respondedores Vs. No-Respondedores a Clozapina





Polimorfismos para el gen del Receptor 5HT_{2C}

Cromosoma X

Sustitución Cys/Ser 23 & C/T 759 SNP

- Cys/Ser 23: > respuesta a Clozapina??
- C/T 759: Menor ganancia de peso con Clozapina y otros ASG?? [M > F]

Bishop & Ellingrod. Pharmacogenomics 2004; 5:463-477; Lane HY et al. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:128-134

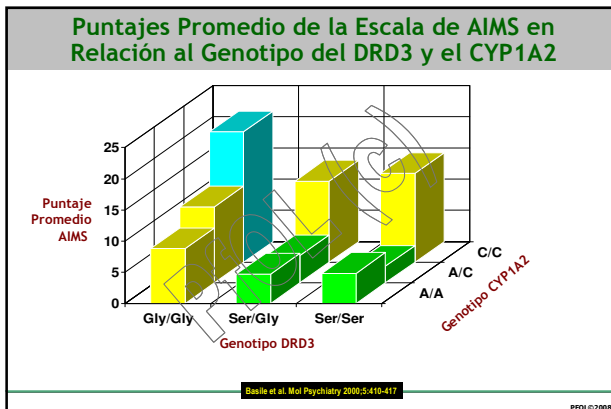
Polimorfismos para el gen de Dopamina 3 (DRD3)

Cromosoma 3; Mapeo: 3q13.3

DRD3

- 3 polimorfismos del gen DRD-3 se han asociado con diferencias en respuesta a síntomas positivos:
 - ◆ Rs1800828, rs6280, rs3732790
- En el caso de rs6280, los pacientes con G/G (ser-9-gly (S/G)):
 - ◆ Tienen mínimos síntomas positivos [45.8% vs. 17.2% (p=.0116)].

Jonsson et al. Psychiat Genet, 2003; Szekeres G et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004;124:1-5

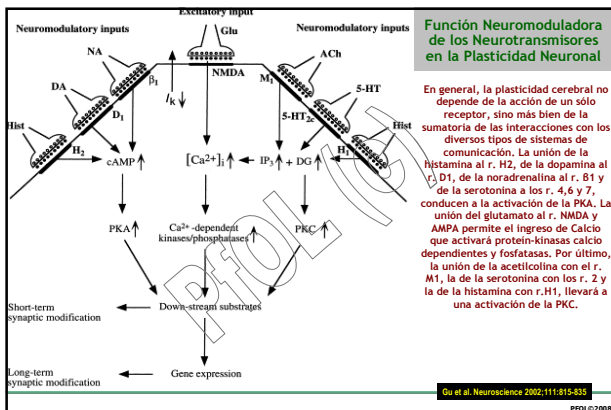


Tipos de Proteínas G y sus Características

Proteína Gα	Tipos de proteínas G y sus características	Receptores
G _i	adenilciclasa inhibitorias (↓AMPc) activadores de canales de K ⁺ inhibidores de canales de Ca ⁺⁺	α ₂ , D ₂ , A ₁ , M ₂ , 5-HT ₁ , μ
G _s	adenilciclasa estimulantes (↑AMPc) activadores de canales de Ca ⁺⁺ tipo L inhibidores de canales de Na ⁺	β ₁ , β ₂ , D ₁ , A ₂ , H ₂ , ACTH, CRH, PGE ₁
G _q [G _q , G _o , G ₁₁]	fosfolipasa C estimulantes (↑IP ₃ y DAG) estimulantes de canales de K ⁺ inhibidores de canales de Ca ⁺⁺ tipo N (G _o)	5-HT ₄ , 5-HT ₆ , α ₂ , GABA _B , μ, 5-HT ₂
G _t (transducina)	GMPC estimulante	regula la actividad eléctrica de fotorreceptores retinales.

Existen varios tipos de proteínas que se diferencian por su efecto estimulatorio o inhibitorio y por su acoplamiento con diferentes receptores.

