# Farmacología y Farmacoterapia I

## Grado en Farmacia - UAH

## Tema 27 (curso 2021-2022)

# Mediadores celulares.

Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)

## Células del Sistema Inmunitario

| TIPO CELULAR | FUNCIÓN |
|---|---|
| **Inmunidad innata** | |
| Macrófago | Célula residente en los tejidos derivada de monocito<br>Fagocita desechos celulares y materias extrañas<br>Implicado en la inflamación crónica<br>Célula presentadora de antígeno (*APC*) |
| Célula dendrítica | Transporta y presenta antígeno a células T en los nódulos linfáticos<br>Célula presentadora de antígeno (*APC*) |
| Neutrófilo | Fagocita y mata patógenos invasores, especialmente bacterias |
| Eosinófilo | Defiende frente a parásitos multicelulares |
| Basófilo/Mastocito | Libera histamina, leucotrienos y otros mediadores tras la exposición al antígeno |
| **Inmunidad adaptativa** | |
| Célula T citotóxica ($T_C$) | Efectora de la inmunidad celular adaptativa |
| Célula T *helper* ($T_H$) | Controla las respuestas inmunitarias adaptativas |
| Célula B | Sintetiza y secreta anticuerpo<br>Célula presentadora de antígeno (*APC*) |

## Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria

| RESPUESTA | MEDIADORES |
|---|---|
| Vasodilatación | **Histamina**<br>**Prostaglandinas** (PG) $PGI_2$, $PGE_1$, $PGE_2$, $PGD_2$<br>Óxido nítrico (NO) |
| Permeabilidad vascular aumentada | Aminas vasoactivas (**histamina** y **serotonina**)<br>C3a, C5a (componentes del complemento)<br>**Bradicinina**<br>**Leucotrienos** (LT), especialmente $LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$<br>Factor activador plaquetar (PAF)<br>Sustancia P<br>Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) |
| Quimiotaxis y activación leucocitaria | C5a<br>$LTB_4$, **lipoxinas** (LX) $LXA_4$, $LXB_4$<br>Productos bacterianos |
| Daño tisular | Productos lisosomales de neutrófilos y macrófagos<br>Radicales de oxígeno<br>NO |
| Fiebre | **Interleucina-1 (IL-1)**, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)<br>$LTB_4$, $LXA_4$, $LXB_4$ |
| Dolor | $PGE_2$, $PGI_2$<br>Bradicinina<br>CGRP |

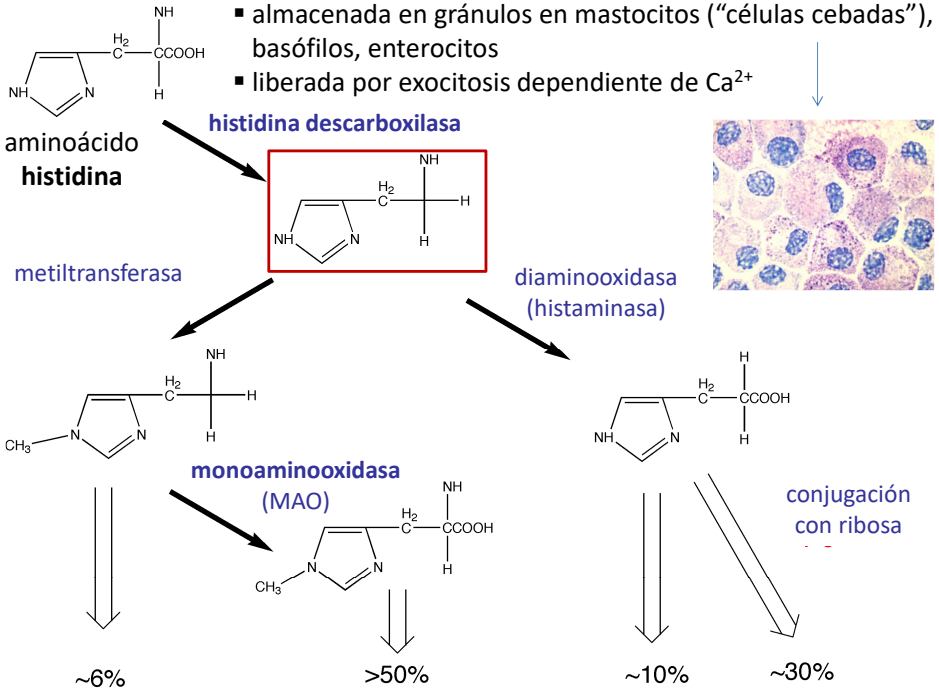
## Signos clásicos de la inflamación

- *rubor* (enrojecimiento)
- *calor*
- *tumefacción* (hinchazón)
- *dolor*
- *functio laesa* (pérdida de función)

**Daño tisular** → liberación de mediadores inflamatorios:
- dilatación arteriolas y vénulas poscapilares → incremento flujo sanguíneo → enrojecimiento y calor
- contracción de células endoteliales vasculares → incremento permeabilidad capilar y formación exudado (fluido extracelular con alto contenido proteico)

**Exudado** → manifestaciones clínicas de hinchazón y dolor por el aumento de presión en el tejido.

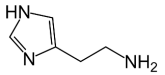
# Síntesis y metabolismo de la histamina




- almacenada en gránulos en mastocitos ("células cebadas"), basófilos, enterocitos
- liberada por exocitosis dependiente de $Ca^{2+}$



# Subtipos de Receptores de Histamina



| SUBTIPO DE RECEPTOR | MECANISMO DE SEÑALIZACIÓN POSRECEPTOR | DISTRIBUCIÓN TISULAR |
|---|---|---|
| $H_1$ | $G_{q/11} \rightarrow \Uparrow IP_3$, DAG y $Ca^{2+}$ i.c., NF-κB activado | Músculo liso, endotelio vascular, cerebro (autoreceptor) |
| $H_2$ | $G_s \rightarrow \Uparrow$ AMPc | Células parietales gástricas, músculo cardiaco, mastocitos, cerebro |
| $H_3$ | $G_{i/o} \rightarrow \Downarrow$ AMPc | SNC y algunos nervios periféricos |
| $H_4$ | $G_{i/o} \rightarrow \Downarrow$ AMPc, $\Uparrow Ca^{2+}$ i.c. | Células hematopoyéticas, mucosa gástrica |

G, proteína G; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; $IP_3$, inositol trisfosfato; DAG, diacilglicerol; NF- κB, factor nuclear kappa B; SNC, sistema nervioso central.

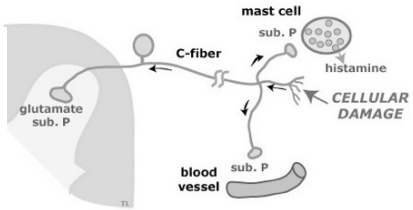
# Efectos de la Histamina

- Disminución de la resistencia vascular periférica (mediada por $H_1$ y $H_2$): enrojecimiento, dolor de cabeza.
- Aumento de la permeabilidad vascular, especialmente postcapilar ($H_1$): edema local
- Estimulación de terminales nerviosas: dolor
- Taquicardia: directa ($H_2$) y refleja
- Aumento de la secreción ácida gástrica ($H_2$) y la motilidad gastrointestinal ($H_1$)

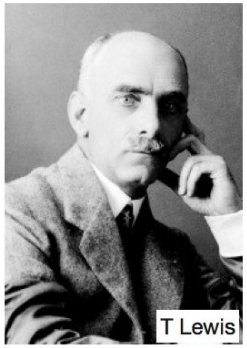
# La respuesta vascular triple de Lewis

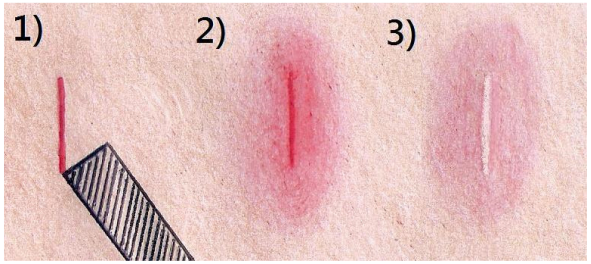
1) enrojecimiento inmediato, por vasodilatación

2) enrojecimiento, dependiente de inervación ("reflejo axónico")




3) tumefacción (hinchazón) tardía y palidez )




→ refleja el exudado desde los capilares hacia los tejidos = base del **edema inflamatorio**.

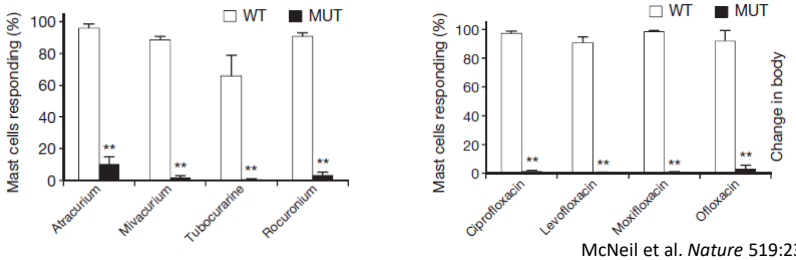
El componente clave en 1) y 3) es la **histamina**.

## Liberación de histamina de mastocitos por "secretagogos básicos"

✓ aunque se activan clásicamente por anticuerpos IgE, una propiedad única de los mastocitos es su **responsividad independiente de anticuerpo IgE** a un conjunto de sustancias catiónicas, entre las que se encuentran:

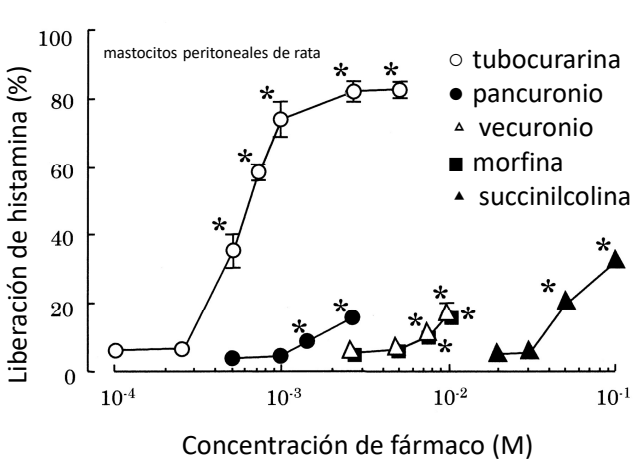
- el conocido como **compuesto 48/80** y variantes cicladas que contienen un anillo de tetrahidroisoquinolina,
- péptidos inflamatorios, e.g. **mastoparan**, del veneno de avispa,
- fármacos peptídicos, e.g. el antagonista de bradicinina **icatibant** administrado por vía i.v. en dosis elevadas (*injection site reaction*), el antibiótico **vancomicina** (*síndrome del hombre [cuello] rojo* – factor de riesgo = velocidad de infusión),
- fármacos de bajo peso molecular asociados con reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides tras su administración i.v., como bloqueantes neuromusculares no-esteroideos (**tubocurarina**, **atracurio**, etc), antibióticos fluoroquinolónicos (e.g. **ciprofloxacino**), opioides (**morfina**, **codeína**), etc.

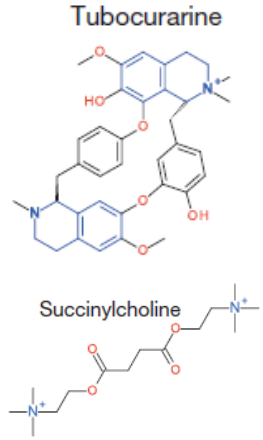
✓ proceso dependiente del receptor acoplado a proteínas G conocido como **MRGPRX2**.




McNeil et al. *Nature* 519:237-41 (**2015**)

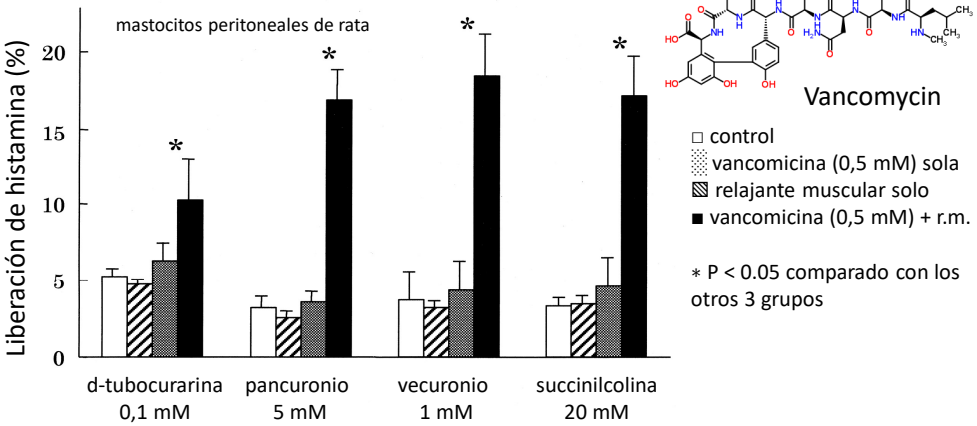
## Liberación de histamina de mastocitos por "secretagogos básicos"

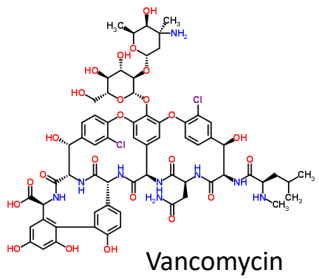



Shuto H, Sueyasu M, Otsuki S, Hara T, Tsuruta Y, Kataoka Y, Oishi R.
Potentiation of vancomycin-induced histamine release by muscle relaxants and morphine in rats.
*Antimicrob Agents Chemother*. 43(12):2881-4 (**1999**)

## Potenciacion de la liberación de histamina por relajantes musculares



Vancomycin

□ control
▨ vancomicina (0,5 mM) sola
▧ relajante muscular solo
■ vancomicina (0,5 mM) + r.m.

