

# INVESTIGACIÓ EN PSICOFARMACOLOGIA: RECERCA DE NOUS FÀRMACS

**Ana Adan & Gemma Prat**  
**Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. UB**

En el camp de la psicofarmacologia, una de les principals àrees de recerca comprèn el desenvolupament de noves substàncies per al tractament, diagnòstic, prevenció o rehabilitació d'un trastorn psicopatològic. Aquests processos són prolongats, costosos (inversió en temps i diners;) i ha de considerar diferents aspectes (científics, ètics, comercials, legals,...). Hom ha de saber que només una petita quantitat de noves substàncies sintetitzades arriben a ser comercialitzades i moltes d'elles han de ser retirades del mercat degut a l'existència d'efectes adversos. Així mateix, no tots els productes aprovats per al seu ús amb humans són útils.

De forma general, el procés de desenvolupament d'un nou fàrmac inclou tres nivells principal de recerca: la síntesi de la substància, els estudis preclínic i els estudis clínics.

## SÍNTESI DE NOVES SUBSTÀNCIES

Les principals estratègies per a dissenyar noves substàncies inclouen:

- El disseny molecular racional (d'acord amb l'estructura que ha de tenir per donar lloc a un l'efecte desitjat) i la seva síntesi posterior.
- La síntesi d'anàlegs d'una substància efectiva ja aprovada.
- Per *serendipity* (descobriments accidentals).

Un cop la substància és sintetitzada o extreta de fonts naturals, comença l'anomenada etapa preclínica.

## RECERCA PRECLÍNICA

En aquest nivell de recerca es realitzen diferents estudis en situació de laboratori (físics, químics, toxicològics i farmacològics) i és característic l'ús d'animals de laboratori per a realitzar els treballs.

En primer lloc, s'analitzen les propietats físico-químiques (estabilitat, solubilitat), es busquen mètodes eficaços per a realitzar-ne la producció a gran escala a fi de realitzar els anomenats estudis *in vitro* (efectes de la nova substància sobre sistemes enzimàtics i sobre cultius cel·lulars humans i animals).

A continuació, es realitzen els estudis de toxicitat aguda, subaguda i crònica. La toxicitat aguda implica establir el perfil de toxicitat sota una sola administració de la substància. Normalment es realitza l'administració de dosis logarítmicament creixents a diferents grups d'animals, de manera que es determina la dosi efectiva 50 (dosi que

genera l'efecte terapèutic desitjat en un 50% dels animals) i la dosi letal 50 (la que mata al 50% dels animals). El quocient (DL50/DE50) es coneix com a índex terapèutic. Una substància és considerada més segura quant més gran és el seu índex terapèutic.

En aquest cas, molts treballs utilitzen el que s'anomenen models animals (veure apartat següent), és a dir aquelles preparacions experimentals que modelen el trastorn o la patologia per la qual es pressuposa que la nova substància té un efecte terapèutic. Cal esmentar que en aquests estudis s'analitzen les possibles diferències farmacocinètiques, farmacodinàmiques i de resposta entre diverses espècies animals (ratolí, gats, gossos).

Un cop coneguda la toxicitat aguda es passa a l'estudi de la toxicitat subaguda (dies-setmanes) i crònica (6-12 mesos). Aquests treballs són més costosos que els de toxicitat aguda, ja que implica el manteniment dels animals durant un llarg període de temps, més quantitat de substància, més treball dels professionals i tècnics, fet pel qual a vegades, principalment els estudis de toxicitat crònica, s'escurcen o es limiten. Cal dir, però que aquest tipus d'estudis són de rellevància cabdal pels pacients i per la societat, ja que s'analitzen possibles efectes teratogènics, mutagènics, carcinogènics, entre d'altres.

## **RECERCA CLÍNICA: ESTUDIS AMB SUBJECTES HUMANS VIUS.**

Quan el nou producte s'ha estudiat a nivell preclínic, si s'obté una valoració satisfactòria, pot passar a ser avaluat en subjectes humans (són els anomenats assaigs clínics). Cal dir que l'autoritat sanitària nacional té la capacitat de vedar l'inici de qualsevol investigació en humans si considera que no existeixen prou garanties de seguretat. En el nostre país la investigació amb humans està legislada mitjançant la llei 25/1990 i el Real Decret 561/1993 i, l'autorització de l'estudi li correspon a *la Agencia Española del Medicamento*, qui avalua el treball a partir del protocol d'estudi, el compromís de l'investigador, la conformitat del centre i l'informe del comitè d'ètica d'investigació clínica del centre on s'ha de realitzar el treball.

