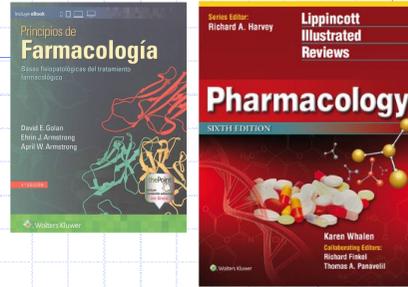


Farmacología UAH

Curso 2021-2022

Seminario 19.



Fármacos inmunosupresores y fármacos inmunomoduladores.

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



Farmacología de la Inmunosupresión

- ❑ Pacientes con enfermedades autoinmunes
- ❑ Pacientes que han recibido un transplante de tejido u órgano

Agentes inmunosupresores que se llevan utilizando >50 años:

- corticosteroides
- antimetabolitos
- agentes alquilantes

Estos agentes fueron de ayuda en el tratamiento de condiciones previamente incurables, pero su falta de especificidad ocasionaba muchos efectos adversos graves.

En los últimos 20 años, **inhibidores específicos de la inmunidad:**

- ✓ mayor eficacia
- ✓ toxicidad reducida
- ✓ nuevos mecanismos que permiten conocer mejor las distintas rutas de señalización y el modo de funcionar del sistema inmunitario.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES*

ANTICUERPOS FRENTE A AUTOANTÍGENOS

SÍNDROME	AUTOANTÍGENO	CONSECUENCIA
Fiebre reumática aguda	Antígenos de la pared celular del estreptococo	Artritis, miocarditis
Anemia hemolítica autoinmune	Antígenos de los grupos sanguíneos Rh	Dstrucción de eritrocitos
Síndrome de Goodpasture	Colágeno tipo IV de la membrana basal del glomérulo renal	Glomerulonefritis, hemorragia pulmonar
Púrpura trombocitopénica inmune	GPIIb/IIIa plaquetar	Sangrado excesivo
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Ampollas en la piel

* categorizadas por tipo de daño tisular

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES*

ENFERMEDAD MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES

SÍNDROME	AUTOANTÍGENO	CONSECUENCIA
Crioglobulinemia esencial mixta	Complejos factor reumatoide IgG	Vasculitis sistémica
Lupus eritematoso sistémico	ADN, histonas, ribosomas, snRNP, scRNP	Glomerulonefritis, vasculitis, artritis

* categorizadas por tipo de daño tisular

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES*

ENFERMEDAD MEDIADA POR CÉLULAS T

SÍNDROME	AUTOANTÍGENO	CONSECUENCIA
Esclerosis múltiple / Encefalitis autoinmune experimental	Proteína básica de mielina, proteína proteolípídica, MOG	Invasión del cerebro por células T CD4; déficits diversos en el SNC
Artritis reumatoide	Agrecano, vimentina, gelsolina, AHSN, GFAP, A1BG...	Inflamación y destrucción de la articulación
Diabetes mellitus tipo I	Antígenos de células β pancreáticas	Destrucción de células β, diabetes mellitus dependiente de insulina

* categorizadas por tipo de daño tisular

FINGOLIMOD: primer tratamiento oral aprobado por FDA/EMA para la esclerosis múltiple

Fingolimod, a sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator, causes internalisation of the receptor on lymphocytes. This effect blocks the pathway of egress and recirculation of lymphocytes through the lymphoid organs, by preventing access to the medullary sinus. Therefore, antigen specific T-cells which are generated in multiple sclerosis would be reduced in number on exit from the lymphoid organs, and would be prevented from recirculating through CNS

Fingolimod has been shown to promote vascular junction assembly and integrity by inducing translocation of VE-cadherin and β-catenin to focal adhesion sites. These can complex with the intracellular cortical actin ring, promoting membrane stability via S1P receptor signalling, not internalisation

Fingolimod has been found to be anti-apoptotic to rodent oligodendrocyte progenitors in vitro, and has been found to control their maturation in a dose dependent manner. Human oligodendrocyte progenitors showed similar reactions to the drug, indicating that it may be useful in stimulating or expanding endogenous remyelination repair mechanisms.

CCCCCCCCc1ccc(cc1)CN(C)CO

- derivado del metabolito miriocina (ISP-1) del hongo *Isaria sinclairii*.
- una vez fosforilado, actúa como **superagonista** sobre los receptores S1PR1 de esfingosina-1-fosfato presentes en la superficie de timocitos y linfocitos
- al **secuestrar a los linfocitos en los nódulos linfáticos**, reduce el número total de linfocitos circulantes capaces de montar una respuesta autoinmune hacia la vaina de mielina que rodea los axones.
- riesgo de bradicardia tras la primera dosis.

Rechazo de Órganos Trasplantados



- Rechazo hiperagudo:** mediado por anticuerpos preformados del receptor frente a antígenos del donante, ocurre casi inmediatamente después de la perfusión del órgano trasplantado.
- Rechazo agudo**
 - 2.1. **Rechazo celular agudo:** mediado por células T citotóxicas, causa daño tanto intersticial como vascular. Esta respuesta celular se observa con más frecuencia en los meses iniciales que siguen al trasplante.
 - 2.2. **Rechazo humoral agudo:** se sensibilizan células B del receptor a antígenos del donante en el órgano trasplantado y producen anticuerpos frente a estos aloantígenos después de un período de 7 a 10 días. La respuesta está típicamente dirigida hacia las células endoteliales → **rechazo vascular agudo**.
- Rechazo crónico:** de naturaleza tanto humoral como celular, es consecuencia de una inflamación crónica producida por la respuesta de células T activadas frente a antígenos del donante. No tiene lugar hasta pasados meses/años después del trasplante.

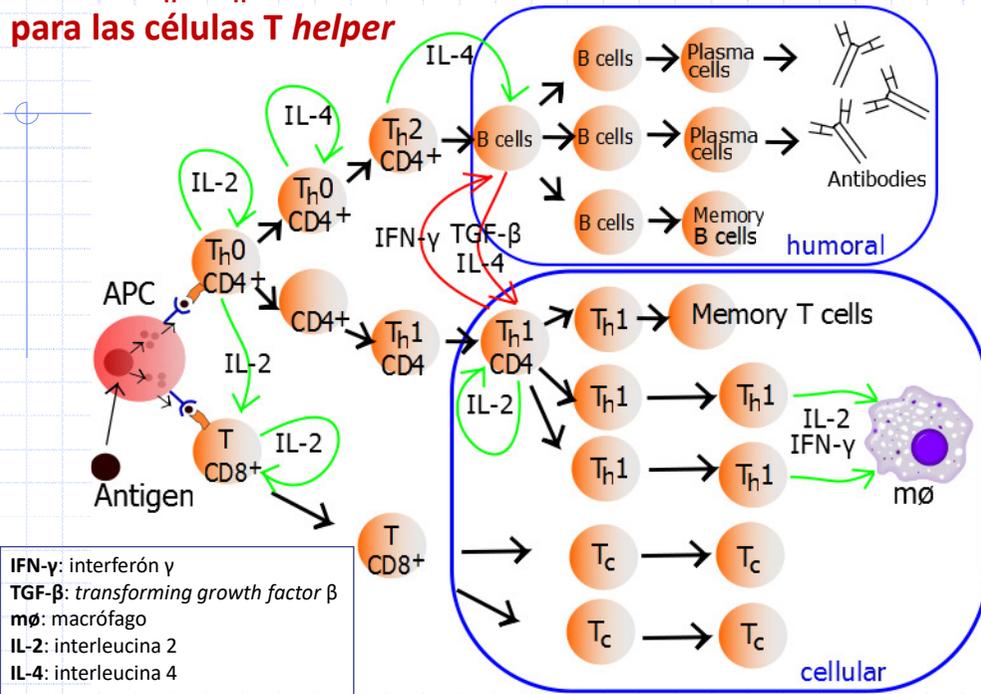
Los rechazos hiperagudos y agudos se controlan generalmente bien compatibilizando donantes/receptores y mediante terapia inmunosupresora. El rechazo crónico constituye hoy día la patología más corriente asociada al trasplante que puede poner en peligro la vida del paciente.

Enfermedad Injerto frente a Hospedador (Graft vs. Host)

- complicación importante de los trasplantes de médula ósea alogénica o de células madre.
- reacción inflamatoria aloinmune que tiene lugar cuando las células inmunes trasplantadas atacan a las células del receptor.
- típicamente implica a la piel (erupción), tracto gastrointestinal (diarrea), pulmón (neumonitis) e hígado (enfermedad veno-oclusiva) y su pronóstico varía entre reservado y grave.
- a menudo es de menor intensidad si se eliminan las células T de la médula del donante antes del trasplante.