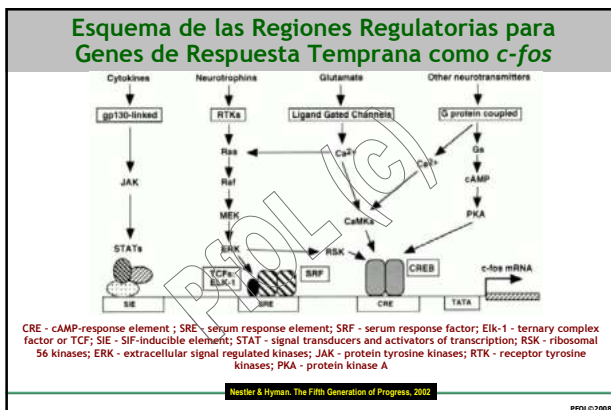
Tamayo JM. PDL. Consulted March 2008



Respuesta a los Neuropsicofármacos y Genotipos para Proteínas Intraneuronales

- Proteína G (subunidad β3 - Cromosoma 12): T/T 825 → mayor respuesta a los ISRS en pacientes con TDM
- INPP1 (inositol - Cromosoma 2): A/G 682 & C/A 973 → mayor respuesta al litio?
- COMT: Val/Met 108 → menor respuesta a L-dopa? Met/Met → mayores eventos adversos con L-dopa en enfermedad de Parkinson
- PKC. Sus genes están dispersos a lo largo del genoma: PKCα (17q24), PKCβ (16p12), PKCγ (19q13.4), PKCδ (3p21.2), PKCε (2p21), PKCζ (1p36.3), PKCη (14q22-23), PKCθ (10p15) y PKCι (3q26). El gen de la PKCγ se ha asociado a impulsividad en TDAH.

Bishop & Ellingrod. *Pharmacogenomics* 2004; 5:463-477; Lesch. *Rev Psychiatr Neurosci* 2004; 29:116-164; Kofler K et al. *Genome Biol* 2002;3(3):RESEARCH0014; Schlaepfer IR et al. *Addict Biol* 2007;12:200-9

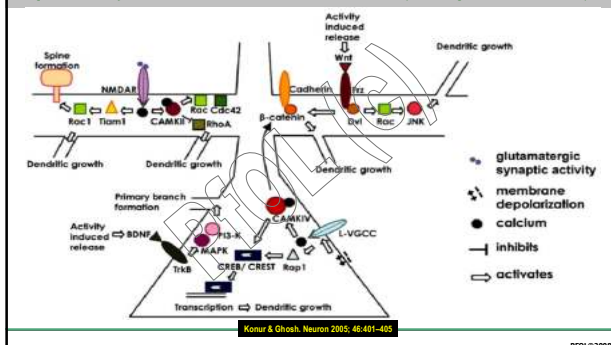


Polimorfismos en genes de Factores de Transcripción

- CREB, un elemento de unión proteica en respuesta al AMPc es un factor de transcripción que al ser fosforilado por protein cinasas regula la transcripción de varios genes.
- De 1447 participantes en el estudio STAR-D, 8.6% reportaron comportamiento suicida. De los 5 SNPs examinados, 2 SNPs asociados a CREB1 revelaron una interacción con suicidalidad en hombres deprimidos.
- En otro estudio los cambios en la expresión del CREB se observaron en sujetos con discontrol en la expresión de rabia, especialmente en varones.