La investigació clínica amb subjectes humans comprèn una sèrie d'etapes successives d'investigació, les anomenades fases (fase I, fase II, fase III i fase IV).

### **Fase I**

La investigació en la fase I representa la primera administració del fàrmac en subjectes humans, normalment voluntaris sans. No obstant, en el cas de malalties greus (càncer, Sida) en les que els tractaments farmacològics solen tenir grans efectes adversos, no es considera ètic sotmetre a individus sans als riscos inherents de tractaments agressius i tòxics, fet pel qual, en aquestes ocasions s'utilitzen subjectes que presenten la malaltia en aquesta fase.

Els objectius principals de la fase I són

- Identificar una dosi segura en humans per tal d'utilitzar-la en estudis posteriors.
- Descriure la toxicitat en humans i identificar-ne la toxicitat limitant
- Descriure la farmacocinètica de la nova substància en humans.

## **Fase II**

La investigació en la fase II correspon a la primera administració del fàrmac a subjectes humans que presenten una condició patològica. .

Els objectius principals de la fase II són:

- Avaluar l'activitat i la toxicitat del fàrmac en un nombre molt reduït de patologies o situacions clíniques.

Els estudis de la fase I i II, corresponen als anomenats assaigs clínics no controlats (oberts), en els quals el nou fàrmac no es compara amb cap altre tractament o substància. Es tracta d'estudis que permeten determinar diferents aspectes del nou fàrmac: la dosi segura; la dosi tòxica; els paràmetres farmacocinètics i la seva possible utilitat clínica.

En general, els estudis de fase I i fase II incorporen un grup reduït de subjectes (12-25) i tenen una duració curta (3 mesos – 1any).

## **Fase III**

La investigació en la fase III, comprèn els anomenats assaigs clínics comparatius (es compara la utilitat clínica del nou fàrmac amb altres productes de demostrada eficàcia o amb un placebo).

Els objectius principals de la fase III són:

- Establir l'eficàcia i la seguretat del nou fàrmac en subjectes humans que presenten una condició patològica.

Per a assolir aquest objectiu cal que es compari el nou fàrmac amb altres tractaments existents efectius per a tractar una patologia determinada (estàndard) i/o amb un placebo. Per tal que la comparació sigui vàlida cal un cert control experimental (estudis randomitzats i de doble o triple cec; veure annex per glossari de termes). Així mateix, aquests tipus d'estudi requereix una mostra àmplia (1000-3000 subjectes), de forma que es minimitzi el risc alfa (obtenir falsos positius; normalment del 5%) i el risc beta (obtenir falsos negatius; normalment del 10-20%). Aquest fet comporta que la majoria d'assaigs clínics en aquesta fase siguin multicèntrics.

Els resultats d'aquests estudis permeten l'aprovació del fàrmac i la seva introducció en el mercat, de forma que:

- Si el nou fàrmac presenta una eficàcia superior als fàrmacs estàndard o bé al placebo per al tractament del trastorn, es probable que sigui aprovat per a tractar la patologia estudiada (indicació terapèutica).
- Si el nou fàrmac ha mostrat una eficàcia inferior als fàrmacs estàndard o bé al placebo per al tractament del trastorn, no serà aprovat i, per tant se de valorar si

el nou fàrmac té alguna possibilitat en alguna altra condició patològica (tornar a estudis de fase II).

- Si el nou fàrmac ha mostrat una eficàcia similar als fàrmacs estàndard o bé al placebo per al tractament del trastorn, molt probablement serà aprovat per a tractar la patologia estudiada (indicació terapèutica).

#### **Fase IV**

La investigació en la fase IV, es realitza un cop el fàrmac és comercialitzat.