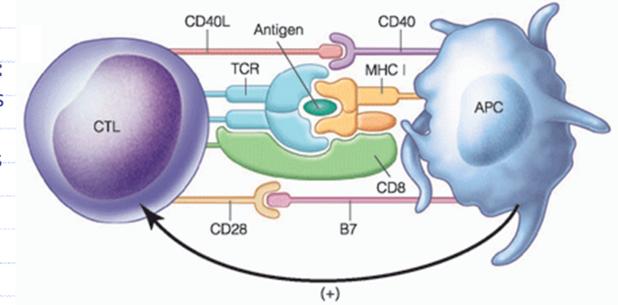
Una reacción suave/moderada de este tipo puede tornarse beneficiosa cuando las células inmunes del donante atacan a células tumorales del receptor que han sobrevivido a la radioterapia y/o quimioterapia agresiva ("efecto injerto frente a leucemia"). En este caso, la purga de células T de la médula del donante puede no ser la mejor aproximación.

Modelo T_h1/T_h2 para las células T helper

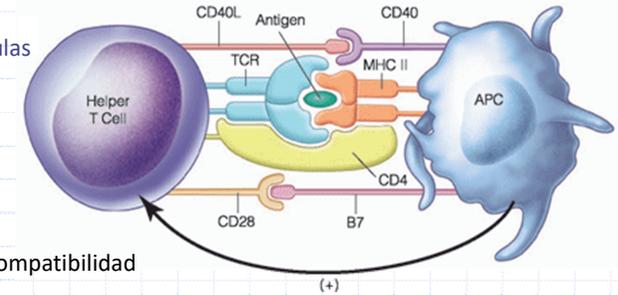


Activación de células T

Linfocito T citotóxico $CD8^+$:
 MHC clase I + interacciones complementarias con moléculas coestimuladoras



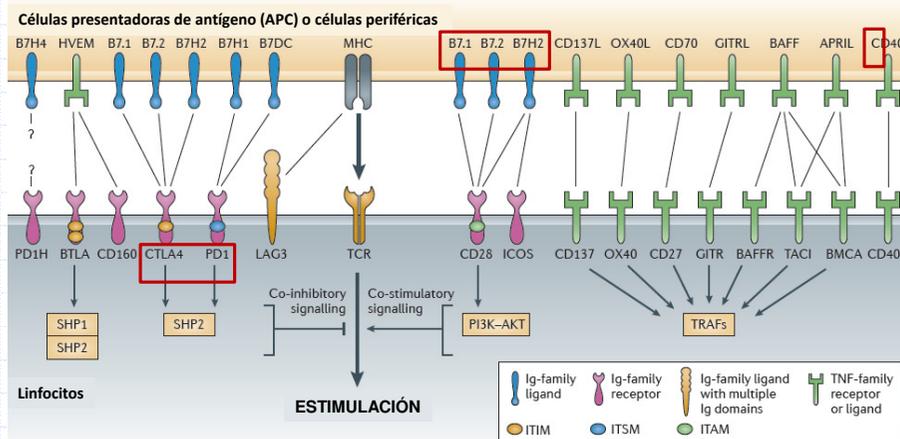
Célula T helper $CD4^+$:
 MHC clase II + interacciones complementarias con moléculas coestimuladoras



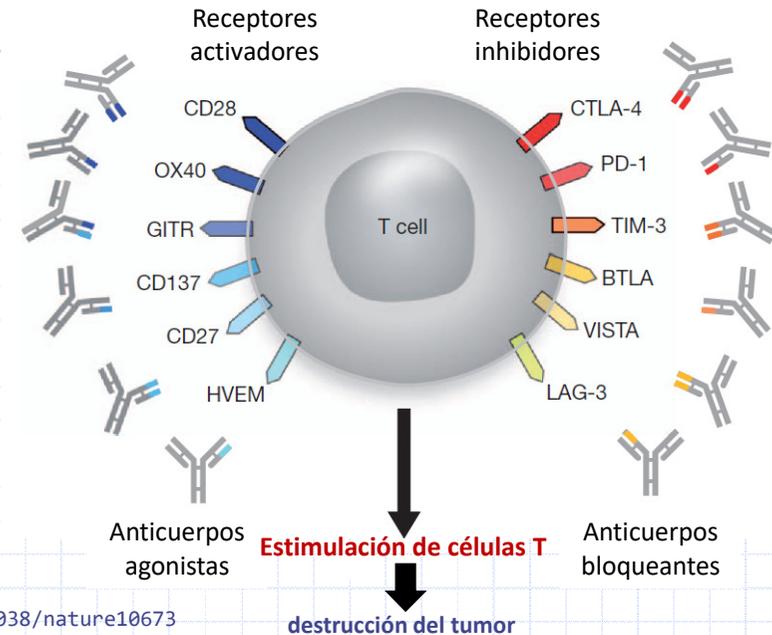
APC = célula presentadora de Ag
TCR = receptor de células T
MHC = complejo mayor de histocompatibilidad

Inmunomodulación: Uso de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión recombinantes que tienen como diana alguna de las moléculas de señalización presentes en la superficie de determinadas células T y B del sistema inmunológico y se utilizan para conducir la respuesta inmune en una determinada dirección.

- superfamilia de las **inmunoglobulinas (Ig): ligandos y receptores**
- superfamilia del receptor del **factor de necrosis tumoral (TNF): ligandos y receptores**



Dianas en las células T para terapia inmunoreguladora por anticuerpos



Otros fármacos que modulan el sistema inmune

➤ para el tratamiento de infecciones víricas:

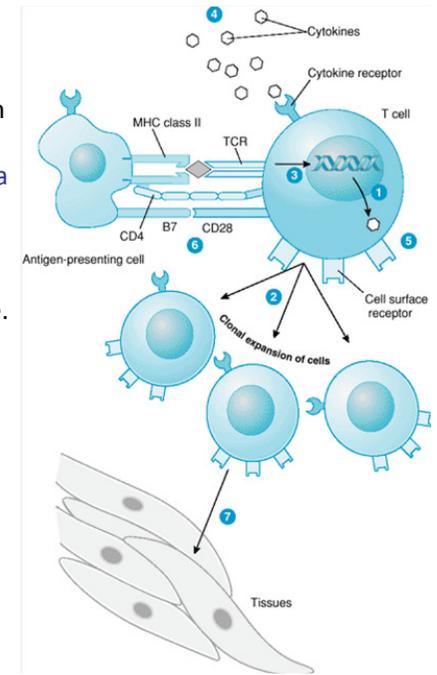
- ❑ Anticuerpos producidos en respuesta a **vacunas** (uso profiláctico): inmunización frente a sarampión, paperas, rubeola, hepatitis B, etc.
- ❑ **Interferones**: proteínas producidas en respuesta a una infección vírica y que inhiben la replicación de los virus.
 - tipo I: interferones α y β
 - tipo II: interferón γ
- ❑ **Imiquimod**: interacciona con los receptores *Toll-like* TLR7 y TLR8 para potenciar la inmunidad innata; aprobado para el tratamiento de ciertas infecciones producidas por virus del papiloma humano.

➤ con aplicación en enfermedades neoplásicas:

- ❑ **Interferones**.
- ❑ **Levamisol**: provoca la secreción de citocinas por parte de macrófagos y células T; junto con 5-fluorouracilo en tratamiento de cáncer de colon.
- ❑ **Interleucina-2**: tratamiento del melanoma; baja tasa de respuesta y toxicidad relativamente alta.
- ❑ **Tretinoína** = ácido retinoico todo trans (*all-trans retinoic acid*, ATRA): unión a RAR \rightarrow diferenciación de células de leucemia promielocítica aguda en granulocitos.

Aproximaciones mecánísticas para la supresión farmacológica del sistema inmunitario:

1. Inhibición de la expresión de genes para modular las respuestas inflamatorias.
2. Depleción de las poblaciones de linfocitos en expansión mediante **agentes citotóxicos**.
3. **Inhibición de la señalización linfocitaria para bloquear la activación y expansión de los linfocitos.**
4. Neutralización de citocinas que son esenciales para mediar la respuesta inmune.
5. Depleción de células inmunitarias específicas, generalmente mediante **anticuerpos anticelulares específicos**.
6. Bloqueo de la coestimulación para inducir anergia.
7. Bloqueo de la adhesión celular para evitar la migración y el "homing" de las células inflamatorias.
8. Inhibición de la inmunidad innata, incluyendo la activación del complemento.



1. Inhibidores de la Expresión Génica: Glucocorticoides (tema 32)

- ✓ La mayor parte de sus acciones se ejercen como consecuencia de su unión al receptor de glucocorticoides \rightarrow translocación del complejo al núcleo y fijación a los elementos de respuesta (GRE) en las regiones promotoras de genes específicos \rightarrow regulación, bien al alza o a la baja, de la expresión génica.
- ✓ Amplios efectos antiinflamatorios.
- ✓ Importantes efectos metabólicos en prácticamente todas las células del cuerpo.
- ✓ A dosis farmacológicas, suprimen la activación y la función de las células del sistema inmune tanto innato como adaptativo.
- ✓ Disminución de la producción de muchos mediadores inflamatorios, incluyendo citocinas clave como TNF- α y las interleucinas 1 (IL-1) y 4 (IL-4), así como la COX \rightarrow supresión de la biosíntesis de eicosanoides y de la señalización.

El efecto global de la administración de glucocorticoides es profundamente antiinflamatorio e inmunosupresor, lo que explica su amplia utilización para el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias como la AR y el rechazo de trasplantes.