∗ P < 0.05 comparado con los otros 3 grupos

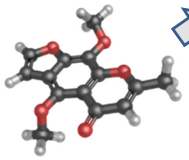
Shuto H, Sueyasu M, Otsuki S, Hara T, Tsuruta Y, Kataoka Y, Oishi R.
Potentiation of vancomycin-induced histamine release by muscle relaxants and morphine in rats.
*Antimicrob Agents Chemother*. 43(12):2881-4 (**1999**)

## Estrategias en la Farmacología de la Histamina

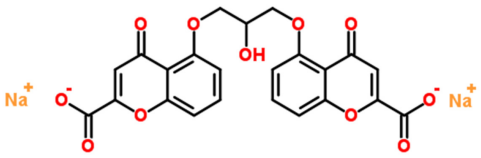
| ESTRATEGIA | EJEMPLO DE AGENTE FARMACOLÓGICO | EJEMPLO DE ENFERMEDAD TRATADA |
|---|---|---|
| Administrar antagonistas (o agonistas inversos) del receptor $H_1$ | Difenhidramina<br>Loratadina, ebastina<br>Fexofenadina | Alergias (rinitis, dermatitis, conjuntivitis); urticaria; resfriado común |
| Prevenir la desgranulación de los mastocitos | Cromoglicato sódico | Asma alérgico (uso profiláctico) |
| Administrar antagonistas fisiológicos para contrarrestar los efectos patológicos de la histamina | Adrenalina 1‰ s.c. | Anafilaxia |

# Estabilizadores de la membrana del mastocito

*Ammi visnaga*

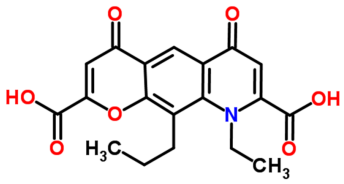


Khelina
("cromona")



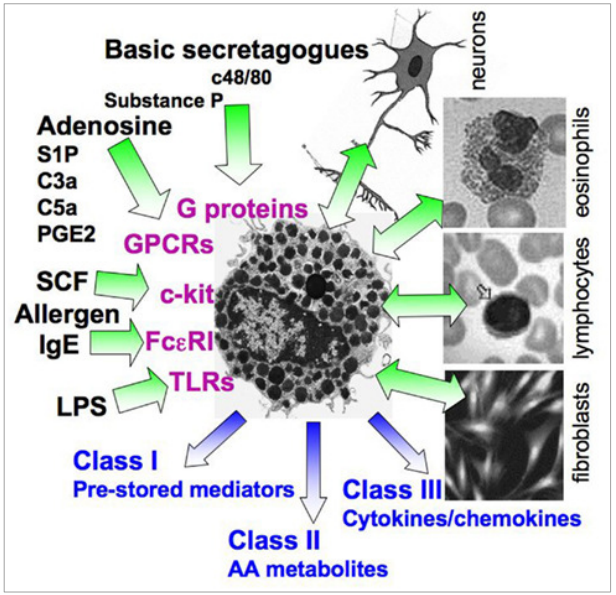
Cromoglicato disódico
(*Cromolyn*)

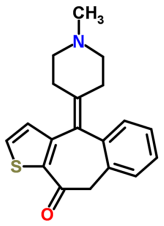
Inhalaadores
Soluciones oftálmicas
**Valor preventivo**



Nedocromil
(*Tilarin*)

# Estabilizadores de la membrana del mastocito



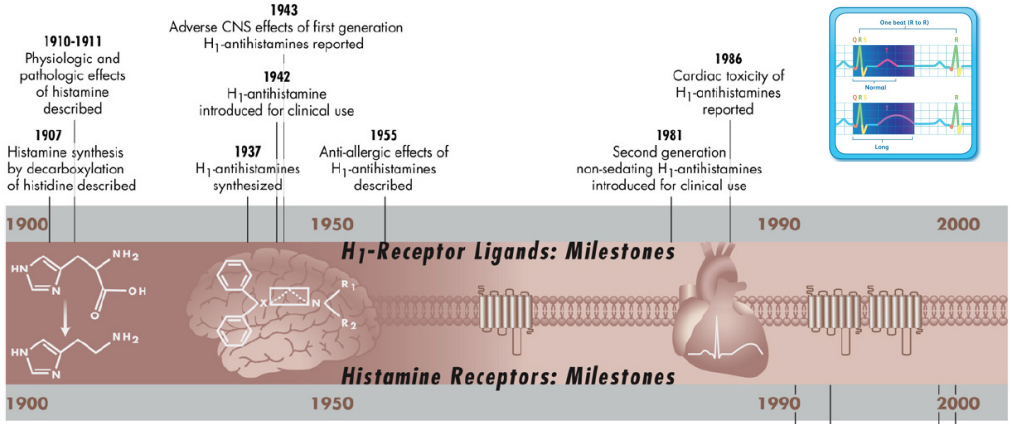
Ketotifeno

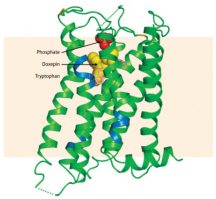
**Colirio**: tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional

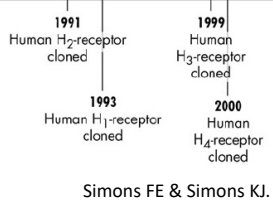
**Comprimidos/Solución oral**:
- prevención del asma bronquial cuando está asociado a síntomas alérgicos,
- prevención y tratamiento de la rinitis y reacciones cutáneas alérgicas,

reduce la frecuencia y severidad de los ataques pero no evita la crisis asmática una vez que esta se ha iniciado.

# >1 siglo de progreso: histamina y antihistamínicos








Simons FE & Simons KJ.
Histamine and $H_1$-antihistamines: Celebrating a century of progress
*J. Allergy Clin. Immunol.* 128:1139.e4-1150.e4 (**2011**)

# Fármacos antihistamínicos

❑ **Primera generación**:

• estructura básica consistente en 2 anillos aromáticos unidos por un corto esqueleto sustituido.

• se dividen en 6 subgrupos principales atendiendo a sus cadenas laterales sustituidas:
  – etanolaminas: difenhidramina, clemastina, dimenhidrinato…
  – etilenodiaminas: pirilamina, tripilenamina…
  – alquilaminas: clorfeniramina, bromfeniramina…
  – piperazinas: ciclizina, hidroxizina…
  – fenotiazinas: prometazina…
  – piperidinas: ciproheptadina…

• compuestos neutros a pH fisiológico que atraviesan la barrera hematoencefálica.

• tendencia a producir depresión del SNC (somnolencia).

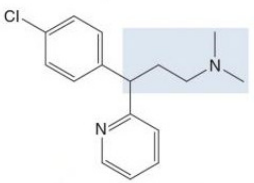
❑ **Segunda generación**:

• categorizados estructuralmente en 4 subclases:
  – alquilaminas
  – piperazinas: cetirizina (metabolito principal de la hidroxizina; isómero levo más activo).
  – ftalazinonas
  – piperidinas: loratadina, fexofenadina (metabolito de terfenadina), ebastina

• ionizados a pH fisiológico, no cruzan la barrera hematoencefálica de forma apreciable.

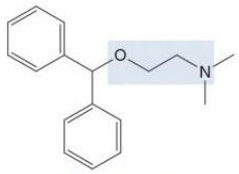
## Estructuras representativas de anti-$H_1$ de primera generación

**Alquilaminas**



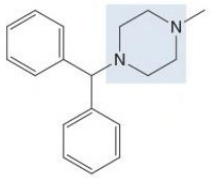
Clorfeniramina

**Éteres o etanolaminas**



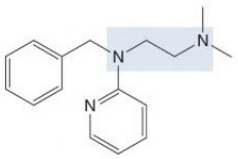
Difenhidramina

**Piperazinas**



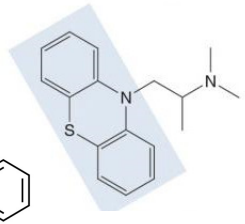
Ciclizina

**Etilenodiaminas**



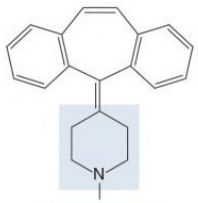
Tripelenamina

**Fenotiazinas**

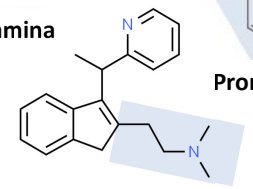


Prometazina

**Piperidinas**

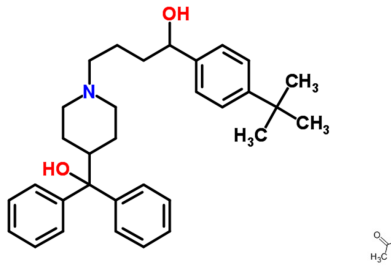


Ciproheptadina



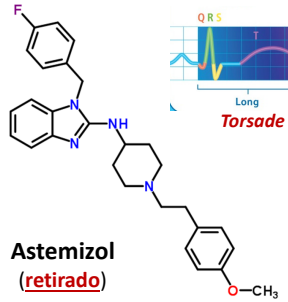
Dimentideno (*Fenistil*)

## Estructuras representativas de anti-$H_1$ de segunda generación



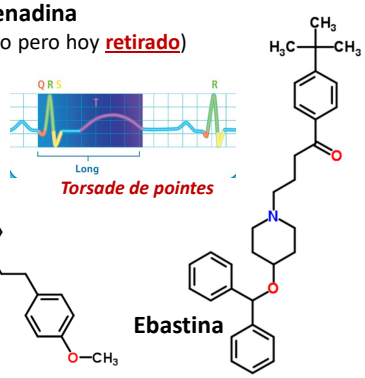
Terfenadina

(pionera del grupo pero hoy retirado)



Astemizol

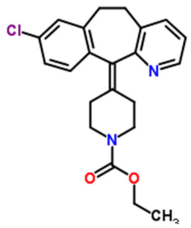
(retirado)



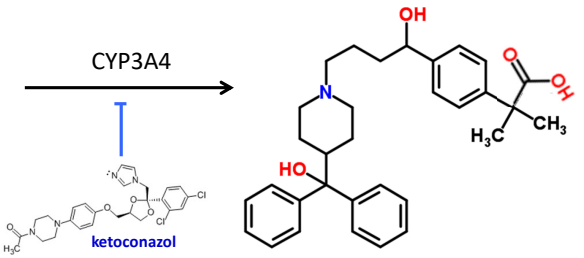
Torsade de pointes



Ebastina

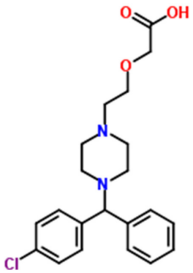


Loratadina



Fexofenadina

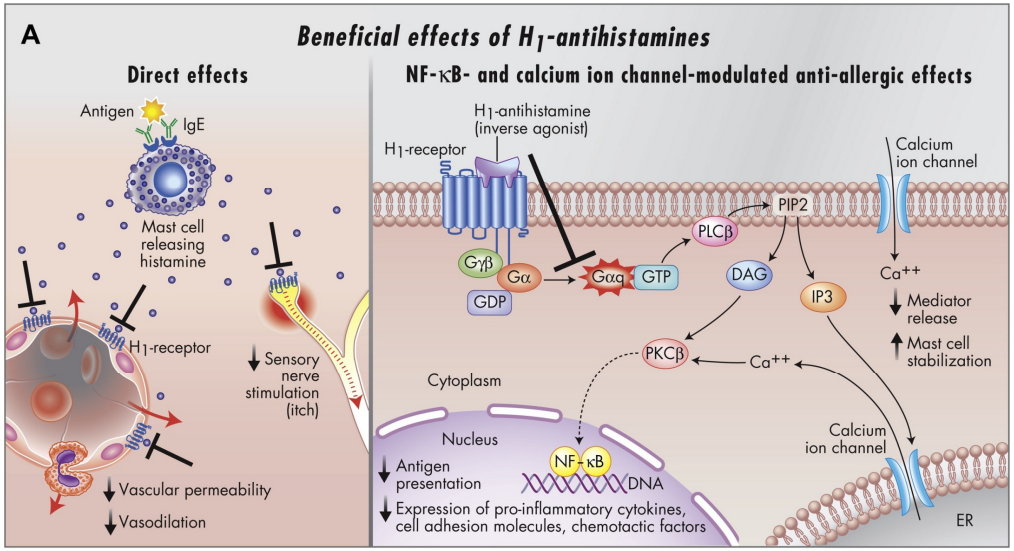
(metabolito activo comercializado)