Els objectius principals d'aquesta fase són:

- Avaluar noves indicacions terapèutiques i noves aplicacions clíniques.
- Establir la seguretat del fàrmac en condicions clíniques habituals.
- Establir l'efectivitat i la seguretat del fàrmac en poblacions especials (gent gran, nens, pacients amb alteracions renals o hepàtiques).

La majoria de fàrmacs introduïts en el mercat continuen essent estudiats en assaigs clínics d'aquesta fase, i que són realment aquests treballs els que proporcionen informació valuosa sobre l'efectivitat i la seguretat del fàrmac a llarg termini (estudis de farmacovigilància).

## **MODELS ANIMALS**

Dins del camp de la recerca bàsica, la majoria d'estudis científics sobre les bases neurobiològiques de la majoria dels trastorns psicopatològics, i sobre el potencial terapèutic de noves substàncies per a tractar les distintes psicopatologies, s'han realitzat majoritàriament en animals de laboratori, utilitzant com a principal eina de treball el que s'anomenen models animals. No obstant, hem de dir que les conclusions obtingudes en aquests treballs, les quals es generalitzen als subjectes humans, a vegades, no són del tot adequades, degut, principalment, a un mal ús dels models animals.

### **QUÈ ÉS UN MODEL ANIMAL?**

P. Willner, en la dècada dels anys 80 va definir 'model animal' com a una preparació experimental simplificada per estudiar un fenomen més ampli i complex. Sota aquesta premissa, un model animal, no és mai una rèplica exacta del fenomen que pretén modelar, és només una eina, la qual ens pot ajudar a esbrinar la patologia que modelen. Cal remarcar la importància de considerar un model animal com a una eina, per tant, és un element neutre en valor absolut, és a dir, els resultats obtinguts amb un determinat model animal no són mai ni bons ni dolents per si mateixos, sinó que són les conclusions que els investigadors treuen, les que poden ser adequades o no, és a dir, és l'ús que es fa del model el qual pot ser erroni. Per exemplificar aquesta afirmació, podríem dir que un martell (eina) pot servir tant per penjar un quadre (resultat bo) com per trencar el cap a algú (resultat dolent).

## PER QUÈ S'UTILITZEN MODELS ANIMALS?

La utilització d'un model animal obeeix a l'existència de determinades limitacions per a estudiar un determinat fenomen en humans. Aquestes limitacions o condicionants inclouen aspectes **ètics, tècnics, econòmics i conceptuals**, els quals impossibiliten l'estudi directe en humans.

Els condicionants **ètics** són obvis, ja que és acceptat que determinades manipulacions experimentals no poden ser realitzades en subjectes humans, com per exemple, fer addicte a un subjecte sa, realitzar una lesió d'una determinada àrea del cervell o bé modificar la dotació genètica, per tal de veure quina rellevància tenen aquestes manipulacions en un trastorn determinat.

Els condicionants **tècnics** també poden ser evidents, ja que per exemple, fins fa ben poc, l'estudi del funcionament neural en subjectes humans era inabastable. En l'actualitat el desenvolupat de les tècniques de neuroimatge permeten la visualització de l'activitat cerebral en humans, no obstant, les tècniques disponibles per animals de laboratori proporcionen mesures molt més precises i específiques, al mateix temps que són més barates.

Els condicionants **econòmics** potser no són tant evidents, però és una qüestió de costos per subjecte d'estudi i, en aquest cas, els estudis amb animals sempre són molt més barats que els realitzats amb humans. Una rata de laboratori té un baix preu, i no se li ha de pagar per entrar a formar part de l'estudi.

Els condicionants **conceptuals** són les més difícils d'entendre, però són els principals en el camp dels trastorns psicopatològics. De fet, el nostre coneixement sobre els trastorns psicopatològics és molt petit i, no sabem exactament ben bé ni com es generen (existeixen múltiples teories etiopatogèniques per a cada trastorn mental), ni com es mostren (existeix una gran heterogeneïtat amb els signes i símptomes de cada trastorn) ni com evolucionen (el curs dels diferents trastorn sol ser variable i poc previsible) i, molt menys com remetiexen.

