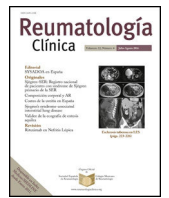




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

Inhibidores selectivos de fosfodiesterasas, una nueva opción terapéutica en inflamación y autoinmunidad



Selective Phosphodiesterase Inhibitors: A New Therapeutic Option in Inflammation and Autoimmunity

Diana Hernández-Flórez^{a,b} y Lara Valor^{a,b,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

La eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y autoinmunes sistémicas es indiscutible, pero con frecuencia su contribución al tratamiento se ve comprometida con la aparición de eventos adversos y ausencia o pérdida de eficacia. Además, puede haber una inadecuada adherencia del paciente, por su vía de administración parenteral. Por estos motivos es importante disponer de opciones terapéuticas eficaces y seguras que amplíen el arsenal terapéutico disponible y faciliten la adherencia del paciente^{1,2}. El diseño y la aplicación terapéutica de moléculas dirigidas contra enzimas fosfodiesterasas (*phosphodiesterase* [PDE]) para enfermedades inflamatorias y autoinmunes es muy prometedor. Este editorial resume el origen y el mecanismo de acción de los inhibidores de PDE de tipo 4 (PDE4), especialmente del apremilast, con motivo de su reciente comercialización en España.

El potencial antiinflamatorio de los inhibidores de las enzimas PDE se conoce desde principios de los años setenta del siglo pasado, y el uso de moléculas selectivas dirigidas contra la PDE4 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes se ha demostrado en los últimos años^{3,4}. Después del fármaco inhibidor no selectivo de PDE4 de primera generación —rolipram—, cuyo desarrollo clínico tuvo que ser interrumpido debido a efectos adversos (principalmente náuseas y vómitos)⁵, se desarrolló otro inhibidor selectivo de PDE4, el roflumilast (Daxas[®], Takeda). Este fármaco fue autorizado en 2011 para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave asociada a bronquitis crónica en adultos y se está ensayando en pacientes con asma bronquial grave^{6,7}. Otros inhibidores, como el cilomilast (Ariflo[®], GlaxoSmithKline), están siendo evaluados también para el tratamiento de la EPOC⁸. Fármacos como el CHF6001 (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) y el GSK256066 se encuentran en ensayos fase II para el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica, respectivamente^{9,10}. Otros ensayos clínicos de fase II están evaluando inhibidores de la

PDE4, como el ibudilast (MediciNova) en asma bronquial, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, dependencia a las metanfetaminas y migraña crónica¹¹ (www.clinicaltrials.gov). Fármacos como el NCS-613, el ASP3258 y el etazolato han demostrado ser eficaces en modelos animales como antiinflamatorios en procesos pulmonares, y actualmente se estudia su acción antidepressiva¹²⁻¹⁴.

Los mecanismos de señalización intracelular modulan la síntesis y producción de señales y factores pro y antiinflamatorios, los cuales ejercen sus efectos a nivel local y/o sistémico. Estos mecanismos de señalización se desencadenan a partir de la unión de un ligando específico a receptores de la superficie celular. Estos receptores son activados en presencia de estímulos extracelulares como lipopolisacáridos, leucotrienos, ácidos nucleicos, prostaglandinas, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas, los cuales desencadenan una respuesta a manera de cascada dentro de la célula¹⁵. La activación de receptores transmembrana de 7 dominios (GPCR) o receptores acoplados a proteínas G (PG) inducen un cambio conformacional de su estructura y posterior activación de la PG¹⁶. La PG es una enzima heterotrimérica, y en su proceso de activación se escinde y activa enzimas como la adenilato y/o guanilato ciclasa (fig. 1). Estas enzimas a su vez convierten el adenosín trifosfato (ATP) en AMPc. El incremento en la concentración de AMPc favorece la activación de enzimas como la proteína quinasa A (PKA) y quinasa G (PKG)¹⁷. Estos mecanismos de señalización son fundamentales para la traducción de estímulos extracelulares en señales de maduración y diferenciación celular y producción de citocinas.

