

## Editorial

## Futuro de los tratamientos biológicos en la EPOC



## The Future of Biological Therapies in COPD

Joaquim Gea

Servicio de Neumología, Hospital del Mar. IMIM. DCEXS, Universitat Pompeu Fabra, CIBERES, ISCIII, Barcelona, España

En los últimos años se están desarrollando nuevas terapias para la EPOC que se alejan de los abordajes más clásicos, como broncodilatadores y antiinflamatorios de acción relativamente poco específica. Los primeros intentan aumentar el calibre de la vía aérea y mejorar la semiología, mientras que los segundos [fundamentalmente corticosteroides e inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)] están dirigidos a reducir la inflamación, uno de los mecanismos patogénicos más relevantes en la EPOC. Los tratamientos denominados «biológicos» o «modificadores de la respuesta biológica» (MRB) también pretenden actuar sobre la inflamación, pero al estar basados en la neutralización o modulación funcional de dianas moleculares concretas son más específicos. Aunque su desarrollo e implantación han sido hasta ahora fundamentalmente en el asma bronquial y el cáncer de pulmón, aparecen ya también en el horizonte del tratamiento de la EPOC.

Se sabe que la vía aérea presenta en la EPOC una respuesta inflamatoria ante diversas noxas (tabaco, partículas-gases, microorganismos), que al activar los receptores *Toll-like* (TLRs) provocan un reclutamiento de múltiples células del sistema inmune (predominantemente neutrófilos) y secreción de mediadores inflamatorios<sup>1</sup>. Se considera que la respuesta inmunológica típica de la EPOC es predominantemente de tipo *T helper 1/T* citotóxicos 1 (Th1/Tc1)<sup>2</sup>. En el caso del fenotipo mixto con asma (ACOS), probablemente jugarían un papel otras noxas coactivadoras, como los alérgenos, con un papel relevante aquí para los eosinófilos. Entre los mediadores inflamatorios destacan las citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, considerándose que los más probablemente implicados en la EPOC son el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , las interleuquinas (IL)  $1\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, IL-23, IL-33, eotaxina (CCL) -1, linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$ <sup>1,3,4</sup>. La mayoría de terapias biológicas se basan en la administración de anticuerpos contra estos mediadores o sus receptores, aunque también se usan inhibidores (sobre todo de quinasas), y en un futuro

próximo es probable que se añadan incluso moduladores de la microbiota pulmonar.

Los anticuerpos presentan numerosas ventajas. Son muy específicos, muestran elevada afinidad por el antígeno, son estables metabólicamente y no producen metabolitos tóxicos. En la actualidad se hallan «humanizados» o son directamente humanos para evitar problemas de inmunogenicidad. Algunos de ellos pueden actuar sobre dos dianas simultáneamente (bienespecíficos). Pueden utilizarse por separado o como coadyuvantes del tratamiento clásico, y aunque su administración es predominantemente parenteral, se está ensayando con relativo éxito la vía inhalatoria. Entre los inconvenientes del uso terapéutico de anticuerpos se halla su elevado precio actual, que probablemente se reduzca significativamente en el futuro, y la posibilidad de efectos secundarios indeseables.

Actualmente existen en desarrollo o ya comercializados diversos anticuerpos, destacando los dirigidos contra TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  o sus respectivos receptores<sup>4</sup>. Algunos ya han sido probados en la EPOC con resultados decepcionantes y/o importantes efectos adversos (p. ej., etanercept, infliximab o canakinumab)<sup>5-8</sup>, aunque de otros no se conocen todavía sus efectos en este tipo de enfermos (p. ej., adalimumab, certolizumab, gevokizumab, anakinra o rilonacept)<sup>4,8</sup>. Por el contrario, el anticuerpo anti-IL-8 denominado ABX-CXCL8 ha demostrado reducir ligeramente la disnea, aunque sin efectos sobre la función pulmonar o las exacerbaciones<sup>9</sup>. En algunos casos, como los anticuerpos dirigidos contra IL-6 (p. ej., sirukumab, olokizumab o tocilizumab), TGF- $\beta$  (p. ej., metelimumab y resolimumab), IL-33 (p. ej., AMG282), o los ejes IL-4/IL-13 (p. ej., pascolizumab) e IL-17/23 (p. ej., ustekinumab) todavía no se dispone de estudios publicados en pacientes con EPOC<sup>4,5,8,10</sup>. La única excepción es el anti-IL-17 CNT06785, que sin embargo no ha demostrado beneficios en esta enfermedad<sup>11</sup>. Es interesante también señalar que algunos tratamientos con efectos beneficiosos claros en el asma se han probado también en el fenotipo ACOS. Es el caso del benralizumab, un anti-IL-5 que ha demostrado una ligera mejoría funcional en este fenotipo<sup>12</sup>. Por el contrario, los fármacos anti-IgE, CCL-11 o TSLP no han demostrado mejorías clínicas en pacientes con ACOS<sup>10</sup>.