Perlis RH et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:889-97; Perlis RH et al. *ol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(9):536-40

Resumen de Algunas Vías de Señalización Intraneuronal que Influyen el Desarrollo Dendrítico (El Papel del BDNF)

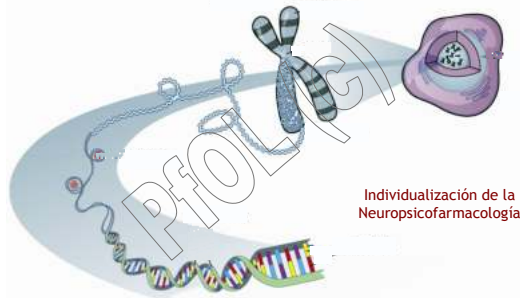


Polimorfismos en genes de Factores de Crecimiento Neuronal

- SNPs del gen para BDNF (Val66Met) se han observado en varias condiciones neuropsiquiátricas:
 - Adicción a opiáceos y respuesta a metadona, dependencia a otras drogas
 - esclerosis múltiple (A196G and C270T)
 - depresión y ansiedad
 - trastorno obseso-compulsivo
 - síndrome Gilles de la Tourette (G196A)
 - Intento suicida violento
 - anorexia nervosa
 - autismo
 - enfermedad de Alzheimer (también gen para NGF)
 - enfermedad de Huntington
 - enfermedad de Parkinson (G196A y gen de la GAD)
 - trastorno por déficit de atención / hiperactividad
- Otros SNPs de genes relacionados con factores de crecimiento neuronal:
 - esclerosis lateral amiotrófica (CNTF & GDNF)

Kent L et al. 2005; Jiang X et al. 2005; Chen CY et al. 2005; Zintzaras E & Hadjigeorgiou GM. 2005; Klafke S et al. 2006; del Toro D et al. 2006; Huang R et al. 2007; Nishimura K et al. 2007; Taylor WD et al. 2007; Hill LM et al. 2007; Alonso P et al. 2008; de Cid R et al. 2008; Mrowka-Guzal D et al. 2008

Psicofarmacología del S. XXI: Farmacogenómica y Farmacogenética



Individualización de la Neuropsicofarmacología

PFOL©2008

PSICOFARMACOLOGÍA S.XXI

Ingeniería genética y molecular:

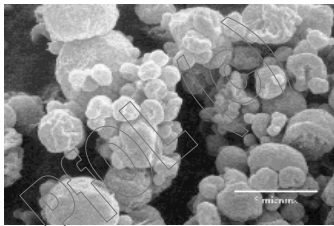
- ◆ bancos de datos (estructuras tridimensionales)
- ◆ receptores
- ◆ Neurotransmisores
- ◆ Enzimas
- ◆ factores de traducción de señales

Farmacología:

- ◆ Nuevas formas farmacéuticas (F.C. aplicada)
- ◆ Fases de desarrollo virtuales
- ◆ Terapia génica
- ◆ Farmacogenómica

PFOL©2008

Partículas de Azúcar-Lípido para Administración Intracranial de Medicamentos

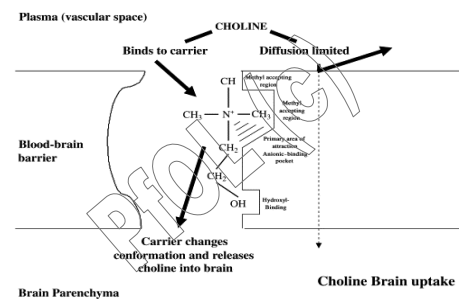


Micropartículas compuestas de dipalmitoilecitolina y condroitín sulfato

Kohane et al., Brain Res. 2002;946:120-133

PFOL©2008

El Transportador de Colina en la BHE Como Vector para la Administración de Medicamentos



Allen & Lockman, Life Sci. 2003;73:1609-1615

PFOL©2008

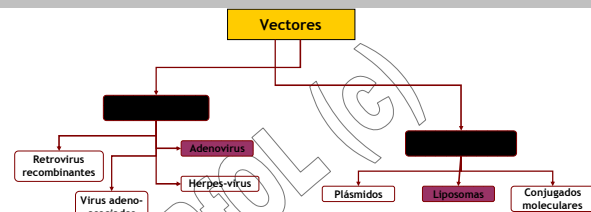
Algunas Enfermedades Monogénicas en las que se Aplican Protocolos Clínicos de Terapia Génica