Las PDE son una familia de enzimas que catalizan la inactivación de los nucleótidos cíclicos adenosín monofosfato (AMPc) y guanósín monofosfato (GMPc) en 5'-AMP y 5'-GMP, respectivamente, por lo cual las PDE controlan la concentración de estos nucleótidos y la actividad que ejercen sobre las cascadas de señalización intracelular¹⁸.

La fosforilación de las PDE favorece:

1. La transcripción de *cAMP response element-binding protein* (CREB) y del factor activador-1 (ATF-1), los cuales inducen la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lvalor.hugum@salud.madrid.org (L. Valor).

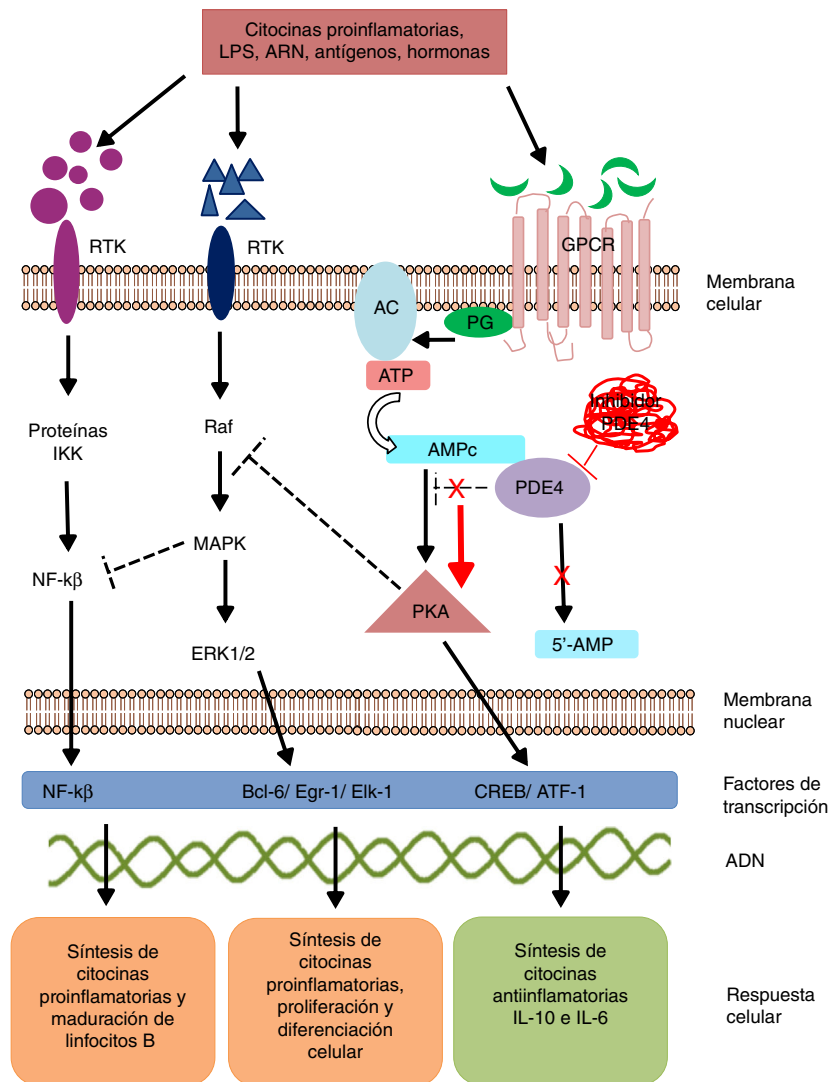


Figura 1. Mecanismo de acción de PDE4 y efecto de su inhibición.