2. Agentes Citotóxicos

Como inmunosupresores se utilizan dos clases de fármacos empleados en la quimioterapia de las enfermedades neoplásicas:

- **2.1. Antimetabolitos**: análogos estructurales de metabolitos naturales que inhiben rutas bioquímicas esenciales.
 - **Azatioprina (AZA)**, el primer fármaco utilizado clínicamente para suprimir el sistema inmune después de un trasplante y todavía útil con esta indicación.
 - **Metotrexato (MTX)**, potente inhibidor de varias isoformas de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).
 - **Ácido micofenólico (MPA)** y **micofenolato de mofetilo (MMF)**.
 - **Leflunomida**, un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), una enzima clave en la síntesis del UMP.
- **2.2. Agentes alquilantes**: interfieren con la replicación del ADN y la expresión génica.
 - **Ciclofosfamida**, profármaco que tras su activación reacciona con el ADN, dando lugar a lesiones en las bases y enlaces intercatenarios (entre las dos hebras).

El fin terapéutico, tanto en la quimioterapia antineoplásica como en la inmunosupresión, es la eliminación de células indeseables.

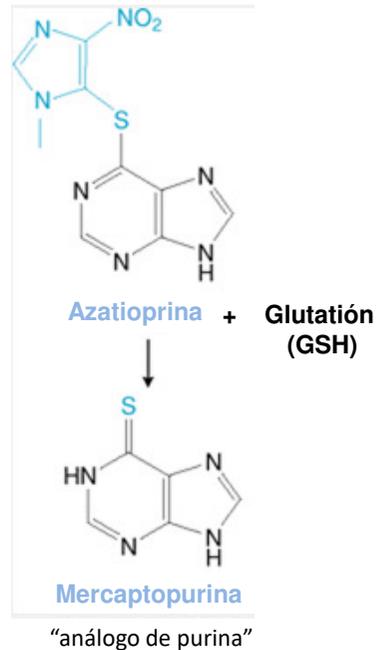
Azatioprina (AZA)

▪ **Profármaco** de 6-mercaptopurina (6-MP), la cual se libera lentamente a medida que AZA reacciona de forma no enzimática con glutatión (GSH) u otros compuestos con un grupo sulfidrilo libre.

La liberación lenta de 6-MP a partir de AZA favorece la inmunosupresión, mientras que la propia 6-MP es más útil como antineoplásico.

▪ Aunque AZA prolonga la supervivencia del órgano trasplantado, es menos eficaz que MMF en mejorar la supervivencia a largo plazo de los aloinjertos de riñón.

▪ También utilizada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.



Metotrexato (MTX)

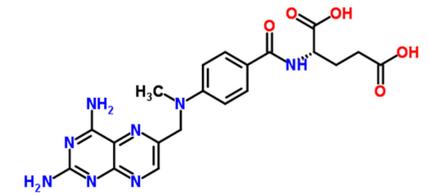
▪ Análogo del ácido fólico empleado desde los 1950s para el tratamiento de **neoplasias** y de una gran variedad de enfermedades de carácter inmunitario, como la **artritis** y la **psoriasis**, y también para prevenir el rechazo de trasplantes.

▪ Actividad antiinflamatoria independiente de su acción citotóxica y mantenida en combinación con folato que es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide.

▪ Puede aumentar los niveles de adenosina, un potente mediador antiinflamatorio endógeno que inhibe la adhesión de neutrófilos, la fagocitosis y la generación de superóxido.

▪ Produce apoptosis de células T CD4 y CD8 activadas pero no de las que están en reposo.

▪ Fármaco versátil debido a la combinación de efectos antineutrófilos, anti-células T y antihumorales (↓ producción de anticuerpos).



Ácido micofenólico (MPA) y micofenolato mofetilo (MMF)

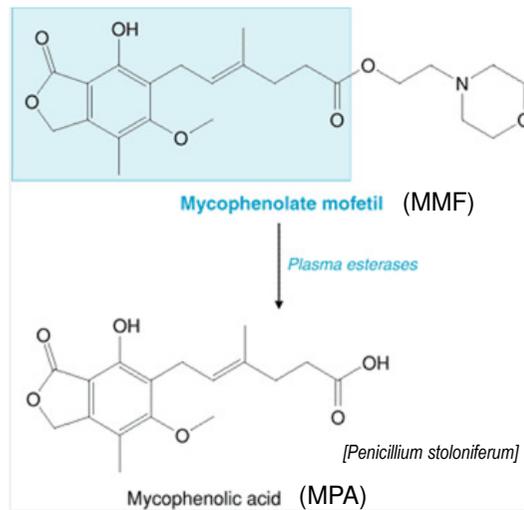
▪ MPA es un inhibidor de la **inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)**, la enzima limitante en la biosíntesis de guanosina.

▪ El **profármaco** micofenolato mofetilo (MMF) tiene una biodisponibilidad mucho mayor.

▪ Alta especificidad y profundo efecto en linfocitos

▪ Se utiliza, junto con ciclosporina y glucocorticoides, para prevenir el rechazo de trasplantes

▪ Riesgo de aparición de linfoma o cáncer de piel.



MMF tiene una mayor biodisponibilidad oral que MPA. MMF administrado p.o. se absorbe a la circulación, donde las esterasas plasmáticas rompen rápidamente el enlace éster → MPA.

Ácido micofenólico (MPA) y micofenolato mofetilo (MMF)

▪ MPA es un inhibidor de la **inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)**, la enzima limitante en la biosíntesis de guanosina.

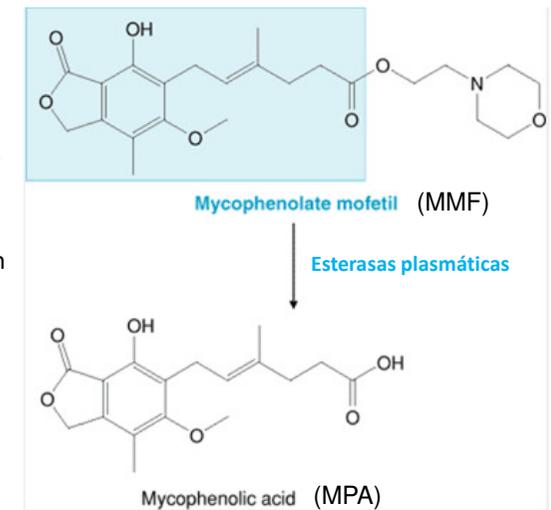
▪ El **profármaco** micofenolato mofetilo (MMF) tiene una biodisponibilidad mucho mayor.

▪ Alta especificidad y profundo efecto en linfocitos.

▪ Se utiliza junto con ciclosporina y glucocorticoides para prevenir el rechazo de trasplantes.

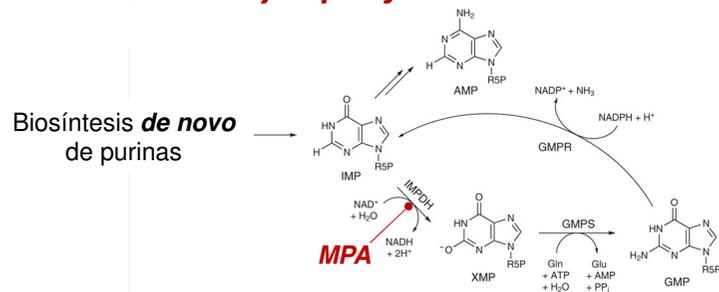
▪ Riesgo de aparición de linfoma o cáncer de piel.

▪ En combinación con otros inmunosupresores, riesgo de hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.



MMF tiene una mayor biodisponibilidad oral que MPA. MMF administrado p.o. se absorbe y en la sangre circulante las esterasas plasmáticas rompen rápidamente el enlace éster → MPA.

Mecanismo de acción y especificidad del MPA



Dos factores contribuyen a la especificidad de MPA y MMF por los linfocitos:

1. Los linfocitos dependen de la **ruta de novo** de síntesis de purinas mientras que la mayoría de los tejidos hacen un amplio uso de la **ruta de rescate (salvage pathway)**. La primera ruta requiere IMPDH, pero no así la segunda.
2. La actividad IMPDH está codificada por dos genes. MPA inhibe preferentemente a la **IMPDH tipo II**, la isoforma que se expresa principalmente en linfocitos.

La conjunción de estos factores confiere a MPA y MMF selectividad frente a células T y B, con una baja toxicidad hacia otras células.