Cetirizina

(mb activo de hidroxizina)

## Efectos beneficiosos de los antihistamínicos anti-$H_1$



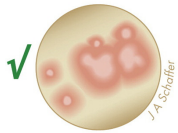

Simons FE & Simons KJ.
Histamine and $H_1$-antihistamines: Celebrating a century of progress
*J. Allergy Clin. Immunol.* 128:1139.e4-1150.e4 (**2011**)

### *Patologías tratadas actualmente con antihistamínicos*

**Evidencia científica para el uso de anti-$H_1$ de 2ª generación**

Rinitis alérgica

Conjuntivitis alérgica



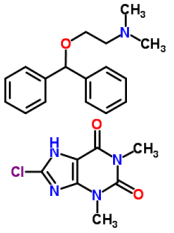
Urticaria

**Evidencia débil para el uso de anti-$H_1$ de 1ª generación**

- Dermatitis atópica
- Asma
- Anafilaxia
- Angioedema no alérgico
- Infecciones del aparato respiratorio superior (resfriados)
- Otitis media
- Sinusitis
- Pólipos nasales
- Tos inespecífica
- Picor inespecífico no alérgico

**Evidencia débil para el uso de anti-$H_1$ de 1ª generación en trastornos vestibulares y del SNC**

- **Cinetosis** (mareo de los viajes)
- Vértigo
- Insomnio
- Sedación consciente
- Sedación perioperativa
- Analgesia
- Ansiedad
- Síndrome serotonínico
- Acatisia
- Migraña



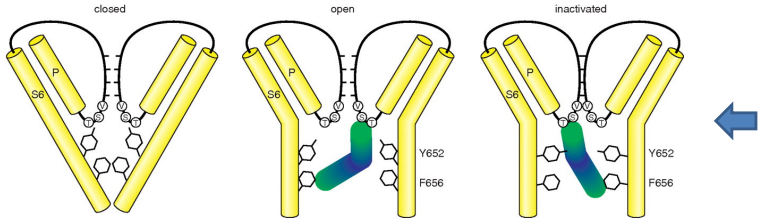
Dimenhidrinato

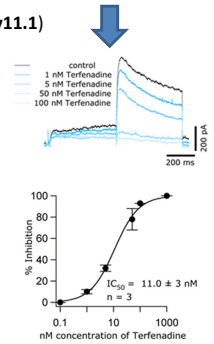
Simons FE & Simons KJ.
Histamine and $H_1$-antihistamines: Celebrating a century of progress
*J. Allergy Clin. Immunol.* 128:1139.e4-1150.e4 (**2011**)

# Potenciales efectos adversos de los anti-$H_1$ de primera generación

| Receptores $H_1$ SNC | R's muscarínicos | R's serotonina | R's adrenérgicos | Canales iónicos cardiacos ($I_{Kr}$, $I_{Na}$ y otros) |
|---|---|---|---|---|
| ↓ Alerta, cognición, aprendizaje, memoria, rendimiento psicomotor | ↑ Boca seca | ↑ Apetito | ↑ Mareo, vértigo | ↑ Intervalo QT |
| ↑ Deterioro, con o sin sedación | ↑ Retención urinaria | ↑ Ganancia de peso | ↑ Hipotensión postural | ↑ Arritmias ventriculares (*torsade de pointes*) |
| | ↑ Taquicardia sinusal | | | |

**hERG** (*human ether-a-go-go related gene*): subunidad formadora de poro de un canal de $K^+$ (**Kv11.1**)



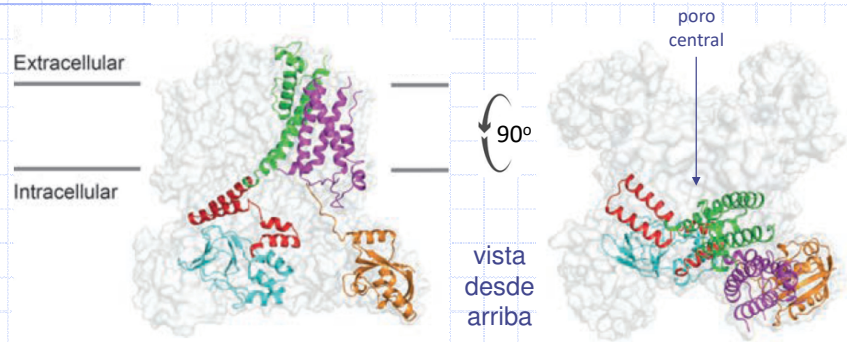



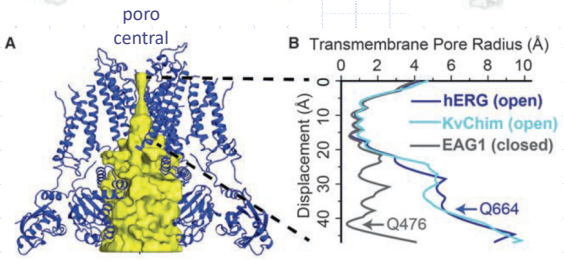

Vandenberg et al. hERG $K^+$ Channels: Structure, Function, and Clinical Significance *Phys. Rev.* 92(3): 1393-1478 (**2012**)

**Cell**

# Cryo-EM Structure of the Open Human *Ether-à-go-go*-Related $K^+$ Channel hERG

Weiwei Wang[1] and Roderick MacKinnon[1,2,*]
[1]Laboratory of Molecular Neurobiology and Biophysics, The Rockefeller University and Howard Hughes Medical Institute, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, USA



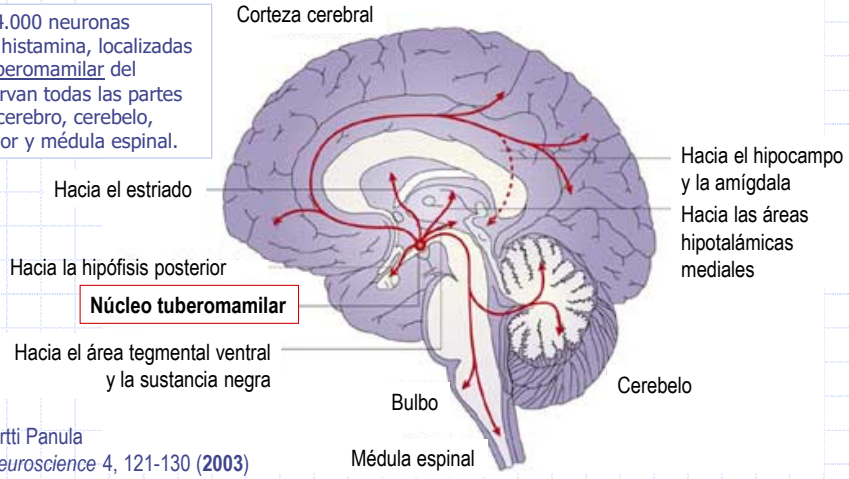




W. Wang & R. MacKinnon *Cell* 169, 422–430 (**2017**)

# Origen y proyecciones del sistema histaminérgico en el cerebro humano

Posición clave en la regulación de funciones corporales básicas incluyendo ciclo sueño-vigilia, homeostasis energética y endocrina, plasticidad sináptica y aprendizaje.

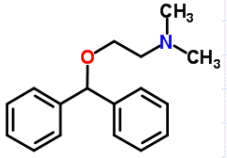
Alrededor de 64.000 neuronas productoras de histamina, localizadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, inervan todas las partes principales del cerebro, cerebelo, hipófisis posterior y médula espinal.




Helmut Haas & Pertti Panula *Nature Reviews Neuroscience* 4, 121-130 (**2003**)

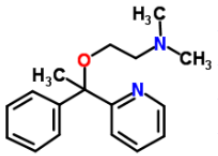
# Farmacología del sistema histaminérgico en el cerebro humano

- La liberación de histamina en el SNC sigue un patrón circadiano: neuronas activas por el día y en descanso por la noche.
- Los receptores $H_1$ de la corteza y la formación reticular activadora contribuyen a la alerta y la vigilia.
- Los antagonistas $H_1$ que atraviesan la BHE producen sedación (efecto secundario) aunque algunos se emplean como inductores del sueño en medicamentos que no requieren receta médica (**OTC**):

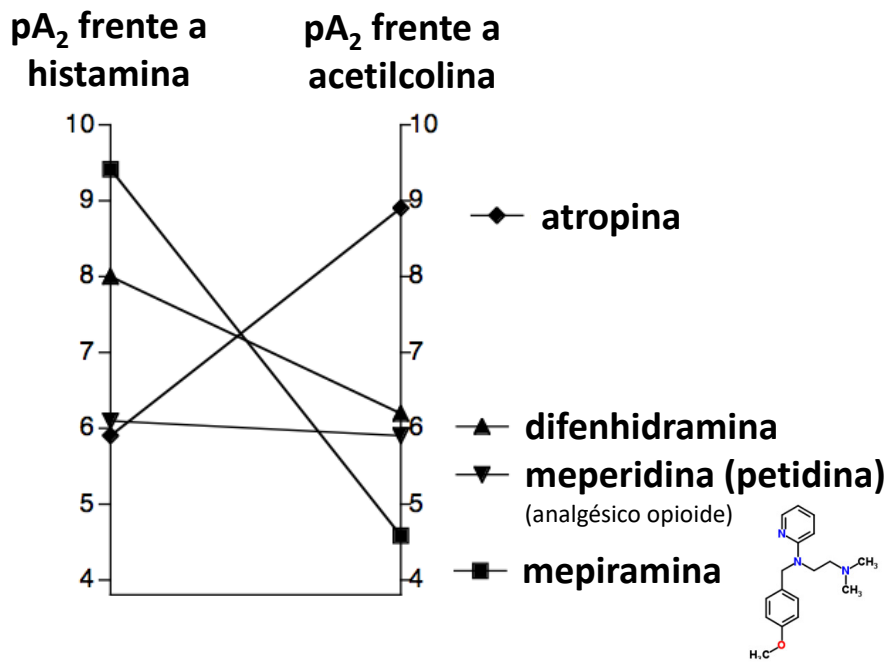


➢ Difenhidramina: también efectos anticolinérgicos.

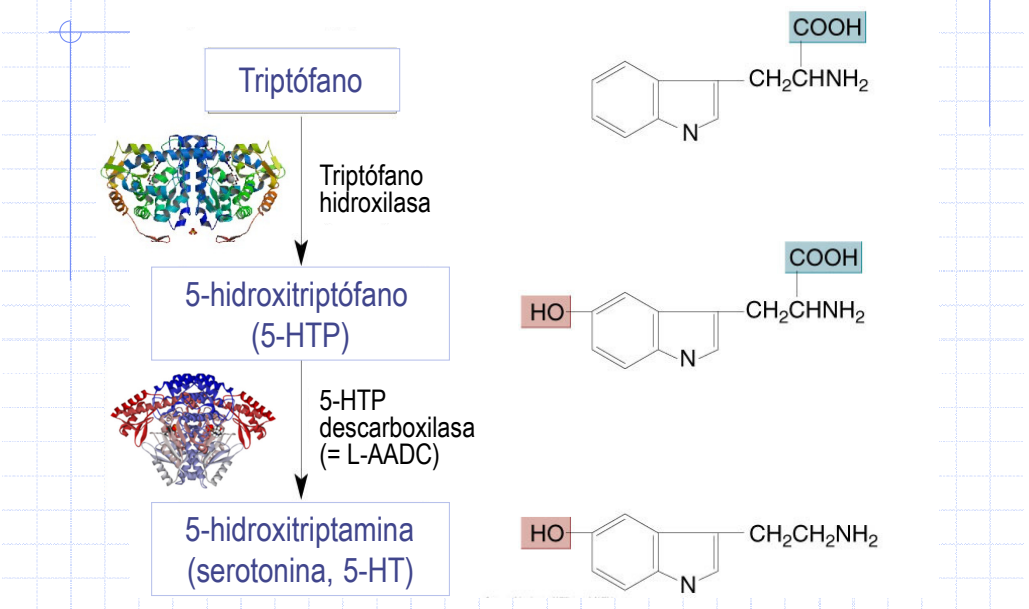
➢ Doxilamina: también para prevenir náuseas matutinas en embarazadas



## *Valores de $pA_2$ de algunos fármacos clínicamente útiles*




## Serotonina (5-HT): síntesis a partir del aminoácido triptófano




## Acciones de la serotonina (5-HT)

- ✓ aumento de la motilidad gastrointestinal (excitación directa del músculo liso y acción indirecta *via* neuronas entéricas),
- ✓ contracción de musculatura lisa bronquial y uterina,
- ✓ mezcla de constricción vascular (directa y *via* inervación simpática) y dilatación (dependiente de endotelio),
- ✓ agregación plaquetar,
- ✓ estimulación de terminales nerviosas nociceptivas periféricas,
- ✓ excitación/inhibición de neuronas del SNC.