AC: adenilato ciclasa; 5'-AMP: 5'-adenylic acid; ATF: activating transcription factor 1; ATP: adenosín trifosfato; Bcl-6: B-cell lymphoma protein 6; c-AMP: cyclic adenosine monophosphate; CREB: cAMP responsive element; Egr-1: early growth response protein 1; Elk-1: E-26-like protein 1; ERK: extracellular signal-regulated kinase; GPCR: G protein-coupled receptors; IKK: inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta; MAPK: mitogen-activated protein kinases; NFκB: nuclear factor KB; PDE4: phosphodiesterase type 4; PG: G protein; PKA: protein kinase A; Raf: rapidly accelerated fibrosarcoma protein kinases; RTK: receptor tyrosine kinases.

síntesis de citocinas antiinflamatorias y regulan la expresión de genes relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular¹⁹.

- II. La inhibición indirecta del factor de transcripción nuclear kappa β (NF-κβ) mediante el bloqueo de enzimas tirosín quinasa como las *mitogen activated protein kinase* (MAPK)²⁰. El NF-κβ es un complejo proteico indispensable en la activación de la inmunidad innata y adquirida, respuesta al estrés celular, inflamación y maduración de linfocitos B²¹.

La señalización intracelular por medio de la PKA regula procesos de maduración celular y favorece la síntesis de señales antiinflamatorias que inhiben la producción de mediadores inflamatorios. Las bajas concentraciones de AMPc favorecen la inflamación por incremento de IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, *chemokine C-X-C motif ligand 9* (CXCL9) y CXCL10, y cuando esa concentración aumenta, se induce una respuesta antiinflamatoria de citocinas antiinflamatorias por producción de IL-6 e IL-10²².

En los mamíferos se han descrito 11 familias de PDE (PDE1-11) que codifican hasta 100 isoformas diferentes. Estas enzimas

se clasifican de acuerdo a sus propiedades bioquímicas, estructura molecular, respuesta a estímulos específicos y/o afinidad por los nucleótidos cíclicos. Por ejemplo, algunas de estas proteínas, como las PDE5, PDE6 y PDE9, hidrolizan de forma selectiva el GMPc, y otras, como las PDE4, PDE7 y PDE8, el AMPc. Las enzimas PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 y PDE11 pueden hidrolizar ambos nucleótidos cíclicos²³. Las PDE se localizan en cerebro, bronquios, tracto gastrointestinal, bazo, pulmón, corazón, riñón y testículos, así como en células endoteliales, queratinocitos, membrana sinovial, neuronas, linfocitos T y B, monocitos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos²⁴. La PDE4 tiene 4 isoformas (PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D), las cuales se expresan en la mayoría de los leucocitos. Las isoformas PDE4A y B tienen un papel relevante en la inflamación debido a que se expresan principalmente en linfocitos T y B, monocitos y neutrófilos²⁵⁻²⁷. Estas regulan múltiples procesos fisiológicos relacionados con la respuesta inmunológica y la inflamación. La inhibición selectiva de la PDE4 impide la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos, favoreciendo el incremento en la concentración de AMPc intracelular y la activación de vías de señalización para la síntesis de CREB y ATF-1.

El apremilast (Otezla[®], Celgene Corporation, Summit, Nueva Jersey, EE.UU.), una pequeña molécula sintética de administración oral, es el primer fármaco de esta clase aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para el tratamiento de la artritis psoriásica (marzo de 2014) y para la psoriasis cutánea en pacientes adultos (septiembre de 2014). En Europa ha sido aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) en enero de 2015 y ha sido comercializado en España en febrero de 2016. La dosificación indicada en ficha técnica es de 30 mg 2 veces al día utilizando un programa inicial de escalada de dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales; ha demostrado ser eficaz y tener un buen perfil de seguridad en pacientes con artritis psoriásica y psoriasis²⁸⁻³⁰.