Consecuencias de la inhibición de IMPDH por MPA

La reducción de las concentraciones intracelulares de guanosina (y la elevación de las de adenosina) produce:

- ✓ muchos efectos “aguas abajo” (*downstream*) sobre la activación y actividad de los linfocitos:
 - **efecto citostático** sobre linfocitos, e
 - inducción de **apoptosis en células T activadas** → eliminación de líneas reactivas de células proliferativas.
- ✓ disminución de la expresión de moléculas de adhesión, necesarias para el reclutamiento de varios tipos de células inmunitarias a sitios de inflamación porque se necesita la guanosina para algunas reacciones de glicosilación.
- ✓ producción disminuida de NO por neutrófilos porque la guanosina es un precursor de la tetrahydrobiopterina (BH₄), la cual regula a la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

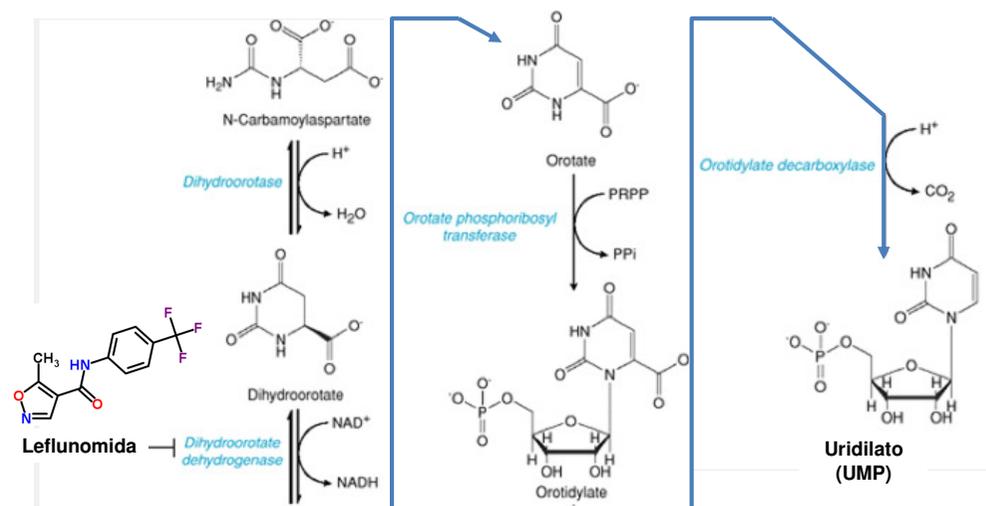
Selectividad: la NOS endothelial (eNOS), que controla el tono vascular y está regulada por Ca²⁺ y calmodulina, no se ve afectada por cambios en las concentraciones de guanosina.

Estudios clínicos con MMF

- más eficaz que AZA para prevenir el rechazo agudo de **trasplantes de riñón**. Los modelos animales han demostrado que también se reduce más eficazmente el rechazo crónico en los receptores tratados con MMF que en aquellos tratados con AZA o ciclosporina.
- su eficacia en el tratamiento del rechazo crónico puede estar relacionada con su inhibición de la proliferación, tanto de linfocitos como de células musculares lisas, característica del rechazo crónico.
- también es eficaz en el tratamiento de las **enfermedades autoinmunes**. En la artritis reumatoide, reduce los niveles de factor reumatoide, inmunoglobulina y células T.
 - frecuentemente utilizado en la terapia inicial de la **nefritis lúpica**.
 - informes aislados de éxito en el tratamiento de miastenia grave, psoriasis, anemia hemolítica autoinmune y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Leflunomida: mecanismo de acción

- Inhibidor de la síntesis de pirimidinas: bloquea específicamente la síntesis de uridilato (UMP) al inhibir a la **dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD)**, enzima clave en la síntesis de **UMP**, el cual es esencial para la síntesis de todas las pirimidinas.



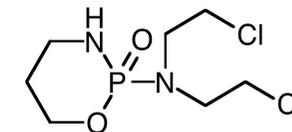
Leflunomida: efectos e indicaciones

- Experimentalmente, su mayor eficacia es en la reducción de poblaciones de células B pero también se observa un efecto significativo sobre células T.
- Aprobado para la **artritis reumatoide** pero también muestra una eficacia significativa en el tratamiento de otras enfermedades inmunitarias, como la granulomatosis de Wegener, el lupus eritematoso sistémico y la miastenia grave.
- Extiende la supervivencia del trasplante y limita la reacción de rechazo en modelos animales.
- Efecto farmacológico prolongado debido a **circulación enterohepática** significativa. *Se puede administrar colestiramina si hay que eliminar leflunomida del organismo de forma rápida ("lavado").*

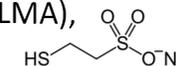
Efectos adversos más significativos: **diarrea** y **alopecia reversible**.

2.2. Agentes alquilantes

Ciclofosfamida (profármaco)



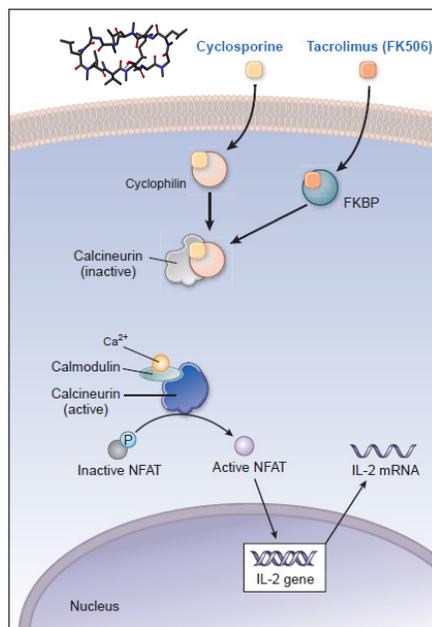
- Activado por CYP2B6 y CYP3A4 (precaución con inductores/inhibidores).
- La mostaza de fosforamida resultante da lugar a **enlaces cruzados intercatenarios** en el ADN.
- Efecto mayoritario sobre la proliferación de células B pero puede potenciar las respuestas de células T → empleo en enfermedades inmunitarias limitadas a trastornos de la inmunidad humoral, en particular el **lupus eritematoso sistémico** (y posiblemente la supresión de formación de anticuerpos frente a injertos de xenotrasplantes).
- Efectos adversos** (muy relacionados con la dosis): cistitis hemorrágica (por el metabolito acroleína), mielosupresión, alopecia, esterilidad, riesgo aumentado de cánceres secundarios (vejiga, SMD, LMA), cardiotoxicidad (<1%), etc.



*Se puede conseguir la destoxificación de la acroleína cuando se administran altas dosis de ciclofosfamida por infusión i.v. mediante la co-administración de **MESNA** (su grupo -SH reacciona con el aldehído insaturado de la **acroleína** liberada).*

3. Inhibidores Específicos de la Señalización Linfocitaria

- La estimulación de las **células T** ocasiona un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. Calmodulina/ Ca^{2+} activa la desfosforilación mediada por **calcineurina** del factor de transcripción citoplasmático **NFATc** (*nuclear factor of activated T cells*).
- NFATc activado migra al núcleo ("traslocación") donde, en forma de dímero con el NFAT nuclear (**NFATn**), promueve la transcripción del gen *IL-2* y de otros genes.
- IL-2** es una citocina importante que actúa de forma autocrina y paracrina para producir la activación y proliferación de las células T.
- ✓ **Ciclosporina** y **tacrolímus** atraviesan la membrana plasmática y se unen a las inmunofilinas citosólicas **ciclofilina** y **FK506-binding protein (FKBP)**, respectivamente.



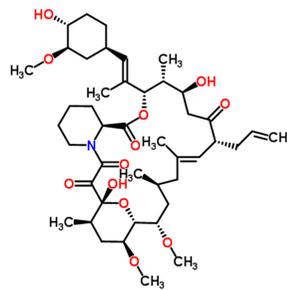
3.1. Ciclosporina (CsA)

- undecapéptido** aislado de un hongo del suelo, *Tolypocladium inflatum*.
- descubierta en 1976 como inhibidor específico de la inmunidad mediada por células T, la CsA hizo posible el **trasplante de corazón** en pacientes con fallo cardíaco grave.
- se une a la **ciclofilina** (una inmunofilina) y el complejo CsA-ciclofilina se fija a la **calcineurina (CaN)**, cuya actividad fosfatasa queda así inhibida → se evita la traslocación del NFATc al núcleo → supresión en las células T activadas de la expresión de genes que codifican IL-2, etc.
- aprobada para su empleo en **trasplantes de órganos, psoriasis, y artritis reumatoide**.
- utilizada ocasionalmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes raras que no responden a otros inmunosupresores.
- utilidad limitada por sus **efectos adversos graves**, que incluyen **nefrotoxicidad**, hipertensión, hiperlipidemia, neurotoxicidad y hepatotoxicidad (mecanismo relacionado con su estimulación de la producción de *transforming growth factor-β* (TGF-β) → aumento de síntesis de matriz extracelular → fibrosis intersticial).



3.2. Tacrolimús

- inicialmente conocido como **FK506**.
- trieno macrocíclico aislado de *Streptomyces tsukubaensis*.
- 50–100 veces más potente como inmunosupresor que CsA.
- se une a **FK-binding protein (FKBP)** y el complejo tacrolimús–FKBP inhibe a la **calcineurina (CaN)**.
- da lugar a una disminución de la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ y TNF- α *in vitro*.
- inhibe la inmunidad mediada por células sin suprimir las funciones de las células B y las *natural killer* (NK).
- nefrotóxico
- aprobado como inmunosupresor *p.o.* para trasplantes de órganos.