Correo electrónico: [quim.gea@upf.edu](mailto:quim.gea@upf.edu)

Los mediadores del proceso inflamatorio están regulados por diversas quinasas, que actúan a través de factores de transcripción, como el potenciador de cadenas ligeras kappa en células B (NF- $\kappa$ B) y la proteína activadora 1 (AP1). La inhibición de estas moléculas constituye una segunda vía de terapia biológica, sobre la que se investiga activamente y que es ya de uso masivo en otras entidades. Tiene como inconveniente su baja especificidad, la aparición frecuente de resistencias y la posibilidad de efectos indeseables importantes. Lamentablemente, hasta la fecha, los inhibidores de la quinasa I  $\kappa$ B (IKK) o han demostrado efectos adversos inasumibles en pacientes con EPOC (p.ej., IMD-1041) o todavía no se han probado en esta enfermedad (p.ej., IMD-0354 y TPCA-1)<sup>5-7</sup>. En la actualidad se están desarrollando fármacos anti-IKK de administración inhalatoria (p.ej., PF104) que podrían reducir los efectos adversos. También pueden utilizarse inhibidores de las proteinquinas activadas por mitógeno (MAPK) P38. Algunos se han probado ya con relativo éxito en la EPOC, como SB-681323 (que produce una reducción de la liberación de citoquinas en la vía aérea), PH-797804 (que puede reducir síntomas y mejora la función pulmonar), losmapimod (con mejora de la función pulmonar y reducción de exacerbaciones) o RV-568 (inhalado, que parece también capaz de mejorar la función respiratoria)<sup>5-7,13,14</sup>. Finalmente, existe la posibilidad de inhibir otras quinasas, como c-Jun NH2-terminal (JUN NH2) (p.ej., SP-600125, probado ya en el asma), las reguladas por señales extracelulares (ERK) 1 y 2 (p.ej., macrólidos, trametinib y genisteína), la reguladora de la señal apoptótica (ASK1) (p.ej., tiorredoxina y GS-4997), la activadora de TGF- $\beta$  (TAK1) (p.ej., 5Z-7-oxozeanol) o la dependiente de calmodulina (MK2). De ninguna de ellas, exceptuando los macrólidos, se conocen todavía sus efectos en pacientes con EPOC, aunque hay resultados prometedores en estudios *ex vivo*<sup>15</sup> y están previstos ya diversos estudios clínicos.

Una posible causa para la ausencia de resultados más concluyentes con muchas de las actuales terapias biológicas es la ausencia de una fenotipificación y/o endotipificación adecuada de los enfermos incluidos en muchos de los ensayos. Es lógico pensar que, en una enfermedad tan heterogénea como la EPOC, las dianas moleculares no deban ser las mismas para todos los pacientes. Por otro lado, debe tenerse presente que la inflamación no es el único proceso biológico implicado en la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Finalmente, otras vías de posibles nuevas terapias de modulación biológica, como podría ser la regulación de la microbiota pulmonar o de la expresión de determinados genes implicados en el desarrollo de la EPOC, todavía se hallan en un estadio muy incipiente y escapan a los propósitos de este editorial.

En resumen, la inflamación pulmonar y sistémica característica de la EPOC puede ser modulada mediante las llamadas terapias biológicas, que van actualmente más allá de los corticoides y los inhibidores de PDE4. Estos tratamientos se basan sobre todo en la administración de anticuerpos contra mediadores inflamatorios o de inhibidores de diversas quinasas y/o de factores de transcripción. La mayoría de las terapias biológicas se hallan todavía en fase

de estudio, y algunos han demostrado ya resultados interesantes, aunque en otras ocasiones estos se hallan contrarrestados por unos efectos indeseables importantes, que podrían verse reducidos con la administración por vía inhalatoria.

## Financiación

Financiado parcialmente por SAF2011-26908 (Fondos FEDER), SAF2014-54371 (Fondos FEDER) y SEPAR 2015.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.arbres.2017.11.004.

## Bibliografía

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. Arch Bronconeumol. 2017;53:128–49.
2. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) between the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) and the Spanish guidelines on the management of asthma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2017;53:443–9.
3. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond). 2017;131:1541–58.
4. Matera MG, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2016;76:1257–70.
5. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. Eur Respir J. 2012;40:724–41.
6. Barnes PJ. Kinases as novel therapeutic targets in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev. 2016;68:788–815.
7. Banerjee A, Koziol-White C, Panettieri R Jr. p38 MAPK inhibitors, IKK2 inhibitors, and TNF $\alpha$  inhibitors in COPD. Curr Opin Pharmacol. 2012;12:287–92.
8. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:397–412.
9. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: A pilot study. Chest. 2004;126:926–34.
10. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. Pharmacol Ther. 2017;169:57–77.
11. Eich A, Urban V, Jutel M, Vlcek J, Shim JJ, Trofimov VI, et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 trial of CNTO 6785 in chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2017;14:476–83.
12. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. Lancet Respir Med. 2014;2:891–901.
13. Charron CE, Russell P, Ito K, Lea S, Kizawa Y, Brindley C, et al. RV568, a narrow-spectrum kinase inhibitor with p38 MAPK- $\alpha$  and - $\gamma$  selectivity, suppresses COPD inflammation. Eur Respir J. 2017;50, 1700188.
14. MacNee W, Allan RJ, Jones I, de Salvo MC, Tan LF. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised clinical trial. Thorax. 2013;68:738–45.
15. Liu XJ, Bao HR, Zeng XL, Wei JM. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor- $\kappa$ B, tumor necrosis factor- $\alpha$  and matrix metalloproteinase-9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Mol Med Rep. 2016;13:4266–72.