## QUINS SÓN ELS CRITERIS GENERALS EN ELS QUE S'HAN DE FONAMENTAR ELS MODELS ANIMALS?

Tot model animal ha de seguir els següents criteris generals, han de ser **simples**, és a dir no poden ser tant complexes com la realitat que pretenen estudiar, sinó no ens servirien, ja podríem estudiar la mateixa realitat. Han de ser **operatius**, és a dir pràctics, no poden ser difícils de portar a terme, han de ser assequibles econòmicament tant a nivell de costos d'estudi com en nombre d'animals emprats, doncs no hem d'oblidar que tot model animal també ha de seguir uns criteris **ètics**, ja que tot animal és un ésser viu, i, per tant, les manipulacions experimentals no han de comportar un sofriment excessiu ni abusiu. En aquest últim sentit, la investigació animal igual que la que es fa amb subjectes humans es troba legislada, mitjançant el Real Decret 223/1988 a l'estat espanyol i la llei 5/1995 i el Decret 214/1997 de la Generalitat de Catalunya que regulen la utilització d'animals per experimentació i altres finalitats científiques. Així, també existeix una autoritat que decideix si es poden realitzar determinats estudis, que en aquest cas a Catalunya és la Comissió d'Experimentació Animal, la qual examina els

informes aportats pels Comitès Ètics d'Experimentació Animal que han de tenir tots els centres que utilitzen animals de laboratori.

## **CÓM VALOREM SÍ UN MODEL ANIMAL ÉS ADEQUAT PER A L'ESTUDI D'UN DETERMINAT FENÒMEN?**

En un principi la valoració de l'adequació d'un model animal és una qüestió de validesa. Per ser estrictament puristes, la validesa d'un model animal d'un determinat trastorn psicopatològic hauria d'abordar-se en els següents aspectes del trastorn:

**Etiologia:** Els mateixos factors que indueixen el trastorn en humans haurien d'induir el trastorn amb animals.

**Signes i símptomes:** Els animals haurien de mostrar els mateixos signes i símptomes, bé analogies (conductes homologues i alteracions en diferents proves) del trastorn en humans.

**Bases psicobiològiques:** Els animals haurien de mostrar les mateixes bases psicobiològiques o bases neurobiològiques homòlogues que les que presenten els subjectes humans que tenen la condició patològica.

**Tractament:** Els tractaments que remeten els signes i símptomes o el trastorn en humans haurien de ser igual d'eficaços en els models animals.

L'adequació del model animal quant als punts descrits anteriorment és totalment utòpica. Per això, P. Willner en la dècada dels anys 80 va proposar avaluar els models animals d'acord amb 3 tipus de validesa

- **La validesa aparent o d'aspecte:** El trastorn psicopatològic humà i el model animal han de presentar similituds fenomenològiques. Aspectes formals.
- **La validesa predictiva:** Qualsevol fenomen que modifiqui el trastorn en l'home, haurà de provocar efectes similars en el model animal. Aspectes funcionals.
- **La validesa de constructe:** El desenvolupament d'un model animal ha de basar-se en fonaments teòrics sòlids.

A l'actualitat, determinats autors emfatitzen la necessitat d'afegir dos nous tipus de validesa, l'anomenada **validesa convergent i la discriminativa** per a avaluar els models animals. Aquests nous tipus de validesa fan referència a la comparació d'un model determinat amb d'altres que modelen el mateix trastorn psicopatològic. D'aquesta forma, la validesa convergent es defineix com el grau pel qual un model correlaciona amb d'altres en l'intent de mesurar el mateix trastorn. D'altra banda, la validesa discriminativa es refereix al grau pel qual un model mesura aspectes d'un trastorn que són diferents dels altres aspectes del mateix trastorn valorats en d'altres models animals.

Així mateix, també s'ha suggerit la valoració de la **fiabilitat** del model, és a dir la consistència i l'estabilitat de les variables que mesura el model (tant dependents com independents).