También formulaciones tópicas para el tratamiento de la dermatitis atópica y otras enfermedades eczematosas.

CICLOSPORINA

- rápida absorción *p.o.*; efecto de primer paso importante; amplio metabolismo por CYP3A4; eliminación biliar; nefrotoxicidad
- prevención rechazo tejidos y órganos trasplantados, psoriasis, síndrome nefrótico



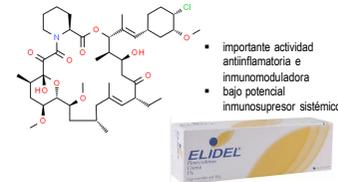
(microemulsión; cápsulas de gelatina blanda)

TACROLIMÚS

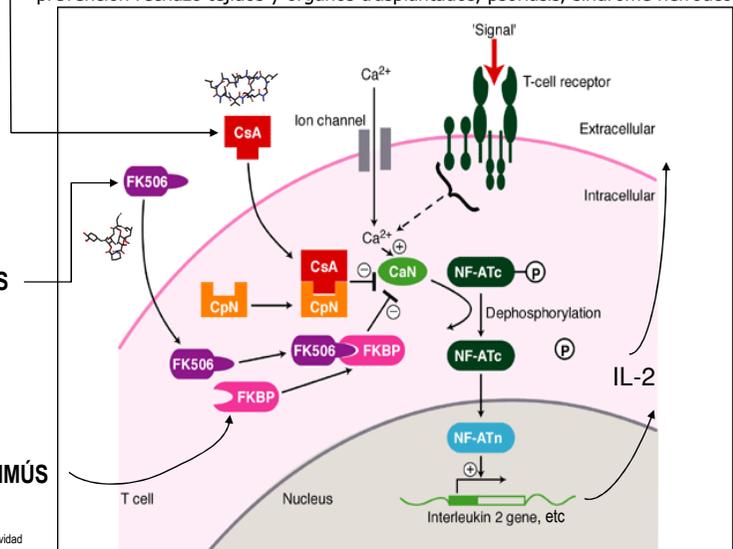


dermatitis atópica

PIMECROLIMÚS



- importante actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora
- bajo potencial inmunosupresor sistémico

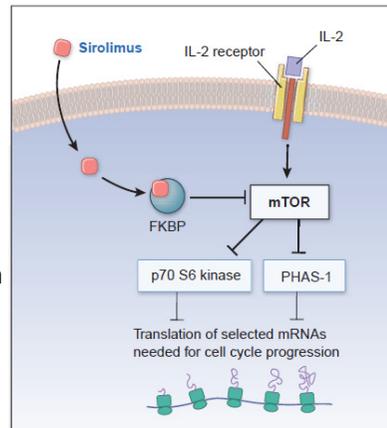


Mechanism of action of cyclosporine or tacrolimus (FK506)

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

3.3. Sirolimús

- originalmente, **rapamicina**.
- trieno macrocíclico aislado de *Streptomyces hygroscopicus*.
- se une a **FKBP** y el complejo sirolimús–FKBP se fija e inhibe **molecular target of rapamycin (mTOR)**, una serina-treonina kinasa que fosforila p70 S6 kinasa y PHAS-1 (entre otros sustratos).
- bloquea la señalización por el receptor de IL-2 requerida para la proliferación de células T.



p70 S6 kinasa y PHAS-1 regulan la traducción, la primera mediante la fosforilación de proteínas (incluyendo la ribosomal S6) implicadas en la síntesis proteica, y la segunda mediante la inhibición de la actividad del factor eIF4E requerido para la traducción. Al inhibir a mTOR, sirolimús-FKBP inhibe la síntesis de proteínas y detiene la división celular en fase G₁.

- no nefrotóxico
- los efectos adversos incluyen hiperlipidemia, leucopenia, y trombocitopenia.

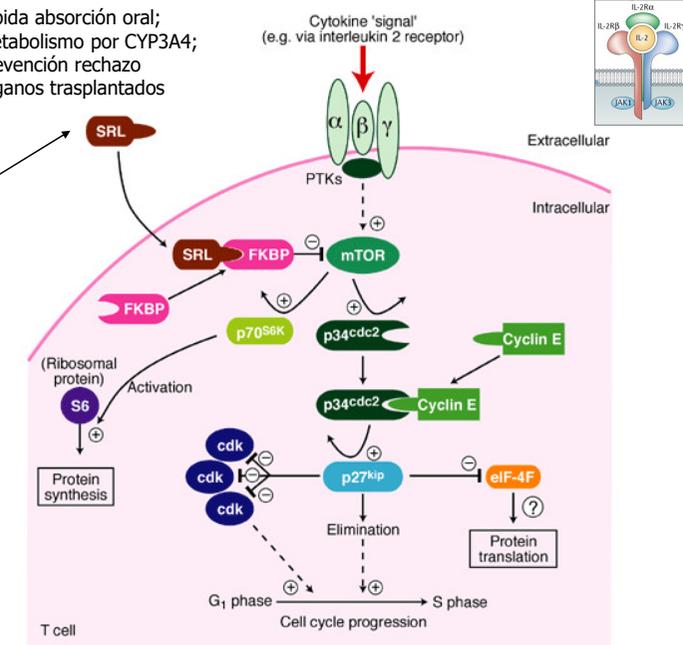


Se han aprobado 'stents' que eluyen sirolimús para su uso en el tratamiento de la cardiopatía isquémica → inhibición en la arteria coronaria de la proliferación de células musculares lisas vasculares → riesgo reducido de restenosis.

- rápida absorción oral; metabolismo por CYP3A4; prevención rechazo órganos trasplantados

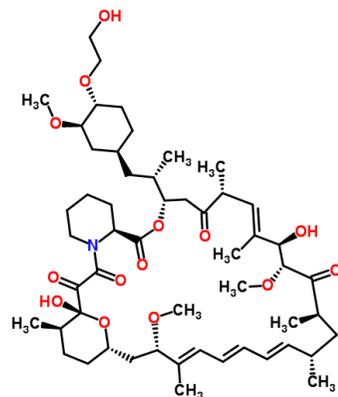
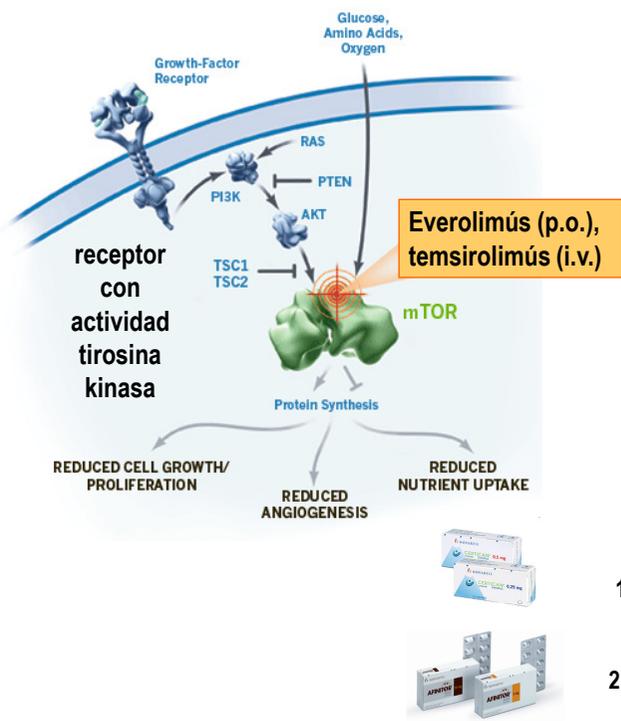


(solución oral y tabletas)



Mechanism of action of sirolimus (rapamycin)

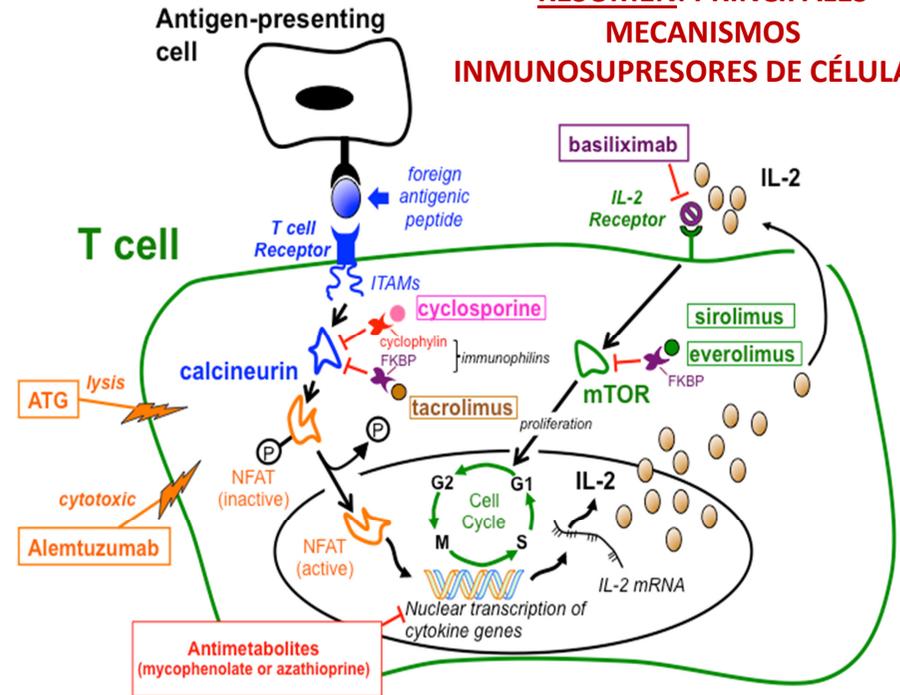
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press



EVEROLIMÚS

1. Prevención del rechazo de trasplantes (Certican®)
2. Tratamiento del carcinoma renal avanzado (Afinitor®)

RESUMEN: PRINCIPALES MECANISMOS INMUNOSUPRESORES DE CÉLULAS T



4. Inhibición de Citocinas

Las **Citocinas** son:

- mediadores de señalización críticos en la función del sistema inmune.
 - pleiotrópicas, es decir, ejercen efectos diferentes dependiendo de la célula diana y del conjunto de citocinas en el medio.
- Los usos farmacológicos de las citocinas o de sus inhibidores pueden tener efectos impredecibles.
- La terapia anticitocina está todavía en su infancia: desarrollo de fármacos que inhiben las citocinas proinflamatorias.