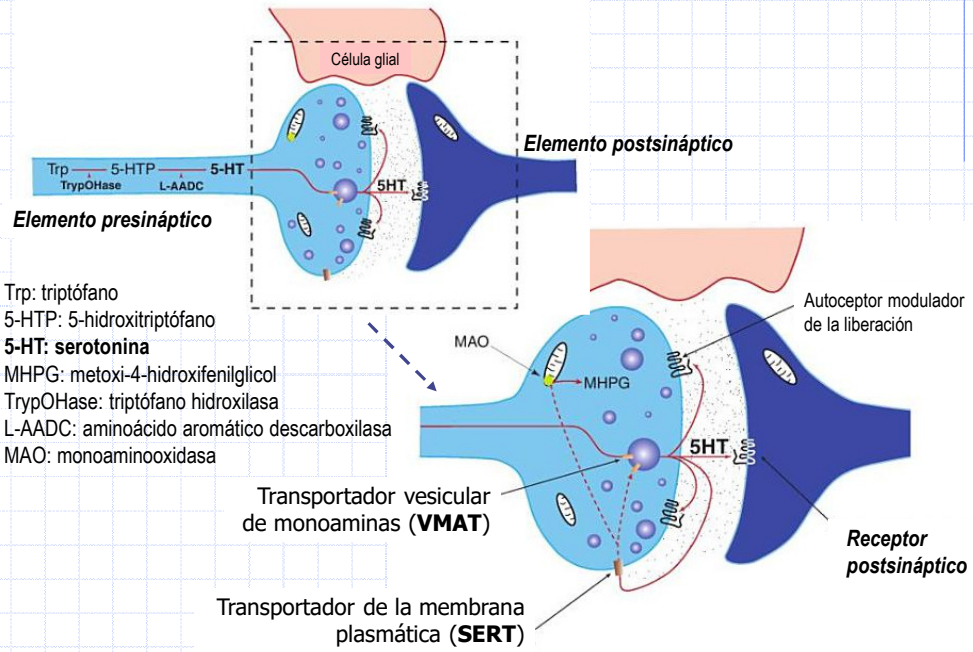
## Funciones de la serotonina (5-HT)

Entre los papeles fisiológicos y patofisiólogicos se encuentran:

- ✓ en la periferia:
  - peristaltismo (contracciones musculares undulantes que hacen avanzar los alimentos a lo largo del tracto digestivo),
  - vómito,
  - agregación plaquetaria y homeostasis,
  - mediador inflamatorio,
  - sensibilización de nociceptores,
  - control microvascular.
- ✓ en el SNC:
  - control del apetito, sueño, estado de ánimo, alucinaciones, comportamiento estereotipado, percepción de dolor, vómito, etc.

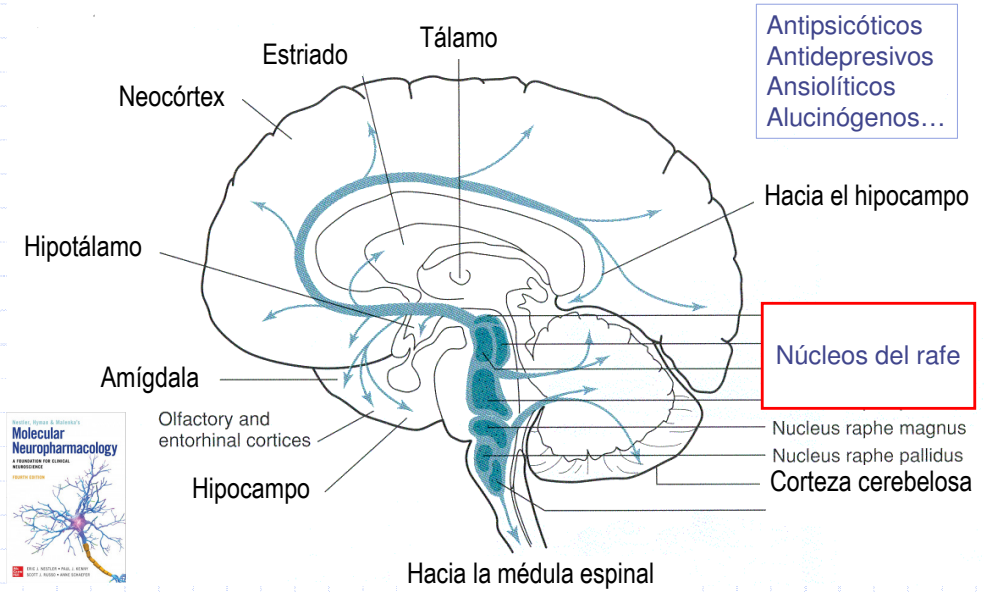
Patologías asociadas con un mal funcionamiento del sistema 5-HT: migraña, síndrome carcinoide, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, etc.

# Características de una sinapsis serotonérgica




Trp: triptófano
5-HTP: 5-hidroxitriptófano
**5-HT: serotonina**
MHPG: metoxi-4-hidroxifenilglicol
TrypOHase: triptófano hidroxilasa
L-AADC: aminoácido aromático descarboxilasa
MAO: monoaminooxidasa

# Las neuronas que fabrican serotonina se proyectan a muchas áreas cerebrales superiores







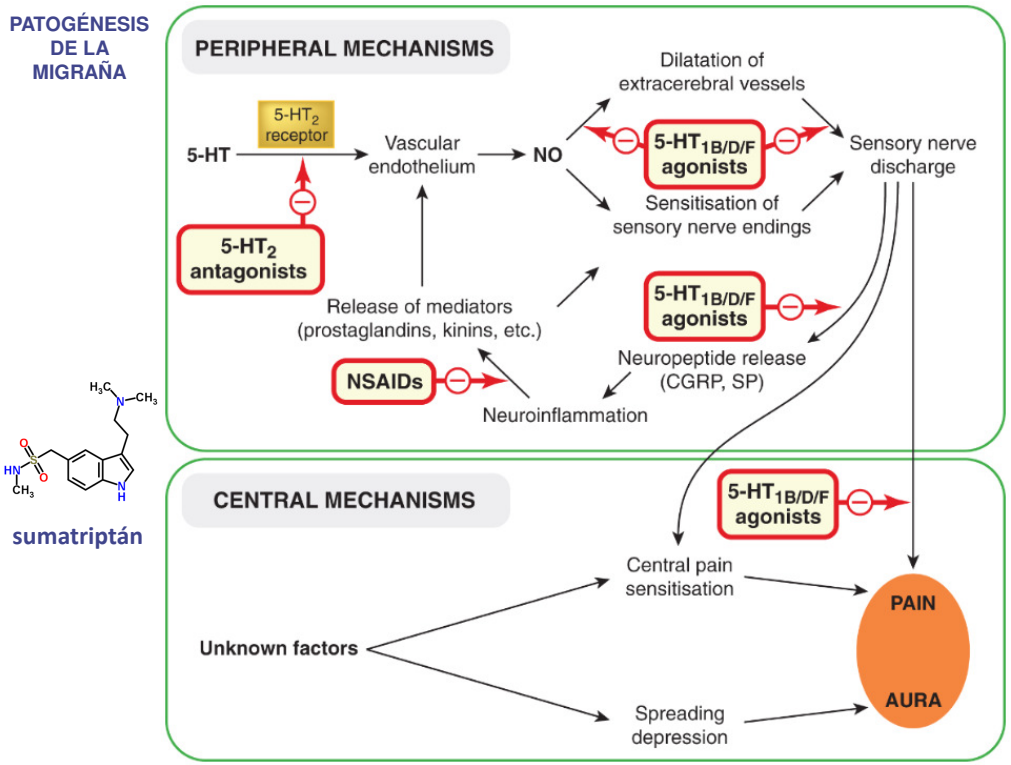
Simplificado del *Nestler*, Figura 9-3

# Fármacos de uso clínico que actúan sobre receptores de 5-HT en la periferia

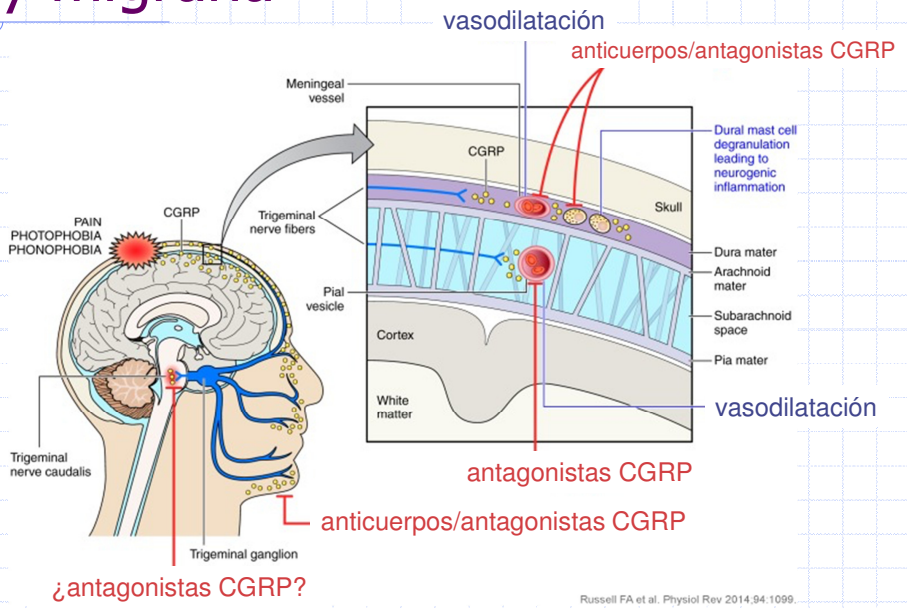
- **Agonista parcial/Antagonista 5-HT$_1$:** ergotamina y dihidroergotamina.
- **Agonistas 5-HT$_{1B/D}$**: "triptanes" → tratamiento migrañas (sumatriptán, zolmitriptán, etc): formas *FLAS* (comprimidos bucodispersables)
- **Antagonistas 5-HT$_2$**: metisergida, ciproheptadina, ketanserina, ketotifeno, pizotifeno (ppalmente. 5-HT$_{2A}$ pero también otros R's: 5-HT, histaminérgicos y α-adrenérgicos).
- **Antagonistas 5-HT$_3$**: "setrones" → prevención y control de las náuseas y vómitos inducidos por antineoplásicos (dolesatrón, granisetrón, ondansetrón, palonosetrón, tropisetrón).
- **Agonistas 5-HT$_4$**: metoclopramida (además de bloquear R de dopamina), prucaloprida (la cisaprida fue retirada por producir bloqueo hERG).



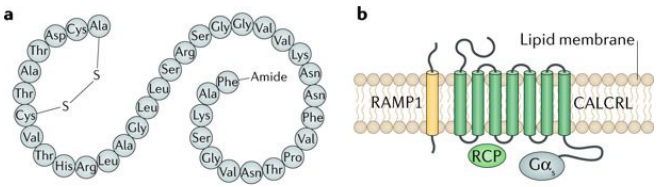
sumatriptán



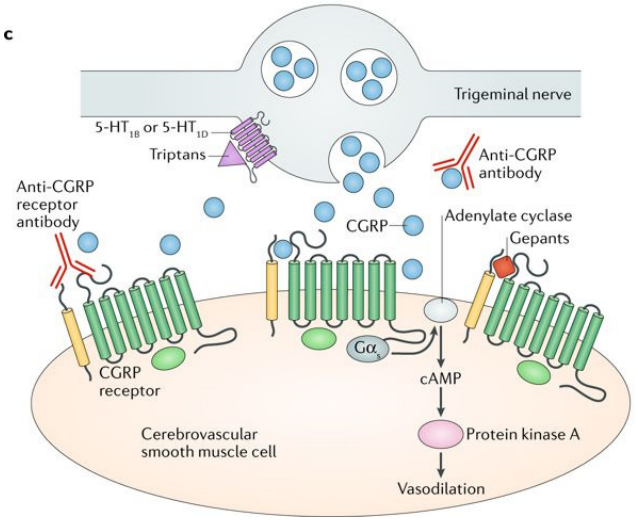
# CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) y migraña



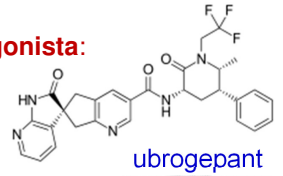

Russell FA et al. Physiol Rev 2014;94:1099.