Enfermedad	Gen alterado
Enfisema	α 1-antitripsina
Fibrosis quística	CFTR
Hemofilia A	Factor VIII
Hemofilia B	Factor IX
Anemia falciforme	β -globina
Enfermedad de Gaucher	glucocerebrosidasa
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielinasa
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL
Hiperamonemia	Ornitina transcarbamilasa
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa
Distrofia muscular de Duchenne	Distrofina

Ronchero-Oms OI & González JM. Terapia Génica. En: Farmacia Hospitalaria. Pp. 919-927

PFOL©2008

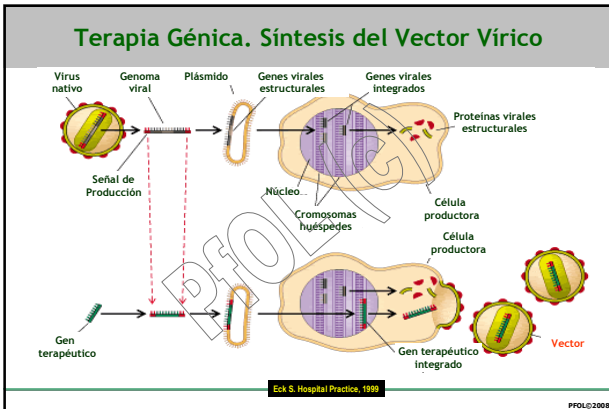
Vectores en Terapia Génica



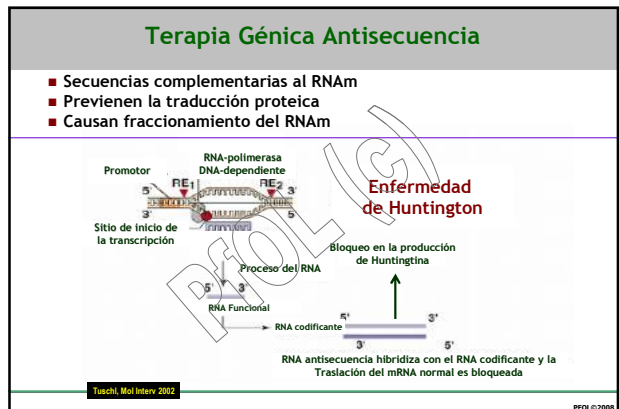
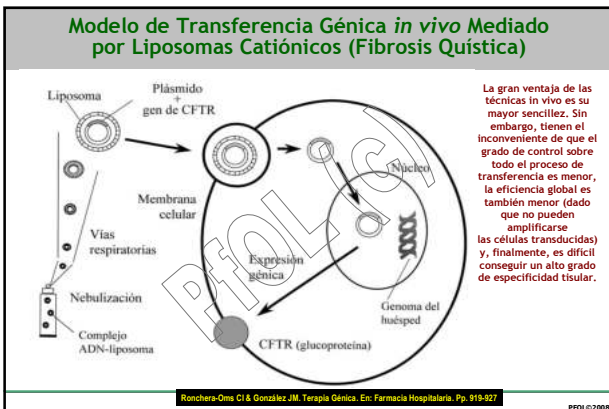
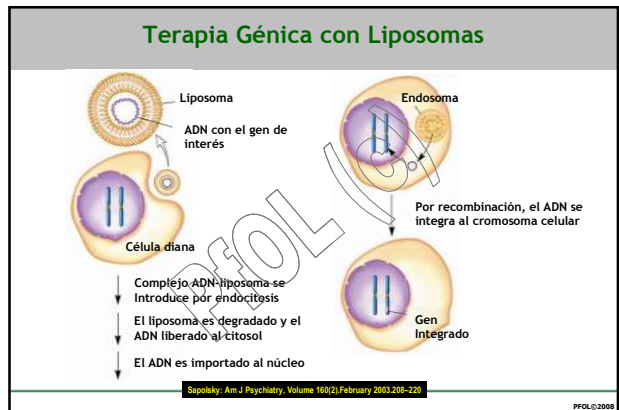
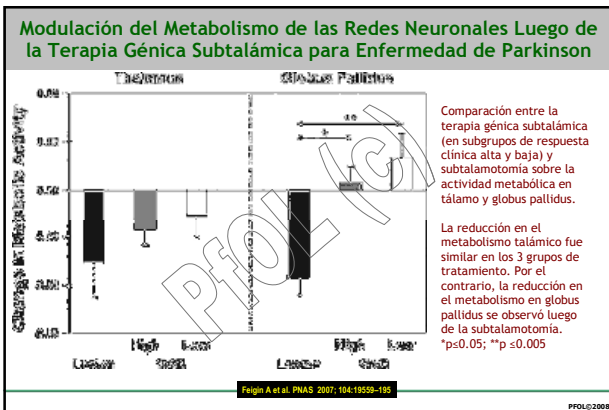
CARACTERÍSTICAS IDEALES DE LOS VECTORES: 1) Fácil síntesis en forma pura a títulos altos; 2) Transducción en células no proliferantes en vivo; 3) Expresión transgénica a largo plazo; 4) Ausencia de toxicidad-infectividad