Factor α de Necrosis Tumoral (TNF- α)

- ✓ **citocina** secretada por macrófagos, mastocitos y células T_H activadas (especialmente células Th1), con un papel fundamental en muchos aspectos de la respuesta inflamatoria,
- ✓ estimula a los macrófagos para que produzcan metabolitos citotóxicos → aumento de su actividad fagocítica,
- ✓ estimula la producción de proteínas de fase aguda, tiene efectos pirogénicos y fomenta la contención local de la respuesta inflamatoria, tanto directa como indirectamente (a través de otras citocinas inducidas por TNF- α),
- ✓ juega un papel central en la fisiopatología de numerosas **enfermedades autoinmunes**.

TNF- α en enfermedades autoinmunes: indicaciones

- **Artritis reumatoide (AR):** los macrófagos en una articulación enferma secretan TNF- α , el cual activa a:
 - células endoteliales → regulación al alza de la expresión de moléculas de adhesión → reclutamiento de células inflamatorias a la articulación,
 - otros monocitos → retroalimentación positiva sobre la activación de células T y fibroblastos sinoviales,
 - fibroblastos sinoviales → secreción de interleucinas, que reclutan células inflamatorias adicionales.

Con el paso del tiempo se hipertrofia el sinovio y se forma un pannus que conduce a la destrucción de hueso y cartilago en la articulación, produciendo la deformidad y dolor característicos de la AR.



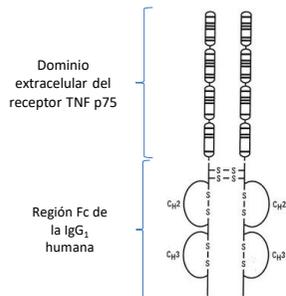
- **Psoriasis:** agentes tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos.
- **Enfermedad de Crohn**

4.1. Terapias aprobadas que interfieren con la actividad TNF- α : fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

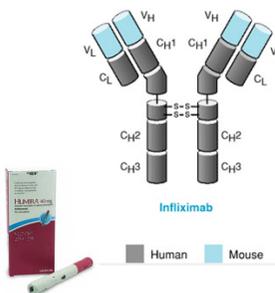
1. **Etanercept**, dímero soluble (Ac) del receptor TNF;
2. **Infliximab**, anticuerpo de ratón parcialmente humanizado frente al TNF- α humano
3. **Adalimumab**, anticuerpo IgG₁ frente a TNF- α completamente humanizado
4. **Certolizumab pegol**, fragmento pegilado de un anticuerpo anti-TNF- α que carece de la región F_c

Deben tenerse en cuenta **efectos adversos** importantes cuando se administran antagonistas de TNF. Todos los pacientes deberían ser examinados al comienzo de la terapia porque existe un gran riesgo de que se reactive una tuberculosis latente. En cualquier paciente que desarrolle una infección durante el tratamiento con un antagonista de TNF- α hay que considerar la instauración de un tratamiento antibiótico agresivo. La vigilancia epidemiológica también ha sugerido que puede existir un riesgo de enfermedad desmielinizante con la terapia anti-TNF aunque, de momento, no se ha determinado si la relación es causal.

Organización molecular de los dominios de etanercept e infliximab



Etanercept: dominio extracelular del receptor TNF humano fusionado con el fragmento F_c de la IgG₁ humana = receptor "señuelo" que une TNF- α y TNF- β circulantes, evitando así que accedan a los tejidos diana.



Infliximab: anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado frente a TNF- α . Las regiones de las cadenas variables pesada (V_H) y ligera (V_L) derivan de secuencias antihumanas de ratón mientras que el resto del anticuerpo (regiones constantes, C_H y C_L) está constituido por secuencias de anticuerpo humano → reducción del desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Adalimumab es un anticuerpo más reciente completamente humanizado frente a TNF- α humano

Features of the CIMZIA pre-filled syringe

- Oversized plunger rod** provides stability
- Large thumb pad** makes it easy for patients to push the plunger
- Nonslip finger grip** allows patients to hold the syringe steady using various grip positions

Certolizumab pegol

- Oval syringe barrel** helps prevent spinning between fingers and magnifies graduation, allowing patients to see medication
- Rounded finger loop** for easy removal of pull cap

Etanercept

Primeros anticuerpos monoclonales biosimilares comercializados en Europa (y otros países)



- ✓ anticuerpos monoclonales **anti-TNF** desarrollados específicamente para ser muy semejantes a un medicamento biológico ya comercializado,
- ✓ mismas indicaciones: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica y psoriasis.
- ✓ suministrados en la misma forma farmacéutica y de igual potencia,
- ✓ sin diferencias clínicamente significativas en calidad, eficacia o seguridad, demostrado mediante ensayos clínicos controlados*, con la marca original.

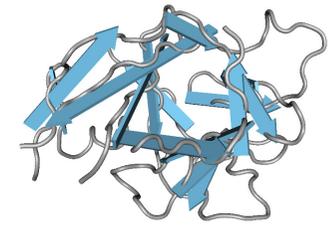
*a diferencia de los "biomiméticos" o "biocopias"

4.2. Antagonista de IL-1

Anakinra:

- ✓ forma recombinante **no glicosilada de IL-1ra humano** que se ha aprobado para el tratamiento de la **artritis reumatoide** (inyecciones subcutáneas diarias debido a su semivida corta de solo 4 a 6 h).
- ✓ efectos modestos sobre dolor e hinchazón pero reducción significativa de las erosiones óseas, posiblemente porque disminuye la producción de osteoclastos y bloquea la liberación inducida por IL-1 de metaloproteasas de las células sinoviales.
- ✓ también eficaz para el tratamiento de ciertos síndromes raros mediados en parte por niveles aumentados de IL-1, como el de **Muckle-Wells** y la **fiebre hiberniana familiar**.
- ✓ puede producir neutropenia y aumentar la susceptibilidad a infecciones.

Interleucina-1 (IL-1)



- ✓ **Citocina** ancestral, expresada tanto en vertebrados como en invertebrados, que sirve como puente entre la inmunidad innata y la adaptativa.
- ✓ Dos formas, **IL-1 α** and **IL-1 β** , codificadas por genes diferentes.
- ✓ La mayor parte se genera por **células mononucleares activadas**.
- ✓ Estimula la producción de **IL-6**, potencia la expresión de moléculas de adhesión y estimula la proliferación celular.
- ✓ La modulación de la actividad IL-1 *in vivo* se consigue en parte por un **antagonista endógeno del receptor de IL-1 (IL-1ra)**.

4.3. Antagonista de IL-6

Tocilizumab:

- ✓ anticuerpo monoclonal IgG₁ humanizado frente a la cadena α del receptor de IL-6 humano: impide la unión de IL-6 a las formas tanto soluble como unida a membrana de este receptor.
-
- ✓ aprobado para el tratamiento de la **artritis reumatoide refractaria** a otras terapias y de la **artritis idiopática juvenil sistémica**; **ha demostrado su utilidad en COVID-19**.
 - ✓ posología recomendada = 8 mg/kg de peso corporal, administrados por perfusión i.v. una vez cada cuatro semanas.
 - ✓ reacciones adversas más frecuentes:
 - infecciones en el tracto respiratorio superior
 - nasofaringitis, cefalea, hipertensión
 - elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT)



5. Reducción de Células Inmunológicas Específicas

Algunos anticuerpos dan lugar a una **merma** en el número (“depleción”) de células reactivas en el sistema inmunológico, proporcionando así una terapia eficaz en el rechazo de trasplantes y en ciertas enfermedades autoinmunes.

5.1. Anticuerpos Policlonales

- **Globulina Anti-Timocitos (ATG)**: anticuerpos de conejo frente a timocitos humanos.