Tras la administración de apremilast se alcanza el pico plasmático de concentración entre 2-6 h, con una biodisponibilidad del 73%, tiene una vida media de 8,2 h y un catabolismo metabólico por múltiples vías, incluyendo la vía del citocromo P450 (CYP); solo el 3% de la dosis se excreta sin cambios en la orina³¹. La biodisponibilidad se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP (como por ejemplo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan), pudiendo dar lugar a una respuesta clínica reducida. No se han descrito interacciones farmacocinéticas significativas con inhibidores de CYP, como anticonceptivos orales, ketoconazol o metotrexato^{32,33}.

Las enzimas PDE se expresan ampliamente en el sistema nervioso central, haciéndolas particularmente atractivas para el diseño de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos; esto explicaría que náuseas, vómitos y cefalea sean efectos adversos comunes del uso de apremilast. También se ha descrito la posible aparición de dispepsia, diarrea, gastroenteritis, infecciones del tracto respiratorio superior y fatiga³. No se han comunicado infecciones oportunistas, reactivación de tuberculosis, neoplasias, desmielinización o síndrome *lupus-like*; de igual forma, las alteraciones en los parámetros de laboratorio (hemoglobina, recuento leucocitario y función hepática), en la presión arterial o en el electrocardiograma han sido anodinas hasta la fecha.

Actualmente apremilast se encuentra en fase de ensayo clínico para su aprobación en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas, incluyendo espondilitis anquilosante, enfermedad de Alzheimer, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedad de Behçet.

¿En que podría beneficiarnos disponer de una nueva diana terapéutica con un mecanismo de acción completamente diferente? A pesar del desarrollo y de la comercialización más recientes de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la subunidad proteica p40 compartida por IL-12 e IL-23 (ustekinumab) e IL-17A (secukinumab), las opciones terapéuticas estaban reducidas hasta la fecha a fármacos modificadores de la enfermedad y anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral. La modulación de otras dianas terapéuticas ofrece la disponibilidad de otras opciones de tratamiento para nuestros pacientes con artritis psoriásica y psoriasis, ya que aproximadamente un 30% de los pacientes no responden o responden de forma inadecuada a las actuales opciones terapéuticas. Apremilast ha demostrado ser eficaz en los pacientes refractarios a los tratamientos convencionales, incluidos los anticuerpos monoclonales, siendo una de sus ventajas más importantes la administración oral, lo que facilitaría la adherencia del paciente al tratamiento. En este sentido, y por los resultados obtenidos en los últimos años con otros fármacos inhibidores de proteínas asociadas a las vías de señalización intracelular, como las *Janus protein tyrosine kinases* (JAK cinasas), los fármacos orales podrían representar una opción eficaz y segura en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas, reduciendo los costes asociados a su administración.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

DHF: ninguno que declarar. LV: Abbvie, Roche Farma, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, UCB, MSD y GSK.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a los Dres. Francisco Javier López Longo, Juan Carlos Nieto (Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) y Gustavo Centeno Soto (Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid) por la lectura crítica y las correcciones realizadas a este manuscrito.