## MODELS ANIMALS D'ESQUIZOFRÈNIA

L'esquizofrènia és un trastorn complex, emmarcat dins de la categoria general de trastorns psicòtics, que afecta a tots els aspectes funcionals de la vida humana. Els subjectes esquizofrènics presenten normalment una combinació de símptomes, classificant-se en diferents categories: simptomatologia positiva (al·lucinacions, il·lusions, deliris, desorganització del pensament), simptomatologia negativa (pèrdua de motivació, aplanament afectiu, alògia, aïllament social); simptomatologia cognitiva (dèficits d'atenció i en les funcions de memòria i executives); simptomatologia afectiva (ansietat, depressió). Molts esquizofrènics també presenten fenòmens catatònics (catalèpsia, estereotípies, ecopràxia), postures inusuals i manerismes. El curs i l'evolució de l'esquizofrènia és molt variable. Només una petita minoria dels pacients segueix un curs crònic deteriorant, malgrat molts dels símptomes s'agreixen en una gran majoria de pacients. D'altra banda existeixen una gran varietat de factors ambientals i genètics que s'han proposat com a possibles agents causals de l'esquizofrènia.

L'esquizofrènia, de forma similar a altres trastorns psicopatològics, ha estat estudiada de forma incompleta mitjançant els models animals. Aquest fet es degut a l'existència de diverses dificultats a l'hora de modelar l'esquizofrènia en animals. En primer lloc, es troba el fet de reproduir un trastorn cognitiu en animals menys desenvolupats cognitivament. En segon lloc, l'heterogeneïtat i la idiosincràsia de la simptomatologia clínica, fa difícil obtenir un model animal que tingui un elevat grau de validesa aparent. En tercer lloc, la variabilitat del curs del trastorn i en l'evolució, fet que afecta a la validesa tant aparent com predictiva de molts models animals d'esquizofrènia. En quart i últim lloc, l'existència de diferents factors causals (alteracions neuroquímiques, neuroanatòmiques, genètiques, del desenvolupament neurològic, etc.) fa que sigui impossible reproduir-les totes en un sol model animal, fet que dificulta la validesa de constructe dels models animals d'esquizofrènia.

No obstant, s'han desenvolupat un nombre limitat de models animals d'esquizofrènia en base a diferents teories etiològiques i com a forma de comprovar diferents hipòtesis i nous fàrmacs. Aquests models es consideren adequats en base a la seva validesa predictiva i de constructe, essent la validesa aparent la més difícil d'establir en els models animals d'esquizofrènia.

Històricament, aquests models animals s'han basat en l'administració de substàncies que generen efectes psicotitzants en subjectes humans sans, com són els psicoestimulants (amfetamina i metilfenidat), al·lucinògens (LSD) i fenciclidina (PCP). Més recentment, els investigadors s'han centrat en estudiar conductes específiques i homòlogues que es troben tant en animals com en pacients esquizofrènics, com és el cas dels dèficits sensorials (resposta de sobresalt; potencial evocat N50). En els últims anys, l'èmfasi s'ha centrat en l'alteració genètica (ratolins sense receptor NMDA), del desenvolupament neurològic (lesions neonatals del hipocamp ventral) i en l'estudi de diferents àrees cerebrals (escorça prefrontal, hipocamp), de cara a explorar diferents hipòtesis etiològiques.

En el nostre cas, analitzarem només un dels models animals d'esquizofrènia, el qual consisteix en l'administració de substàncies psicoestimulants a animals de laboratori. En la literatura existeixen diferents articles de revisió que es poden consultar sobre els models animals d'esquizofrènia.

### **Model animal d'esquizofrènia: administració de substàncies amb propietats psicoestimulants.**

Es tracta del model animal d'esquizofrènia més conegut i més emprat fins fa uns quants anys. El model consisteix en administrar: una dosi tòxica aguda (DsA) o múltiples dosis subtòxiques (DsM) o l'administració continuada (AC) de substàncies psicoestimulants (amfetamina, metilfenidat, cocaïna) a animals de laboratori (rates, gats i micos) i observar-ne les conseqüències tant a nivell conductual i neuroquímic (canvis en el funcionalisme de les sinapsis dopaminèrgiques del sistema nerviós central). Aquest model es basa en la capacitat que tenen aquestes substàncies de generar estats psicòtics en subjectes humans sans.