**Componentes de la transmisión CGRP y sitios de acción para las terapias de la migraña relacionadas con CGRP.**




**Antagonista**:



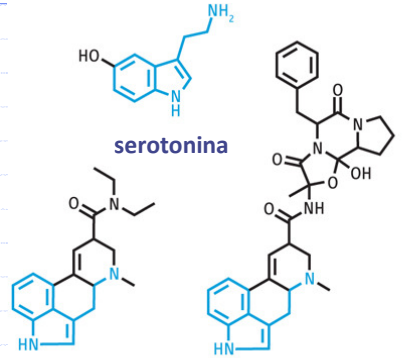
ubrogepant

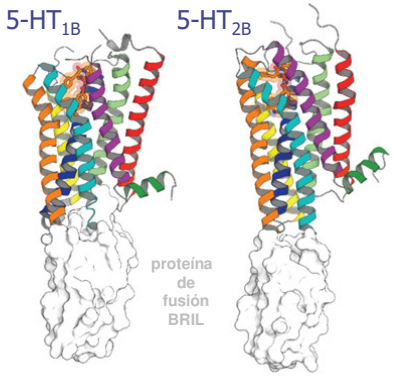
**Anticuerpos** (aprobados) frente a:

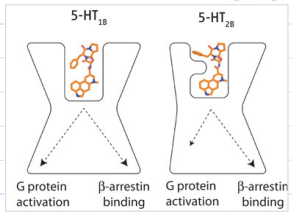
- receptor CGRP: erenumab

- CGRP: fremanezumab, galcanezumab

# Bases estructurales del reconocimiento molecular en receptores de serotonina




ergotamina / DHE

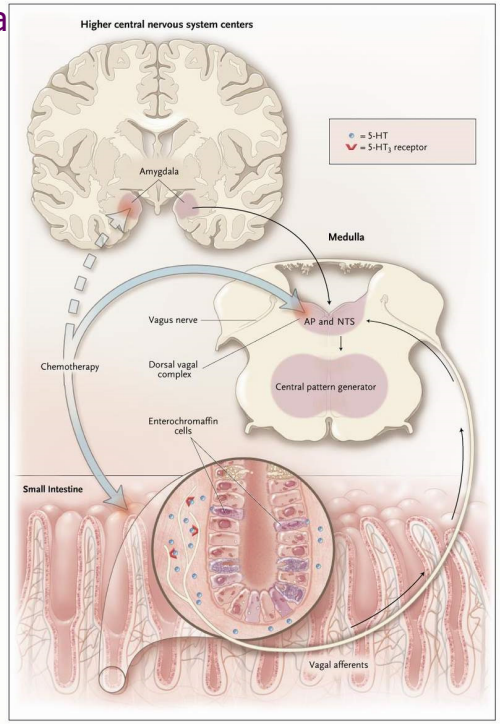
Wang et al. *Science* 340: 610-614 (**2013**)
**PDB** id's: **4IAR** (5-HT$_{1B}$/ERG); **4IAQ** (5-HT$_{1B}$/DHE)

Wacker et al. *Science* 340: 615-619 (**2013**)
**PDB** id: **4IB4** (5-HT$_{2B}$/ERG)

# Bloqueo de receptores 5-HT$_3$ para prevenir los vómitos asociados con la terapia antineoplásica

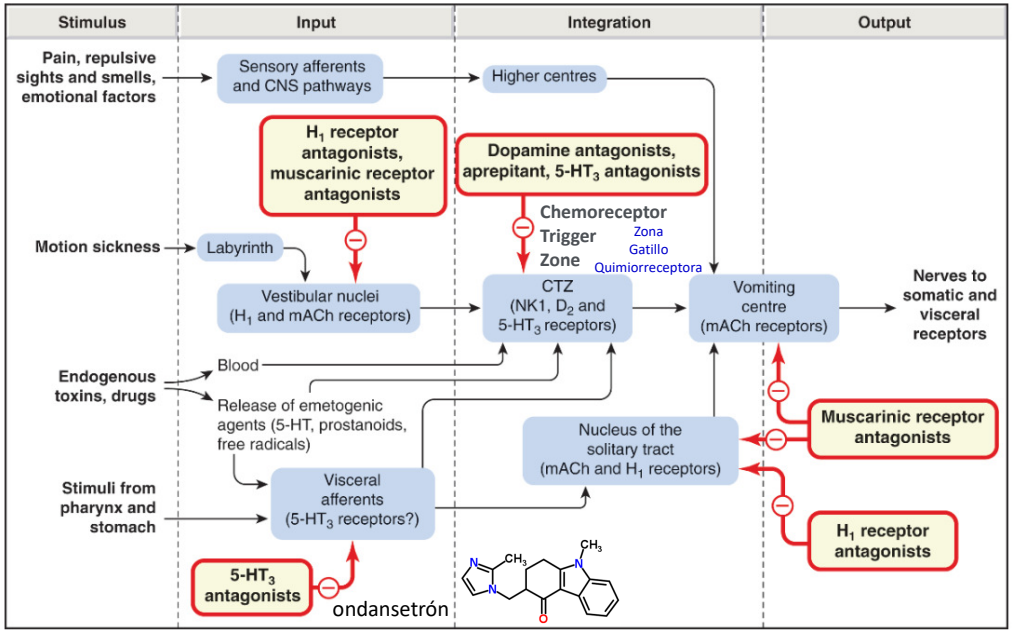
RUTAS POR LAS QUE MUCHOS AGENTES ANTICANCEROSOS PUEDEN PRODUCIR UNA RESPUESTA EMÉTICA

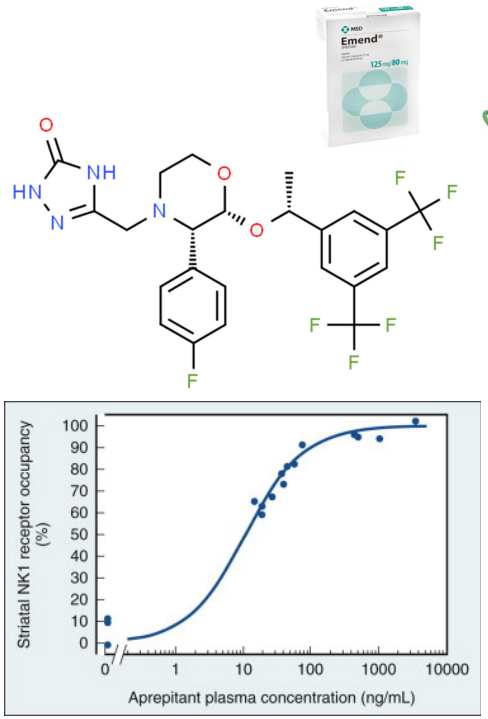
La serotonina liberada de las células cromafines del intestino como consecuencia del tratamiento antineoplásico interacciona con las terminales aferentes vagales en la pared intestinal que se proyectan al tallo cerebral dorsal, principalmente al núcleo del tracto solitario (NTS) y al área postrema (AP / CTZ), donde existen receptores 5-HT$_3$ y D$_2$, con un papel importante en la respuesta emética.

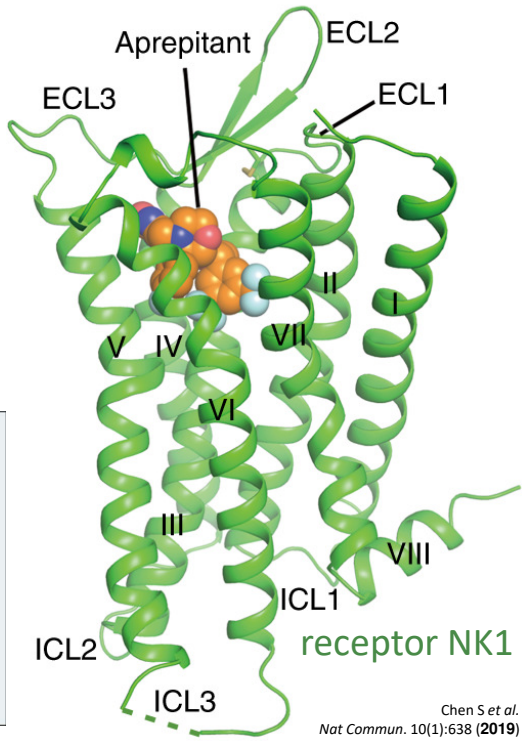



Hesketh: *N Engl J Med*, 358(23):2482–2494 (**2008**)

# Factores implicados en el control del vómito y sitio de acción de los principales fármacos antieméticos

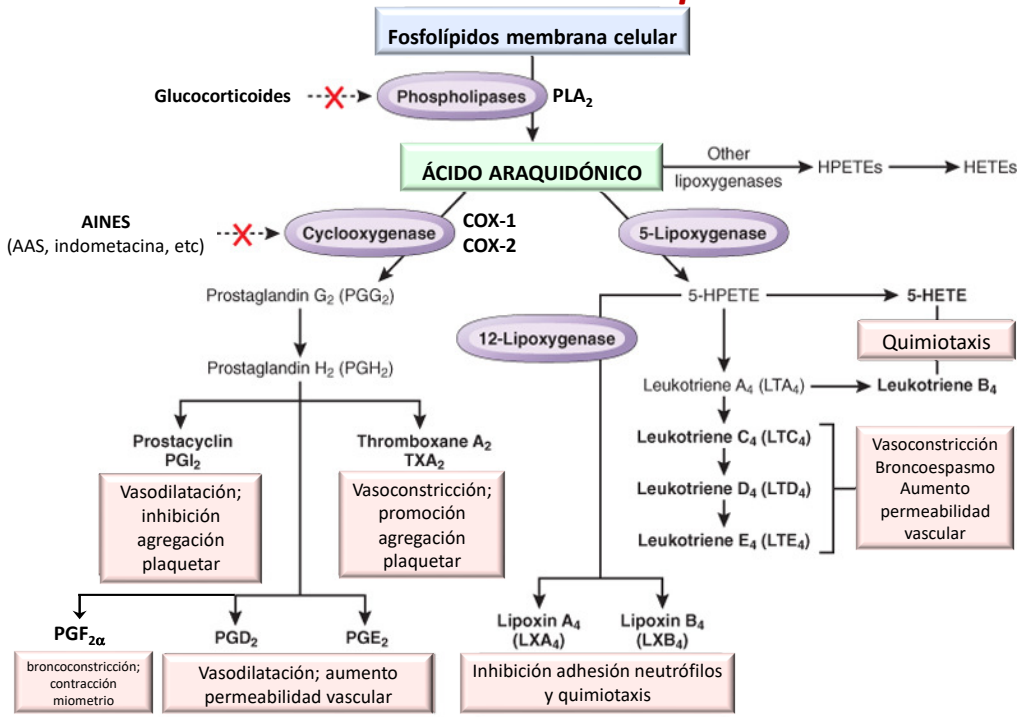


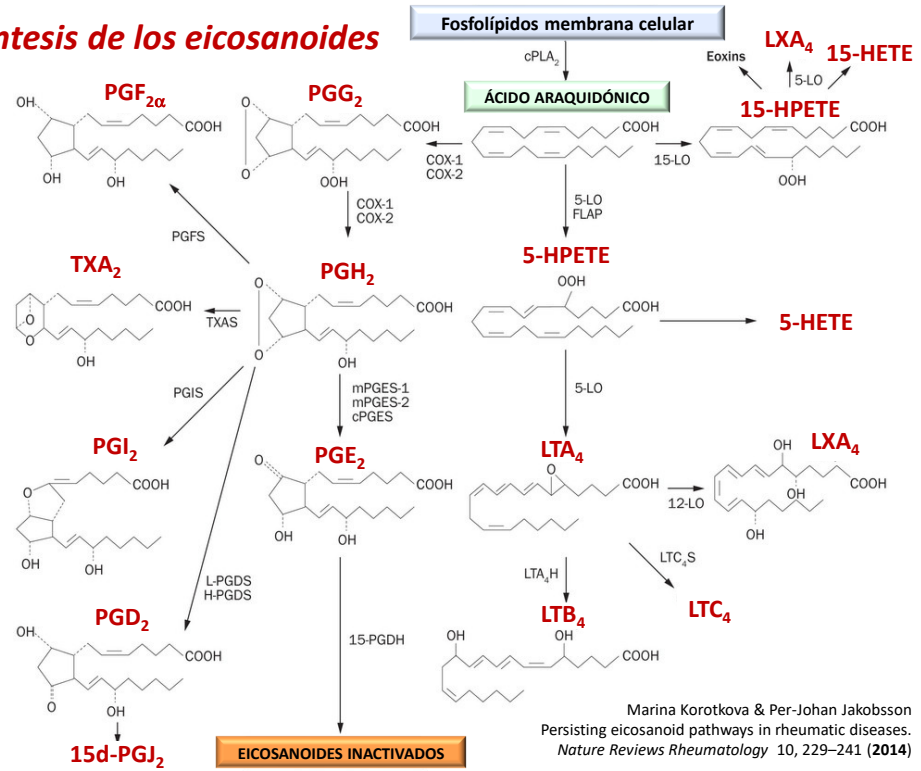




Chen S *et al.* *Nat Commun*. 10(1):638 (**2019**)