Bibliografía

- Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:871–81.
- Van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2002–10.
- Kumar N, Goldminz AM, Kim N, Gottlieb AB. Phosphodiesterase 4-targeted treatments for autoimmune diseases. *BMC Med*. 2013;11:96.
- Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:194–203.
- O'Donnell JM, Zhang HT. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:158–63.
- Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: An update. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:87–100.
- Chervinsky P, Meltzer EO, Busse W, Ohta K, Bardin P, Bredenkroger D, et al. Roflumilast for asthma: Safety findings from a pooled analysis of ten clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:22.
- Parikh N, Chakraborti AK. Phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors in the treatment of COPD: Promising drug candidates and future directions. *Curr Med Chem*. 2016;23:129–41.
- Moretto N, Caruso P, Bosco R, Marchini G, Pastore F, Armani E, et al. CHF6001 I: A novel highly potent and selective phosphodiesterase 4 inhibitor with robust anti-inflammatory activity and suitable for topical pulmonary administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352:559–67.
- Mulhall A, Droegge C, Ernst N, Panos R, Zafar M. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24:1597–611.
- Cho Y, Crichlow GV, Vermeire JJ, Leng L, Du X, Hodsdon ME, et al. Allosteric inhibition of macrophage migration inhibitory factor revealed by ibudilast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:11313–8.
- Yougbare I, Morin C, Senouvo FY, Sirois C, Albadine R, Lugnier C, et al. NCS 613, a potent and specific PDE4 inhibitor, displays anti-inflammatory effects on human lung tissues. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301:L441–50.
- Kobayashi M, Kubo S, Shiraki K, Iwata M, Hirano Y, Ohtsu Y, et al. Therapeutic potential of ASP3258, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, on chronic eosinophilic airway inflammation. *Pharmacology*. 2012;90:223–32.
- Jindal A, Mahesh R, Bhatt S. Etazolate, a phosphodiesterase-4 enzyme inhibitor produces antidepressant-like effects by blocking the behavioral, biochemical, neurobiological deficits and histological abnormalities in hippocampus region caused by olfactory bulbectomy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232:623–37.
- Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26:2016–29.
- New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. *J Mol Signal*. 2007;2:2.

17. Eskandari N, Mirmosayyeb O, Bordbari G, Bastan R, Yousefi Z, Andalib A. A short review on structure and role of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate-specific phosphodiesterase 4 as a treatment tool. *J Res Pharm Pract.* 2015;4: 175–81.
18. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: A novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:271–8.
19. Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS. The role of the transcription factor CREB in immune function. *J Immunol.* 2010;185:6413–9.
20. Korhonen R, Moilanen E. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 as an inflammatory factor and drug target. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114:24–36.
21. Danova K, Klapetkova A, Kayserova J, Sediva A, Spisek R, Jelinkova LP. NF-kappaB, p38 MAPK, ERK1/2, mTOR, STAT3 and increased glycolysis regulate stability of paricalcitol/dexamethasone-generated tolerogenic dendritic cells in the inflammatory environment. *Oncotarget.* 2015;6:14123–38.
22. Pieretti S, Dominici L, di Giannuario A, Cesari N, dal Piaz V. Local anti-inflammatory effect and behavioral studies on new PDE4 inhibitors. *Life Sci.* 2006;79:791–800.
23. Ahmad F, Murata T, Shimizu K, Degerman E, Maurice D, Manganiello V. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Important signaling modulators and therapeutic targets. *Oral Dis.* 2015;21:12.
24. Banner KH, Press NJ. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol.* 2009;157:892–906.
25. Manning CD, Burman-Christensen SB, Christensen-Cieslinski LB, Cieslinski-Essayan DM, Essayan-Grous M, Grous-Torphy TJ, et al. Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. *Br J Pharmacol.* 1999;128:1393–8.
26. Card GL, England BP, Suzuki Y, Fong D, Powell B, Lee B, et al. Structural basis for the activity of drugs that inhibit phosphodiesterases. *Structure.* 2004;12:2233–47.
27. Barber R, Baillie GS, Bergmann R, Shepherd MC, Sepper R, Houslay MD, et al. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:L332–43.
28. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol.* 2010;159: 842–55.
29. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: A phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1065–73.
30. Haber SL, Hamilton S, Bank M, Leong SY, Pierce E. Apremilast: A novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2016;50:282–90.
31. Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, Cedzik D, Capone L, Fong KL, et al. Disposition, metabolism and mass balance of ¹⁴Capremilast following oral administration. *Xenobiotica.* 2011;41:1063–75.
32. Liu Y, Zhou S, Wan Y, Wu A, Palmisano M. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:1050–7.
33. Liu Y, Zhou S, Nissel J, Wu A, Lau H, Palmisano M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014; 3:456–65.