A grans trets, a nivell conductual, l'administració de substàncies psicoestimulants condueix a:

- Increment en la conducta locomotora (DsA, DsM)
- Aparició de conducta estereotipada (DsA, DsM)
- Disrupció de la inhibició del reflex palpebral (DsA, DsM)
- Increment en la resposta de sobresalt (DsA, DsM)
- Alteració de la resposta N40 (DsA, DsM; efecte homòleg al potencial evocat auditiu 50 en humans)
- Disminució de les conductes d'interacció social (DsM; valorat només en primats)
- Aparició de conducta fragmentada (DsM, AC)
- Aparició de la persistència conductual (DsM, AC; valorat només en gats i primats; intentar tombar un objecte que és inamovible)
- Aparició de conductes semblants a les al·lucinacions (DsM; AC; valorat només en gats i en micos; intentar agafar objectes o consumir reforçaments inexistents)
- Atàxia (DsM, AC; poc control de la postura corporal i del moviment)

Cal esmentar que algunes d'aquestes alteracions conductuals també s'observen en pacients esquizofrènics i, en alguns casos, es consideren homologues a la simptomatologia positiva (conductes pseudoal·lucinatòries) i negativa (aïllament social) de l'esquizofrènia. Així mateix, l'increment de la resposta de sobresalt, la disfunció de la resposta N40 i la inhibició del reflex palpebral, són alteracions que també es troben en els subjectes esquizofrènics. Cal dir, però, que la majoria d'estudis realitzats es basen principalment en l'avaluació de les alteracions de la conducta motora. Per aquest motiu, podríem dir que el model presenta un grau relatiu de validesa aparent, tot i que potencialment pot arribar a tenir un bon nivell d'aquest tipus de validesa.

Totes aquestes alteracions conductuals poden ser revertides per l'administració d'agents antipsicòtics, principalment els anomenats típics o clàssics (ex. clorpromacina, haloperidol, zuclopentixol), tot i que algunes d'elles, com és la inhibició del reflex palpebral i l'alteració de la resposta de sobresalt també són eliminades per



l'administració d'antipsicòtics atípics (ex. clozapina, quetiapina, risperidona). Per aquest fet, aquest model presenta un elevat nivell de validesa predictiva.

A nivell neuroquímic, l'administració de substàncies amb propietats psicoestimulants condueix a un increment en el funcionalisme de la neurotransmissió dopaminèrgica en diferents àrees cerebrals. Per tant, aquest model animal presenta un cert grau de validesa de constructe, en base a la hipòtesis que postula que l'aparició de la simptomatologia positiva de l'esquizofrènia es deu a una hiperfunció dopaminèrgica (principalment en àrees mesolímbiques). En aquest sentit, els pacients esquizofrènics presenten un excés en l'alliberació de dopamina en resposta a l'administració d'amfetamina. Així mateix, molts pacients esquizofrènics poden experimentar un agreujament de la seva simptomatologia mitjançant l'administració de dosis subtòxiques d'amfetamina o metilfenidat.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Adan, A. Prat, G. (2007). *Psicofarmacologia en esquemes*. Modul III. Col·lecció Salut. Barcelona: Publicacions I Edicions Universitat de Barcelona.
- De Hert, M, & Ellenbroek, B. (2000). *Animal models of schizophrenia*. Neuroscience Research Communications, 26, 279-288.
- Ellenbroek, B.A. & Cools, A.R. (2000). Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behavioral Pharmacology*, 11, 223-233.
- Gainetdinov, R.R., Mogn, A.R. & Caron, M.G. (2001). Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends in Neuroscience*, 24, 527-533.
- Geyer, M,A, & Markou, A. (2000). Animal models of psychiatric disorders. En: *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. Bloom, F.E. & Kupper, D,J, (Eds). New York: Raven Press.
- Kills, C.D. (2001). The changing roles and targes for animal models of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 845-855.
- Lipska, B.K. & Weinberger, D.R. (2000). To model a psychiatric disorder in animals. Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*, 23, 223-239.
- Marcotte, E,R, & Pearson, D.M. & Srivastava, L.K. (2001). Animal models of schizophrenia: a critical review. *Journal of Psychiatry Neurosciences*, 26, 395-410.
- Willner P (1991). *Behavioural models in psychopharmacology. Theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press.

## **PÀGINES WEB:**

<http://clinicaltrials.gov/>