# *Metabolismo del ácido araquidónico*

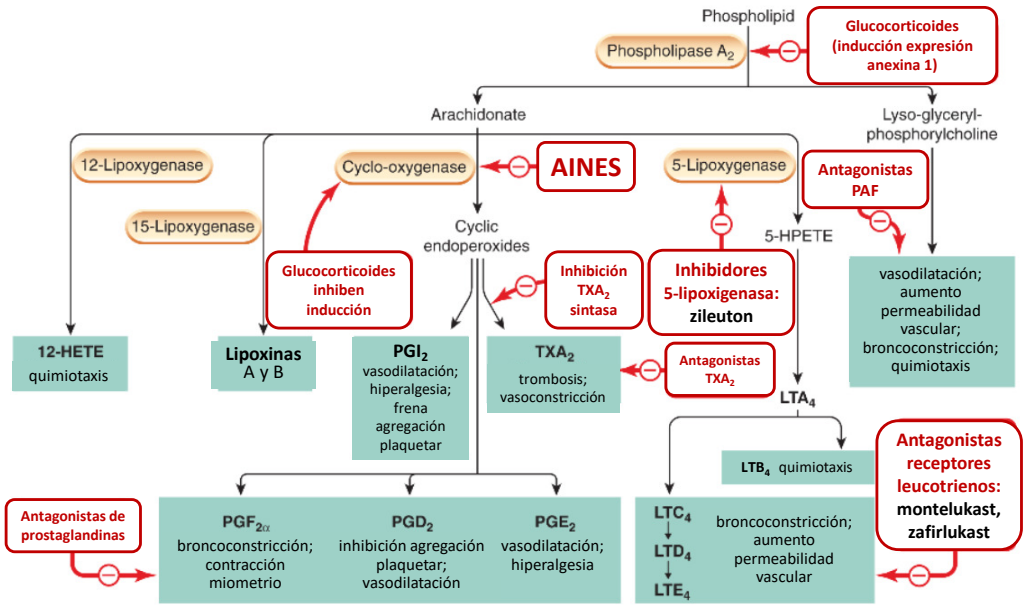



# *Biosíntesis de los eicosanoides*

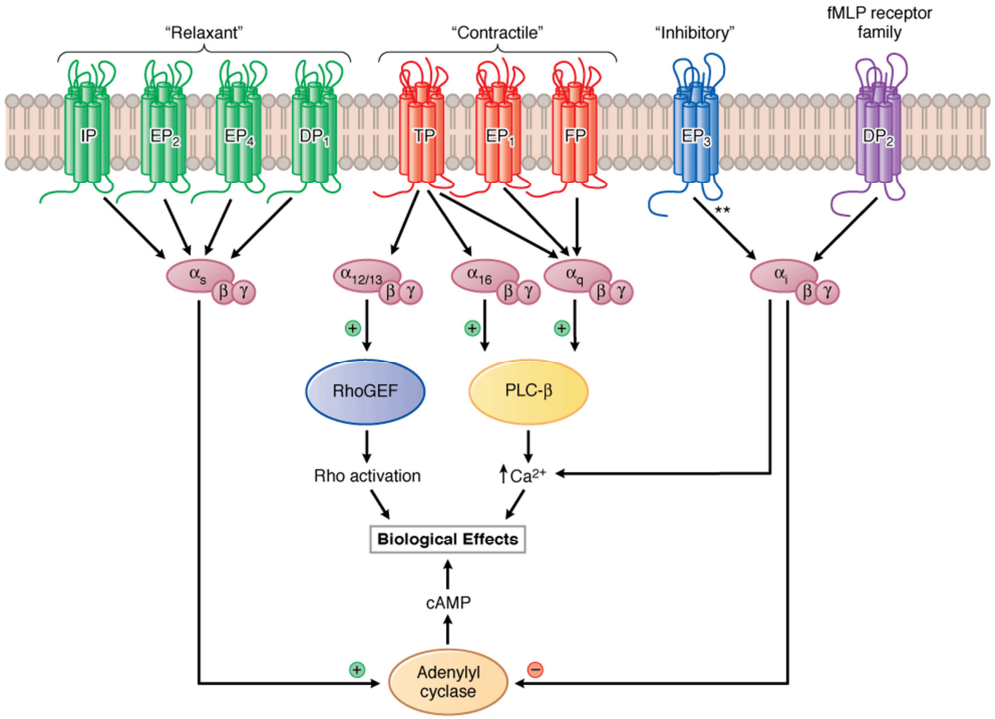



Marina Korotkova & Per-Johan Jakobsson
Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases.
*Nature Reviews Rheumatology* 10, 229–241 (**2014**)

## *Mediadores inflamatorios derivados de fosfolípidos de membrana: acciones y puntos de intervención farmacológica*




## *Receptores de prostanoides y sus rutas primarias de señalización*




## Orden de potencias:

**IP**: $PGI_2$ >> $PGD_2$, $PGE_2$, $PGF_{2\alpha}$ > $TXA_2$

**$EP_1$**: $PGE_2$ > $PGF_{2\alpha}$ , $PGI_2$ > $PGD_2$, $TXA_2$
**$EP_2$**: $PGE_2$ > $PGF_{2\alpha}$ , $PGI_2$ > $PGD_2$, $TXA_2$
**$EP_3$**: $PGE_2$ > $PGF_{2\alpha}$ , $PGI_2$ > $PGD_2$, $TXA_2$
**$EP_4$**: $PGE_2$ > $PGF_{2\alpha}$ , $PGI_2$ > $PGD_2$, $TXA_2$

**$DP_1$**: $PGD_2$ >> $PGE_2$ > $PGF_{2\alpha}$ > $PGI_2$, $TXA_2$
**$DP_2$**: $PGD_2$ >> $PGF_{2\alpha}$, $PGE_2$ > $PGI_2$, $TXA_2$

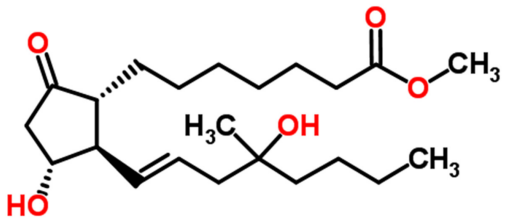
**FP**: $PGF_{2\alpha}$ > $PGD_2$ > $PGE_2$ > $PGI_2$, $TXA_2$

**TP**: $TXA_2$ = $PGH_2$ >> $PGD_2$, $PGE_2$, $PGF_{2\alpha}$, $PGI_2$

## *Usos clínicos de los prostanoides*

- **Gastrointestinal:**
  - prevenir úlceras asociadas con el uso de AINES: **misoprostol**.
- **Ginecología y obstetricia:**
  - inducción del parto: **dinoprostona** o **misoprostol**.
  - terminación del embarazo: **misoprostol**.
  - prevención y tratamiento del sangrado posparto: **misoprostol**.
- **Andrología:**
  - corregir la disfunción eréctil: **alprostadil**.
- **Cardiovascular:**
  - mantener la apertura del conducto arterioso, hasta que sea realizada la cirugía paliativa o correctiva, en niños nacidos con defectos cardíacos (e.g. tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea o mitral, estenosis aórtica, etc): **alprostadil**.
  - inhibir la agregación plaquetar (por ej,. durante la hemodiálisis), especialmente si la heparina está contraindicada: **epoprostenol**.
  - hipertensión pulmonar primaria: **epoprostenol**.
- **Oftálmico:**
  - glaucoma de ángulo abierto: **latanoprost**, **bimatoprost**, **tafluprost** y **travoprost**.

## Misoprostol



Análogo metabólicamente estable de PGE y activo por vía oral que:

- estimula la producción de moco y bicarbonato por las células parietales gástricas
- inhibe la secreción de ácido gástrico

➢ **Indicaciones**

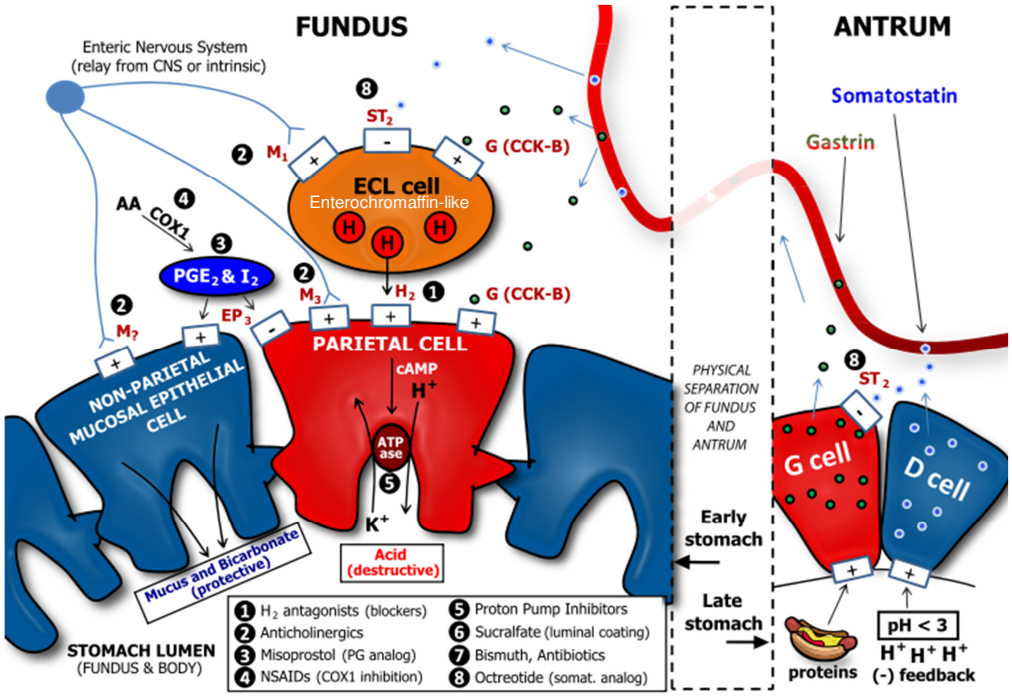
Tratamiento de la úlcera duodenal.

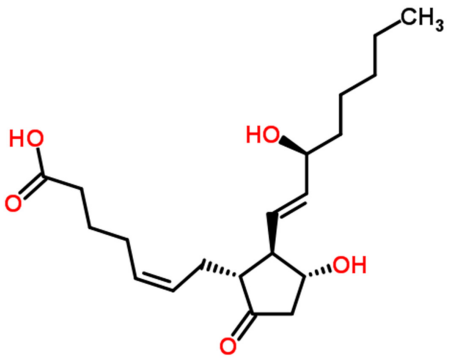
Prevención de lesiones gastrointestinales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), limitada a sujetos cuyo tratamiento a largo plazo con AINE es indispensable.

El **efecto secundario** más frecuente es la diarrea, que suele ser de intensidad suave a moderada.

En <u>comprimidos vaginales</u>:

1. Interrupción terapéutica del embarazo intrauterino
2. Dilatación y preparación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embazo
3. Inducción al parto en la muerte fetal intrauterina
4. Tratamiento farmacológico del aborto espontáneo y diferido.

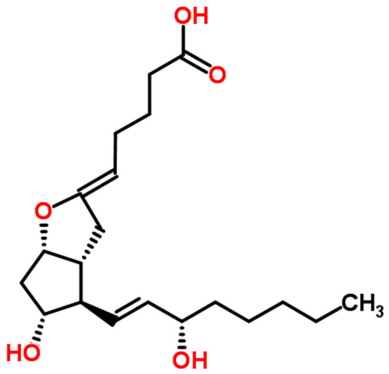


## Dinoprostona ($PGE_2$)

- promueve contracciones coordinadas del útero grávido y relaja el cérvix.

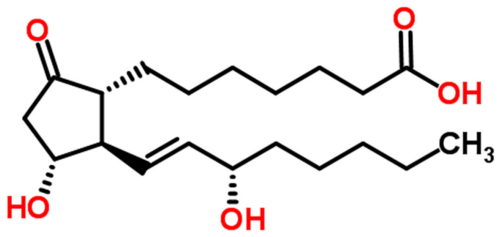
➢ **Indicación**: Iniciación de la maduración cervical en pacientes a término (desde la 38ª semana de gestación), como gel endocervical (0,5 mg) o sistema polimérico de liberación vaginal (10 mg).



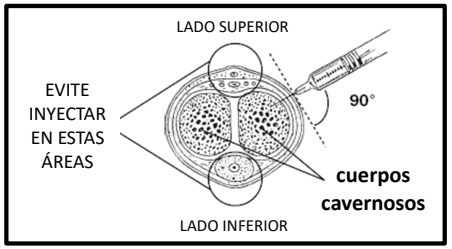
## Epoprostenol (= prostaciclina = $PGI_2$)

- Inhibe la agregación plaquetar
- Eficaz vasodilatador

➢ **Indicación**: tratamiento de síntomas de la hipertensión pulmonar primaria (inyección i.v.)