5.2. Anticuerpos Monoclonales (*monoclonal Antibodies = mAb*)

- **OKT3** (muromonab-CD3, anti-CD3): rechazo agudo trasplante renal.

- Anti-CD20 (linf. B maduros): **rituximab**, parcialmente humanizado, en artritis reumatoide refractaria a inhibidores TNF- α .

- Anti-CD25 (linf. T activados): **daclizumab** y **basiliximab**, frente a la cadena α del receptor de alta afinidad para IL-2, en terapia de inducción postrasplante.

- Anti-CD52: **alemtuzumab**, aprobado como terapia adyuvante en el tratamiento de la **leucemia linfocítica crónica** de células B y la **esclerosis múltiple recurrente recidivante**.



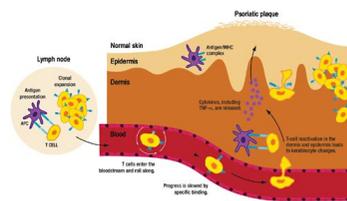
5.3. Proteína de fusión anticuerpo/receptor: **Alefacept**

➤ **proteína de fusión LFA-3/F_c**: interrumpe la señalización CD2–LFA-3, al unirse a CD2 de las células T → inhibición de la activación de células T.



➤ su porción F_c puede activar a células NK y mermar el número de células TEM en el sistema inmunitario.

➤ disminuye significativamente la gravedad de la **psoriasis en placas crónica**.



Precauciones:

- ❖ Dado que CD2 se expresa en otras células adaptativas del sistema inmunológico, pueden reducirse también de forma dosis-dependiente las **poblaciones de células T CD4 y CD8**: riesgo aumentado de infecciones graves (contraindicado en pacientes con SIDA).
- ❖ Posible asociación con un riesgo aumentado de cáncer de piel.

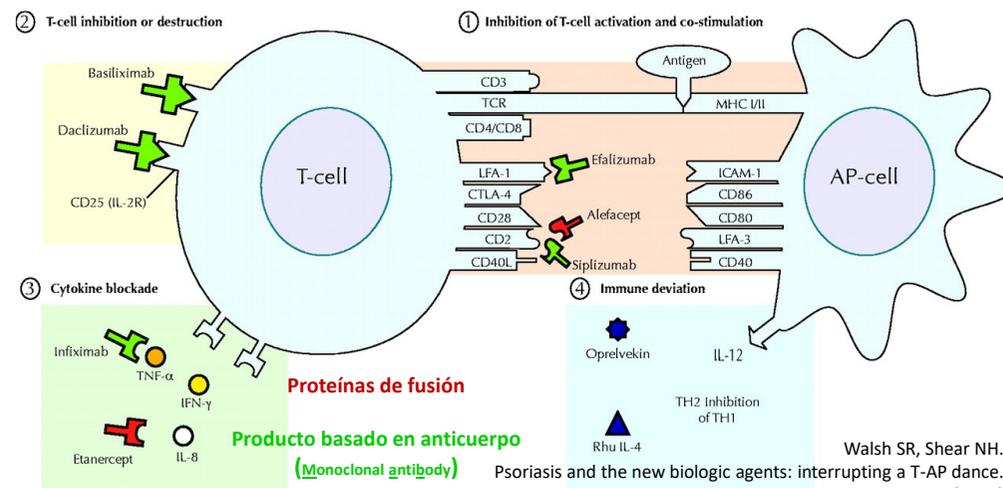
Antígeno 3 Asociado con la Función Linfocitaria *Lymphocyte Function-associated Antigen 3 (LFA-3)*

✓ también llamado **CD58**, es el contrarreceptor para **CD2**, un antígeno expresado en altas proporciones en la superficie de células T de memoria efectoras (TEM).

✓ La interacción de CD2 en las células T con LFA-3 en las células presentadoras de antígeno favorece la proliferación de células T y aumenta la citotoxicidad dependiente de células T.

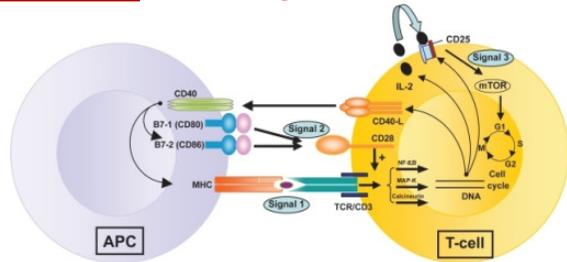
✓ Debido a que la población de TEM está elevada en pacientes con **psoriasis**, tiene mucho sentido diseñar agentes farmacológicos que interfieran con la interacción CD2–LFA-3 para el tratamiento de esta enfermedad.

Productos Biológicos para el Tratamiento de la Psoriasis



- (1) inhibición de activación y coestimulación de células T: **efalizumab, alefacept, siplizumab**
- (2) inhibición de proliferación o inducción de destrucción de células T: **basiliximab, daclizumab**
- (3) bloqueo de citocinas efectoras: **etanercept** (2004), **infliximab** (2005), **adalimumab** (2006), **ustekinumab** (2009, frente a IL-12 e IL-23), **secukinumab** (2015, frente a IL-17A).
- (4) desviación inmune: citocinas IL-11 (**oprelvekin**).

Coestimulación: concepto

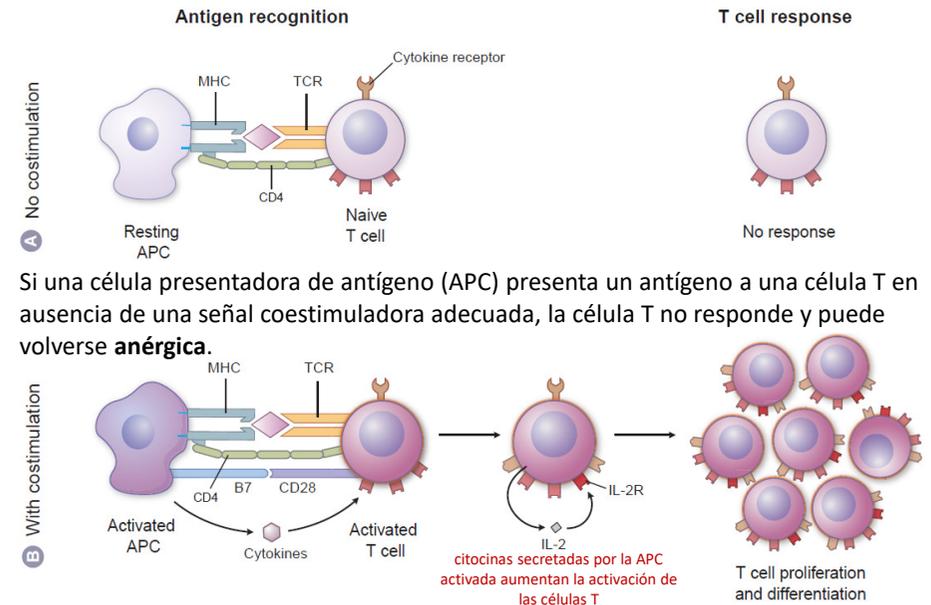


➤ Paradigma de que las células del sistema inmunológico típicamente requieren **dos** señales para su activación: si solo se proporciona una primera señal en ausencia de la segunda, la célula inmunológica diana puede volverse anérgica (“no reactiva”), en lugar de activada.

➤ Como la inducción de anergia podría conducir a la aceptación a largo plazo de un órgano injertado o limitar la extensión de una enfermedad autoinmune, la **inhibición de la coestimulación** representa una estrategia viable de **inmunosupresión**.

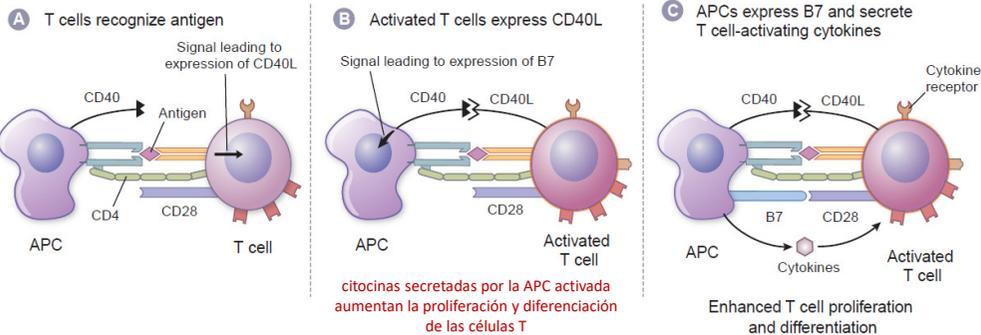
➤ Diversos agentes terapéuticos inhiben la coestimulación al bloquear la segunda señal requerida para la activación celular.

Coestimulación en la ruta de activación de células T



Si una APC presenta tanto el antígeno como una molécula coestimuladora como B7, la célula T prolifera y se diferencia en respuesta al estímulo antigénico.

Coestimulación y la interacción CD40-CD40L



Una APC presenta antígeno unido a MHC clase II a una **célula T CD4+**. El reconocimiento del antígeno por la célula T inicia una cascada de señalización intracelular que conduce a la expresión de ligando CD40 (**CD40L**) en su superficie.