Kaji Eri et al. JAMA 2001

PFOL©2008



- ### Terapia Génica. Tipos de Vectores Virales
- 1) Retrovirus defectuosos**
 - ◆ para células con capacidad reproductiva únicamente
 - ◆ el virus se integra al genoma
 - ◆ potencial de insertar mutaciones que lleven a secuelas como el cáncer, p.ej.
 - 2) Adenovirus o parvovirus defectuosos**
 - ◆ permanecen fuera de los cromosomas
 - ◆ Infeccion células con ninguna o poca capacidad de división como pulmones, neuronas, músculos o hígado
 - ◆ Producen respuestas inflamatorias
- Kaji EH et al, JAMA 2001
- PFOL02008



Clonación Terapéutica

Célula donante

Núcleo de ovario NO fertilizado

El núcleo del donante y las proteínas del ovario inician el desarrollo del embrión

El embrión se transfiere a una oveja sustituta

- Fuente de tejidos para el replazo de partes corporales afectadas
 - ◆ Células cerebrales para enfermedad de Alzheimer
 - ◆ Células pancreáticas para diabetes
 - ◆ Mioblastos para distrofia muscular
- Permitida en China, Corea del Sur y Singapur
 - ◆ Controlada en el R.U. y Australia
 - ◆ Sin legislación en E.U.A. (fondos privados) y en la U.E.
 - ◆ Prohibida en Canadá

PFOL©2008

Terapia Combinada con Células Madre en Enfermedad de Alzheimer

Adulto CONTROL Envejecido NGF

NGF: factor de crecimiento neural

Célula precursora neural alterada genéticamente

Célula madre hematológica alterada genéticamente

Célula madre hematológica

Gen NGF

Martinez-Serrano, PNAS 1998

PFOL©2008

Querría usted apurarse con la cura para el cáncer?

Podría ser mucho más fácil que prevenirlo!

PFOL©2008

Qué Tan relevantes son los Genes para la Respuesta a los Neuropsicofármacos

Genotipo

Subtipo molecular de proteína

Eficiencia en el procesamiento de la información

Comportamiento con interacciones funcionales complejas (incluyendo respuesta a fármacos)

Stahl SM, CNS Spectr 2008;13(2)

PFOL©2008

Futuros Neuropsicofármacos: Estamos Realmente en el S. XXI?

