



"Una manera de hacer Europa"

Identificación del proyecto

Disección de los fundamentos de la eficacia superior de la clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia: desde pruebas moleculares hasta evidencias cerebrales (EXPTE. PI18/00094)

Descripción del proyecto

Antecedentes/objetivos: La clozapina es uno de los fármacos antipsicóticos más eficaces, siendo superior en el tratamiento de la esquizofrenia (SZ) resistente y en la reducción de conductas suicidas. Sin embargo, debido a su riesgo de inducir efectos secundarios severos (agranulocitosis, prolongación de QT), la clozapina no es la primera opción y solo se prescribe cuando otros fármacos fallan. El mecanismo de acción de la clozapina solo se conoce parcialmente. Su eficacia clínica y efectos secundarios se han atribuido a una interacción con múltiples dianas que determinan un patrón distinto de señalización celular (denominada polifarmacología). Acertar el mecanismo molecular que subyace a esta compleja interacción puede abrir caminos para comprender mejor la etiología de la SZ, para seleccionar mejores estrategias de tratamiento y para desarrollar medicamentos más seguros. Por tanto, el objetivo principal es descifrar los fundamentos del perfil polifarmacológico (PF) de la clozapina vinculado a sus eficacias clínicas. Por último, explotaremos esta información para avanzar en el conocimiento sobre la etiología de SZ, y sugerir nuevos candidatos moleculares con un perfil terapéutico mejorado y menos efectos adversos.

Metodología: En un primer paso, aproximaremos el perfil PF de clozapina a través de >200 receptores utilizando una instalación de detección de alto rendimiento. Las nuevas dianas detectadas dentro del perfil PF, así como la acción antipsicótica de la propia clozapina, se validarán en cerebros post-mortem. El mecanismo molecular que subyace a este perfil PF se explorará utilizando la última tecnología informática y algoritmos de simulación con una resolución atómica. Toda la información se integrará en un modelo global de acción de la clozapina dentro de la vía de la enfermedad de SZ que puede ayudar al médico a seleccionar mejores estrategias de tratamiento. Por último esta información se traducirá en el desarrollo de candidatos moleculares con un perfil terapéutico mejorado y menos efectos adversos.

Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

147.620,00

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"