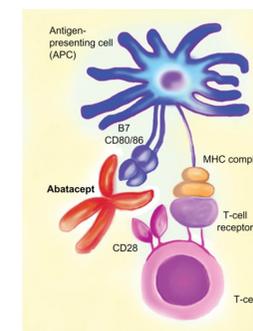
CD40L en la célula T activada se une a **CD40** en la superficie de la APC. La activación de CD40 genera una cascada de señalización intracelular que conduce a la expresión de **B7** en la superficie de la APC.

La proliferación y diferenciación de células T aumentan por la coestimulación de las células T por **MHC clase II-antígeno** (que se une al receptor de la célula T), **CD40** (que se fija a **CD40L** de la célula T) y **B7** (que se fija a **CD28** de la célula T).

6. Inhibidores de la Coestimulación

Abatacept

- consiste en **CTLA-4** fusionado a una región constante de **IgG₁**,
- forma complejos con moléculas **B7** (CD80/86) coestimuladoras sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC),
- el complejo B7-abatacept impide el envío de una señal coestimuladora (“señal 2”) y la célula T desarrolla anergia o sufre apoptosis → tratamiento eficaz para *regular a la baja* poblaciones específicas de células T (*downregulation*),
- aprobado para tratar la **artritis reumatoide refractaria** a MTX o antagonistas de TNF-α.



CTLA-4 = *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (=CD152), un receptor con mayor afinidad por CD80 y CD86 que CD28

Principales efectos adversos:

- ❖ exacerbaciones de bronquitis en pacientes con EPOC preexistente,
- ❖ aumento de la susceptibilidad a infecciones.

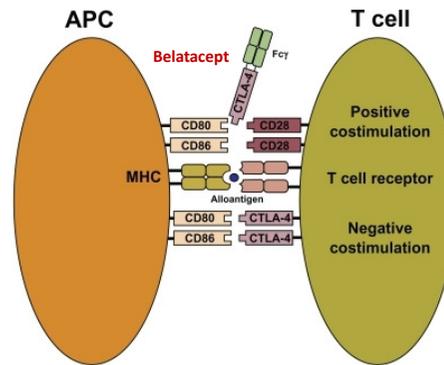


No debería administrarse Abatacept concomitantemente con antagonistas de TNF-α o anakinra porque la combinación entraña un riesgo inaceptablemente alto de infección.

6. Inhibidores de la Coestimulación

Belatacept

- análogo estructural de **abatacept** con afinidad aumentada por **B7.1** (CD80) y **B7.2** (CD86),
- producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante,
- tan eficaz como ciclosporina para inhibir el **rechazo agudo de trasplantes de riñón**,
- aprobado en 2011 con este fin, en combinación con glucocorticoides y ácido micofenólico.



Se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina 2 (IL-2) como tratamiento de inducción al tratamiento con belatacept

7. Bloqueo de la Adhesión Celular

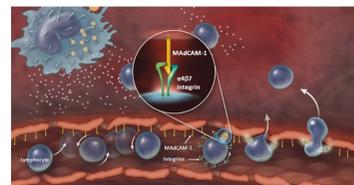
Las integrinas α_4 son críticas para la adhesión y *homing* de las células del sistema inmunitario. La integrina $\alpha_4\beta_1$ media sus interacciones con células que expresan *vascular cell adhesion molecule 1* (**VCAM-1**) mientras que la integrina $\alpha_4\beta_7$ media su fijación a células que expresan *mucosal addressin cell adhesion molecule 1* (**MAdCAM-1**).

7.2. Natalizumab

- ✓ anticuerpo monoclonal (humanizado de origen murino) frente a la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ que inhibe las interacciones entre células inmunes y células que expresan VCAM-1 o MAdCAM-1.
- ✓ indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia de la **esclerosis múltiple remitente recidivante** muy activa y **enfermedad de Crohn**.
- ✓ posible asociación en fase 4 con leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), un raro trastorno desmielinizante producido por infección con el virus JC.

7.3. Vedolizumab

- ✓ anticuerpo monoclonal frente a la integrina $\alpha_4\beta_7$.
- ✓ aprobado para el tratamiento de la **colitis ulcerosa** y la **enfermedad de Crohn**.



7. Bloqueo de la Adhesión Celular

La adhesión y migración de células T dependen de la interacción de **integrinas** de la superficie celular con moléculas de adhesión intercelular (**ICAMs**). Todas las células T expresan **LFA-1** (CD11a/CD18), una integrina αL que se fija a **ICAM-1**.

7.1. Efalizumab (retirado del mercado en febrero 2009)

- ✓ anticuerpo monoclonal frente a LFA-1.
- ✓ al impedir la interacción LFA-1–ICAM-1, limita la adhesión, activación y migración de las células T a sitios de inflamación.
- ✓ aprobado para el tratamiento de la **psoriasis en placas crónica**.
- ✓ efectos adversos importantes incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica, riesgo aumentado de infección y posible riesgo de aparición de neoplasias.

A diferencia de alefacept, que produce una merma de una población de células patológicas, efalizumab no erradica estas células → los síntomas de la psoriasis vuelven a aparecer poco después de suspender el tratamiento, mientras que los pacientes pueden mantener una mejoría clínica durante muchos meses tras un curso de 12 semanas de administración de alefacept.

8. Inhibición de la Activación del Complemento

*El sistema del complemento media ciertas respuestas del sistema inmune innato. El reconocimiento de proteínas o carbohidratos extraños conduce a una activación secuencial de proteínas del complemento y al eventual ensamblado del **complejo de ataque a membranas (MAC)**, una estructura multiproteica que puede producir la lisis celular. Pacientes con **hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH)** tienen defectos adquiridos en proteínas reguladoras del complemento, lo que conduce a activación inadecuada del complemento y lisis de los eritrocitos.*

Eculizumab

- anticuerpo monoclonal humanizado frente a **C5**, proteína del complemento que media pasos tardíos en la activación del complemento y dispara el ensamblado del MAC.
- región constante híbrida (IgG2–IgG4 humanas): dominio C_{H1} y región bisagra de IgG2 fusionada a dominios C_{H2} y C_{H3} de IgG4.
- disminuye significativamente la hemoglobinuria y la necesidad de transfusiones de eritrocitos en pacientes con **PNH**, una indicación para la que se encuentra aprobado.

*La evidencia genética indica que la activación del complemento puede jugar un papel etiológico en la **degeneración macular dependiente de la edad**, lo que sugiere que inhibidores de la cascada del complemento podrían ser terapias locales útiles para esta enfermedad.*

Principales medicamentos por ventas en 2018



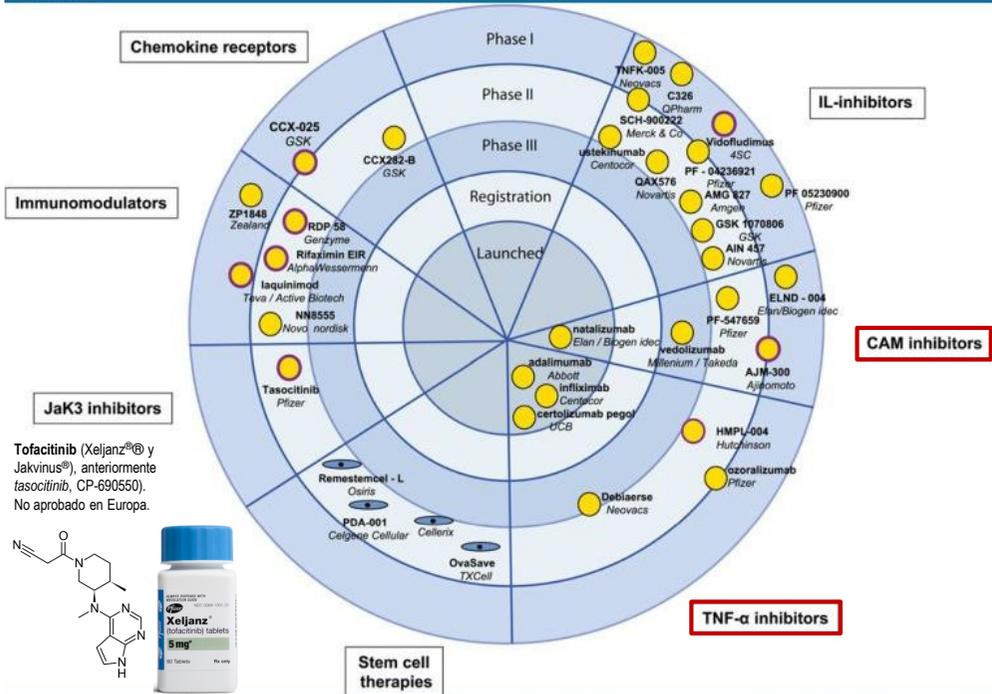
Nature Reviews Drug Discovery 18, 245 (2019)

Principales medicamentos por ventas (2019 vs. 2018)



<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00047-7>

ENFERMEDAD DE CROHN



COLITIS ULCEROSA