## Alprostadil = (–)$PGE_1$



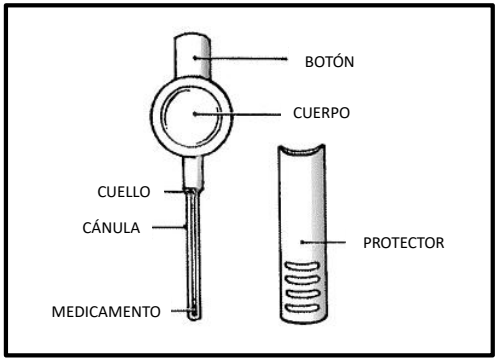

➢ **Indicación:**

Tratamiento de la disfunción eréctil:

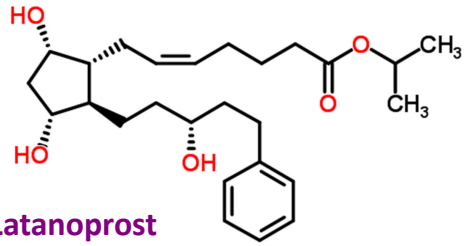
- 10 ó 20 µg en solución inyectable

- 250 ó 500 µg en bastoncillo uretral

MUSE (*Medicated Urethral Suppository for Erection*): sistema transuretral unidosis estéril para la administración en la uretra masculina



## Análogos de $PGF_{2\alpha}$

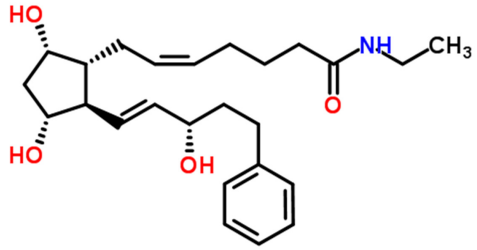



**Latanoprost**

- profármaco (éster isopropílico): hidrólisis por esterasas en la córnea para dar el ácido biológicamente activo,
- reduce la presión intraocular al aumentar la salida de humor acuoso del ojo a través del tracto uvealesclearal.

➢ **Indicación**: reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

❖ **Advertencia**: puede cambiar gradualmente el color de los ojos debido a hiperpigmentación. del iris. Idem párpados.




**Bimatoprost**

- semejante a latanoprost

➢ nueva indicación para la solución al 0.03% en EE.UU, con receta médica, para aumentar la longitud, espesor y pigmentación de las pestañas en pacientes con hipotricosis → actuación responsable del farmacéutico

## *Fases de la respuesta inflamatoria*

✓ reacción de la vasculatura alrededor del sitio dañado,

✓ reclutamiento de células circulantes del sistema inmunitario,

✓ neutralización y eliminación del estímulo desencadenante,

✓ reparación y curación del tejido dañado, y

✓ terminación del proceso inflamatorio agudo.

Si no se detiene y continúa, aunque con menor intensidad → **inflamación crónica**

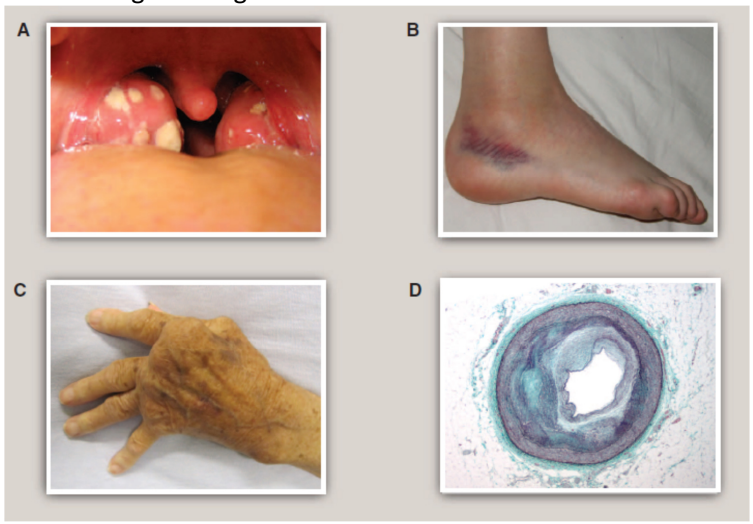
## *Inflamación en infección, daño y enfermedad crónica*

Todos los organismos vivos dependen de la capacidad de protegerse de patógenos exógenos y de reparar el daño tisular que resulta de una infección o un trauma. Pero la respuesta inflamatoria, por sí misma, puede resultar patológica cuando:

- es manifiestamente exagerada ("tormenta de citocinas") tras un proceso agudo séptico o de destrucción celular,
- un defecto primario en la regulación de una ruta de señalización del **"inflamosoma"** origina una enfermedad crónica (ej. *cryopyrin-associated periodic syndromes*, CAPS, por mutaciones en *NACHT-leucine-rich repeat protein 3*),
- se dispara una **cascada autoimmune** (ej. artritis reumatoide seropositiva), o
- no erradica el estímulo primario y aparece de forma **crónica** asociada al proceso de envejecimiento (ej. aterosclerosis, obesidad, resistencia a insulina, enfermedad de Alzheimer, etc).

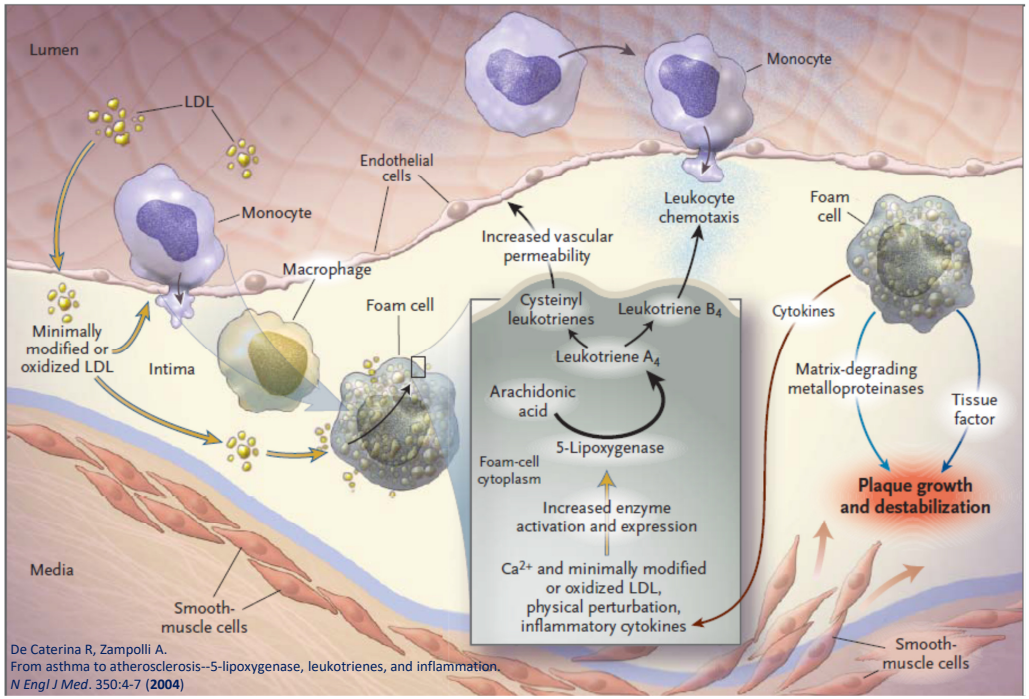
Tabas I, Glass CK.
Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339:166-172 (2013)

## *Inflamación en infección, daño y enfermedad crónica*



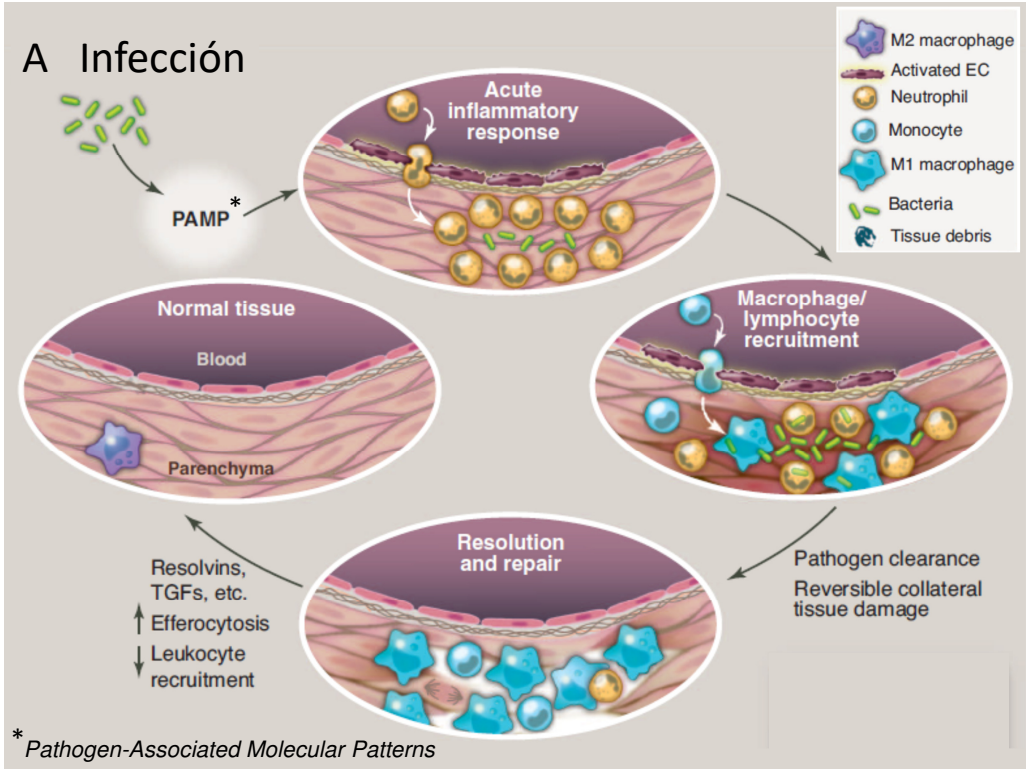

Tabas I, Glass CK.
Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities.
*Science* 339:166-172 (**2013**)

# Papeles principales de la 5-Lipoxigenasa en la Aterosclerosis



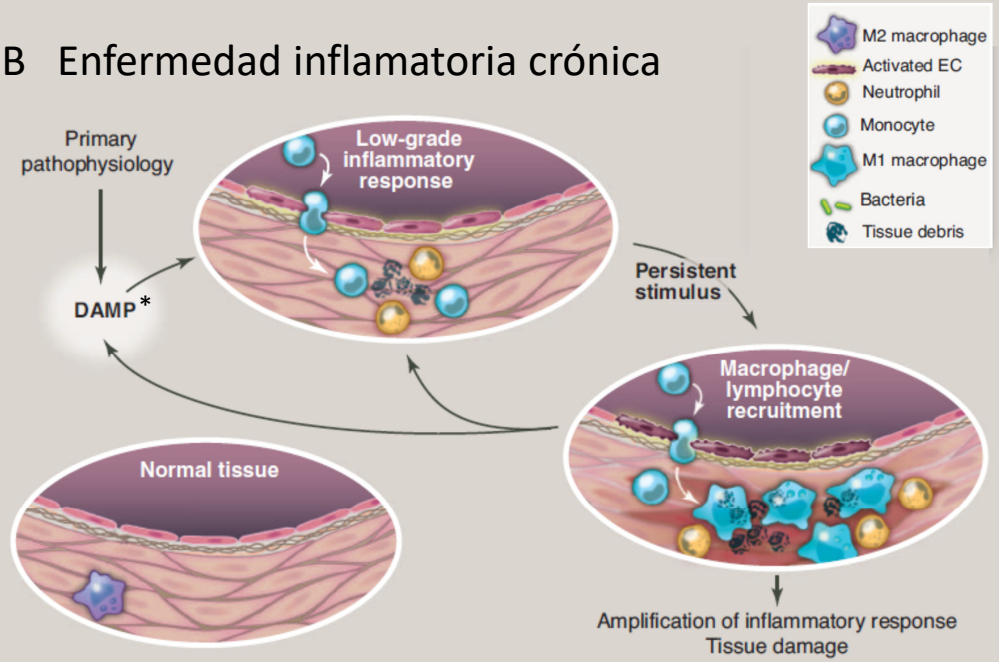

De Caterina R, Zampolli A.
From asthma to atherosclerosis--5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation.
*N Engl J Med*. 350:4-7 (**2004**)

# A Infección



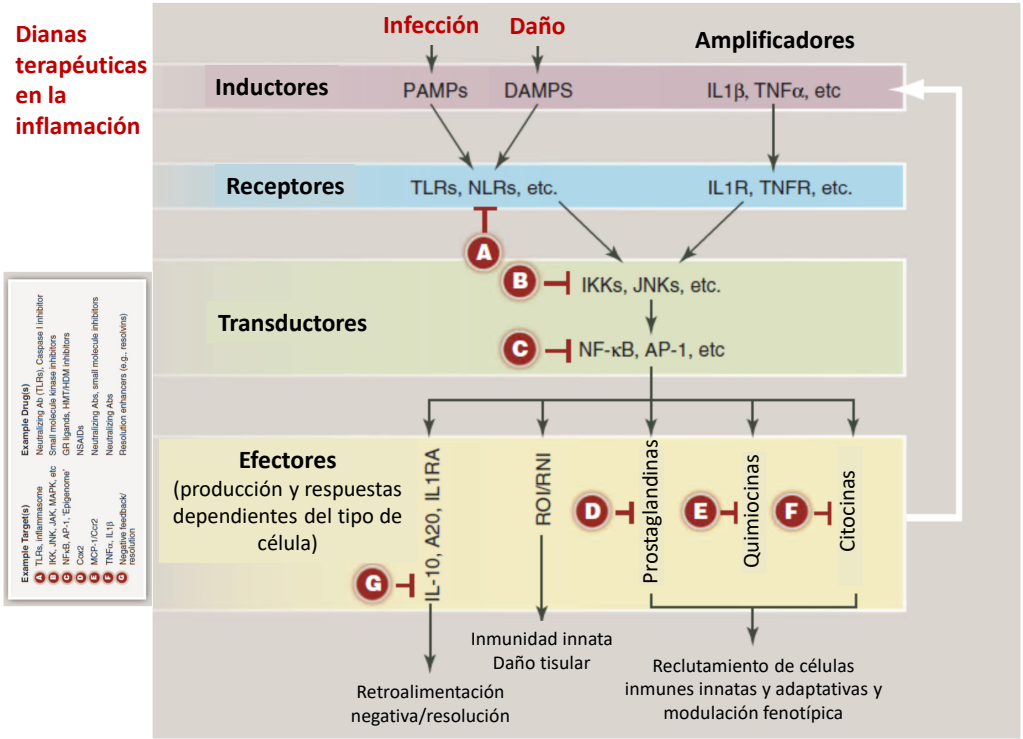

* *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

# B Enfermedad inflamatoria crónica




* *Damage-Associated Molecular Patterns*

# Dianas terapéuticas en la inflamación




I Tabas & CK Glass. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339:166-172 (**2013**)

**Citocinas**: proteínas que actúan de modo paracrino para regular la actividad leucocitaria.
Las secretadas por células del linaje hematopoyético son **interleucinas**.