La Farmacogenética es un Proyecto aún lejano

PFOL©2008

Evaluación de las Opciones Actuales de Tratamiento para Enfermedades del SNC

	Unmet Need	Safety	Side Effects	Efficacy	
Depression	Low	Moderate	Average	High	
Anxiety	Low	Moderate	Average	High	
Schizophrenia	Low	Moderate	Average	High	
Sleep Disorders	Low	Moderate	Average	High	
Alzheimer's	Low	Moderate	Average	High	
Movement Disorders	Low	Moderate	Average	High	
Pain	Low	Moderate	Average	High	
Key:	Low	Moderate	Average	High	Very high

Source: Innovations in CNS

PFOL©2008

Innovaciones en SNC (Trastorno Depresivo Mayor)

- Agonistas directos de receptores serotoninérgicos
- Inhibidores de la recaptura de múltiples neurotransmisores (MMRI)
- Neuropeptidos (sustancia P)
- Antagonistas neuroquininas I (casopitant, vestipitant) y II (saredutant)
- Antagonistas CRF-1 (*fase II*)
- Antagonistas r. glucocorticoides II (p.ej. mifepristona)
- Agonistas de r. beta3 (p.ej. amibegrón)
- **TAB:** Inhibidores de PKC (tamoxifeno)

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

Innovaciones en SNC (Trastornos de Ansiedad)

- Moduladores positivos del complejo GABA-A
- Agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1A}
- Agonistas de receptores B₃
- Antagonistas de receptores NK-1 y CRF-1
- Antagonistas de vasopresina V1b
- Antagonistas del receptor de colecistoquinina 2 (CCK-2) receptor
- Inhibidores de la hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH)
- Agonistas de receptores de glutamato metabotrópicos 3 (mGlu3) y antagonistas de receptores mGlu5
- Vomeroferinas

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

Innovaciones en SNC (Esquizofrenia)

- Agonismo o antagonismo sobre múltiples sistemas monoaminérgicos
- Antagonistas y agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} receptor
- Modulación de sistemas glutamatérgicos (antagonismo mGluR1, modulador sitio de glicina [neboglamina]), colinérgicos y neuropeptidos
- Inhibidor de la PKC (quelitrine)
- Antagonista receptores CB1
- Antagonista de neurokinina 3 (p.ej. talnetant)

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

Innovaciones en SNC (Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias)

- Mecanismos glutamatérgicos
- Mecanismos serotoninérgicos
- Modificadores del proceso de enfermedad
- Tratamientos basados en la cascada de amiloide
- Aproximaciones neurotróficas o anti-inflamatorias

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

Innovaciones en SNC (Trastornos del Movimiento y Epilepsia)

- Terapia génica del tallo cerebral (sistema dopaminérgico)
- Antagonistas de receptores A2A (p.ej. istradefilina)
- Estrategias glutamatérgicas
- Estrategias para disminuir estrés oxidativo y producción de radicales libres (p.ej. rasagilene)
- Disminución de la apoptosis (p.ej. Minociclina)
- Implantación de células genéticamente modificadas que producen tirosina hidroxilasa

- Antagonistas AMPA y NMDA
- Acción directa sobre complejo GABA-A

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

Innovaciones en SNC (Dolor)

- Antagonistas de receptores NMDA
- Cannabinoides
- Moduladores de canales de Ca⁺⁺
- Agonistas de receptores nicotínicos
- Agonistas de receptores opioides Mu y delta
- Terapia génica para el gen del Péptido Relacionado con Calcitonina (CGRP)

Source: Innovations in CNS

PFOL/2008

El Futuro - No es Parecido a Esto...



HENRY POOLE & CO.
15 BAYLIE ROAD, LONDON

Bespoke Tailoring

The tradition of the most Bespoke comes from
beginners giving the characteristics of choice.

This in tailoring terms means to design clothing
from a blank canvas, the client adding his own
technical choice of styling to those of the skilled
cutter.

The cutter will work in tandem with the client's
wishes, making alterations and trousseau make
adjusting the pattern at the various stages of
making thus making the perfect paper pattern.

PFOL02008

El Futuro - Es Más Parecido a Esto...



PFOL02008

Cuánto Ha Cambiado la Práctica de la Prescripción en Medicina?

*“Los doctores son hombres que
prescriben medicinas de las que conocen
poco, para curar enfermedades de las
que conocen menos y en seres humanos
de los que No conocen nada”*

– Voltaire (1694-1778)



PFOL02008