*interleukins*

En respuesta inflamatoria aguda:

- **Interleucina-1 (IL-1)**
- **Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)**

Las **quimiocinas** promueven el tráfico de células del sistema inmunitario y su localización en los sitios de inflamación. Ejemplos:

- *macrophage chemoattractant protein-1* (**MCP-1**): promueve la transmigración y activación de los monocitos.
- *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* (**GM-CSF**): **sargramostim**
- *granulocyte colony stimulating factor* (**G-CSF**): **filgrastim**

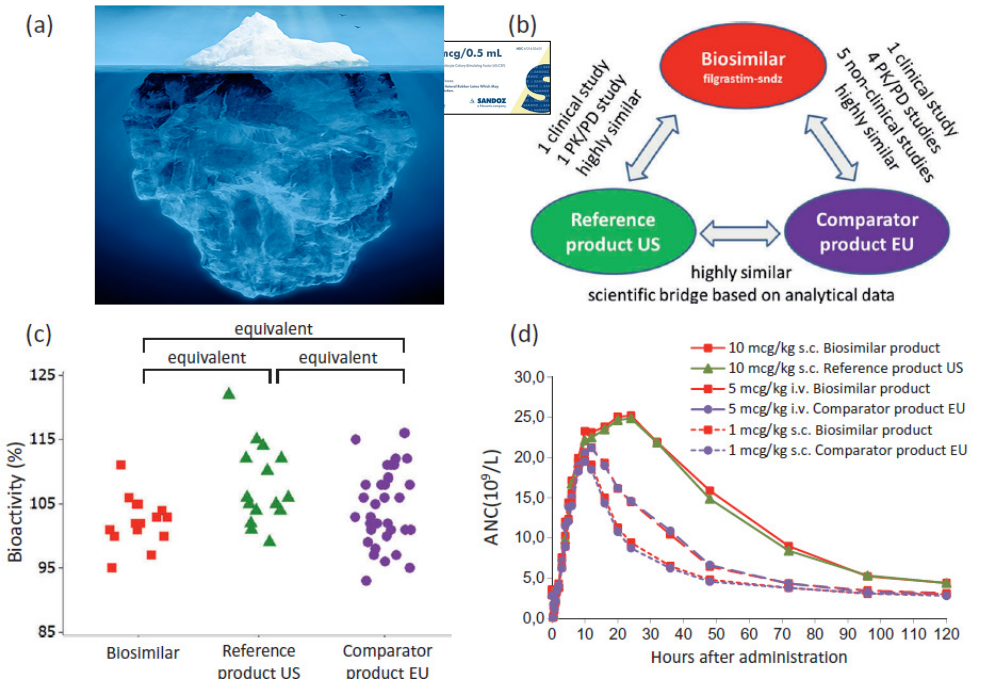
*Como las citocinas afectan a la proliferación y función de las células que median las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, la inhibición o estimulación selectiva de las acciones de las citocinas tiene el potencial de modular las respuestas inmunitaria e inflamatoria.*

EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, 2016
VOL. 16, NO. 2, 137–142
http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2016.1128410

Totality of the evidence at work: The first U.S. biosimilar

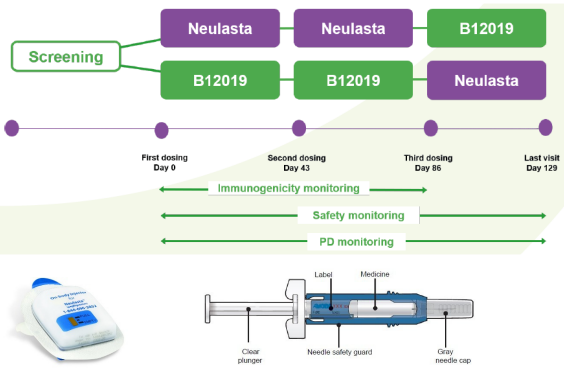
J. Holzmann[a], S. Balser[b] and J. Windisch[a]

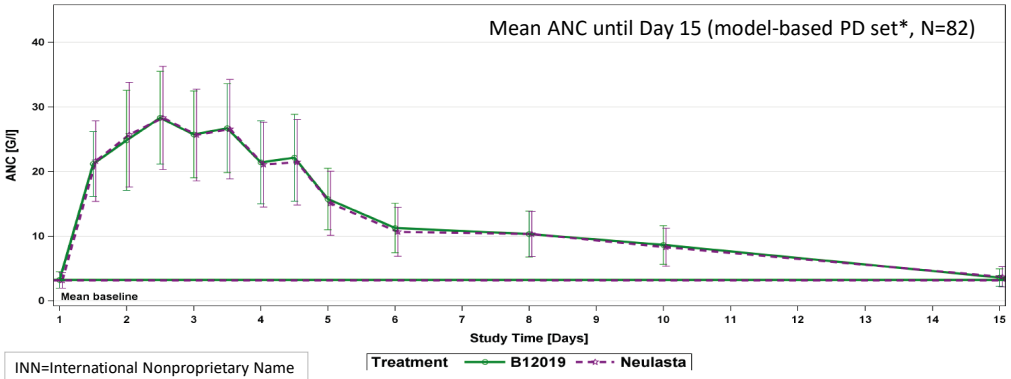
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group




cinfa Biotech

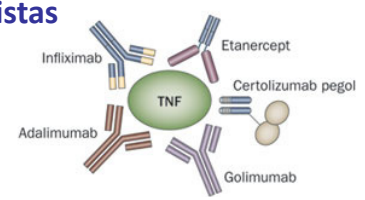
Desarrollo (por una compañía española) de **B12019** como biosimilar de Neulasta® (INN **pegfilgrastim**), una forma pegilada de larga duración del factor estimulador de colonias de granulocitos humano (*r-metHuG-CSF*, INN **filgrastim**) para la prevención de la neutropenia inducida por la quimioterapia antineoplásica



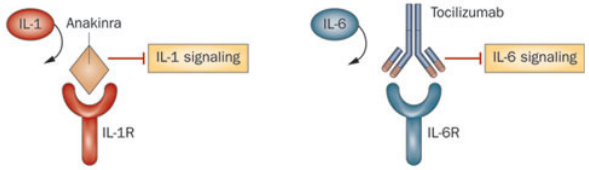



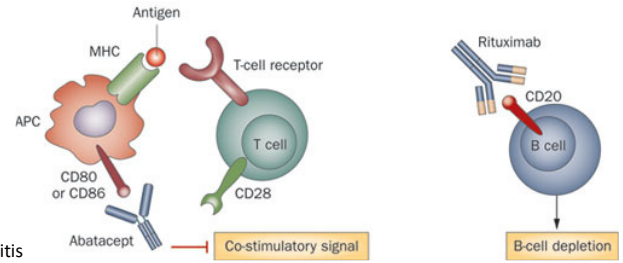

INN=International Nonproprietary Name

## 1. Antagonistas de TNF




## 2. Otros agentes biológicos



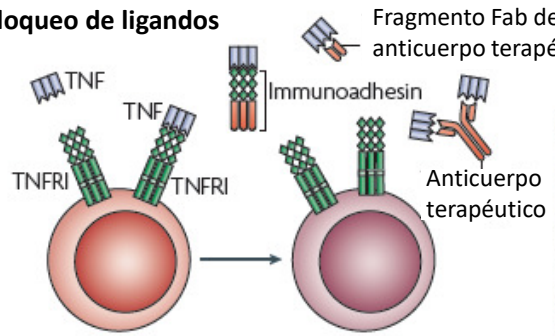

***Resumen de las terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide***

***(v. tema 26)***

Robert S. Woodrick & Eric M. Ruderman
Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis
*Nature Reviews Rheumatology* 7, 639-652 (**2011**)

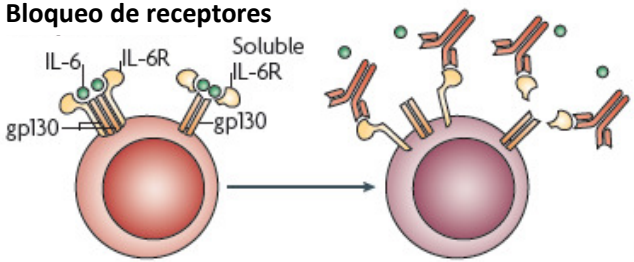
## 5 mecanismos de acción no solapados de anticuerpos terapéuticos

**(1) Bloqueo de ligandos**




| | |
|---|---|
| Infliximab* | Belimumab |
| Adalimumab* | Eculizumab |
| Golimumab | Mepolizumab |
| Certolizumab pegol | Reslizumab |
| Canakinumab | Etanercept‡ |
| Briakinumab | Atacicept‡ |
| Ustekinumab | Alefacept‡ |
| Omalizumab* | |

**(2) Bloqueo de receptores**

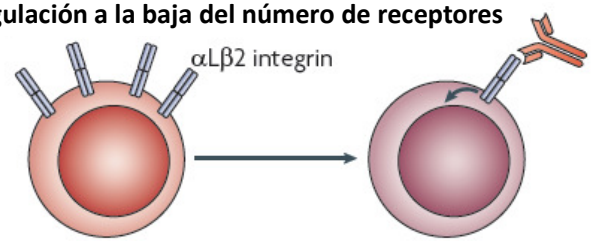



Tocilizumab
Efalizumab*
Natalizumab
Vedolizumab
Abatacept‡

doi:10.1038/nri2761

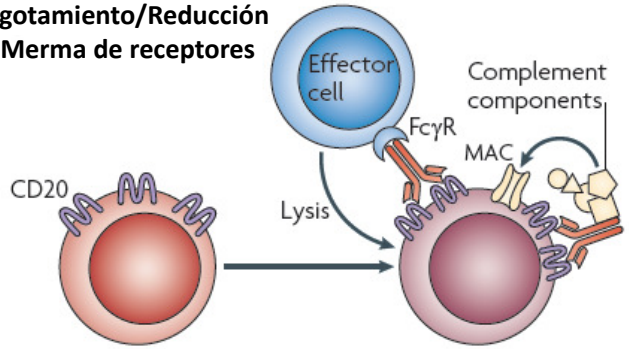
## 5 mecanismos de acción no solapados de anticuerpos terapéuticos

**(3) Regulación a la baja del número de receptores**




Efalizumab*
Omalizumab*
Otelixizumab*
Teplizumab*
Epratuzumab*

**(4) Agotamiento/Reducción / Merma de receptores**

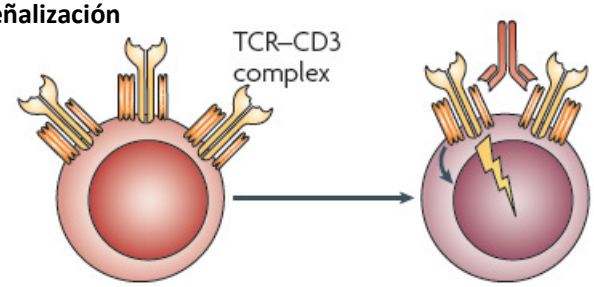



Rituximab*
Ofatumumab
Ocrelizumab
GA101*
Alemtuzumab
Muromonab*
Epratuzumab*

doi:10.1038/nri2761

## 5 mecanismos de acción no solapados de anticuerpos terapéuticos

**(5) Inducción de señalización**




Otelixizumab*
Teplizumab*
Muromonab*
GA101*
Infliximab*
Adalimumab*
Rituximab*

*(v. tema 26)*

doi:10.1038/nri2761