

La enzima PDE4B2 se perfila como diana terapéutica en EM

La enzima PDE4B2 está sobreexpresada en los linfocitos T que se infiltran en el cerebro y causan las lesiones propias de la esclerosis múltiple, según un estudio catalán en Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. Esta enzima se perfila como diana terapéutica.

PATRICIA MORÉN. BARCELONA

14/12/2007

Los linfocitos que se infiltran en el cerebro con esclerosis múltiple (EM) presentan cantidades elevadas de la enzima PDE4B2. Ésta es la principal aportación de un estudio que se publica en el último número de Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, cuyas primeras firmantes son Elisabet Reyes Irisarri y Guadalupe Mengod, del grupo de Neurofarmacología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y que forma parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (Idibaps). También han colaborado en la investigación Juan Antonio García Merino y A. J. Sánchez, de la Unidad de Neuroinmunología del Hospital Puerta de Hierro, de Madrid.

Según ha explicado Mengod, profesora del IIBB-CSIC-Idibaps, en relación a la hipótesis de partida de este trabajo, el AMPc (monofosfato cíclico de adenosina) es un elemento clave en la regulación de los procesos inflamatorios. Estos niveles están controlados por una extensa familia de enzimas, las fosfodiesterasas (PDE).

El estudio ha demostrado la existencia de una sobreexpresión selectiva del ARN mensajero de sólo una de estas enzimas, la PDE4B2, que es una variante de corte y empalme (splicing) diferencial de la PDE4B. Niveles elevados de PDE4B2 se asocian con menos niveles de AMPc y, en consecuencia, con una mayor expresión de citocinas proinflamatorias.

Estas observaciones se han hecho en cerebros de ratas Lewis con encefalitis autoinmune experimental (EAE), modelo animal de la EM. En concreto, la sobreexpresión de PDE4B2 se localiza alrededor de los vasos sanguíneos y el parénquima en infiltrados de linfocitos T y de macrófagos que pueden provenir del torrente sanguíneo o microglía, ha explicado Mengod. El estudio también ha detallado que los linfocitos necesitan expresar PDE4B2 para infiltrarse en el cerebro y producir la secreción de citocinas proinflamatorias que lo dañan.

Inhibidores de PDE

Los investigadores postulan que la PDE4B2 es una molécula diana que podría conducir al desarrollo de nuevos fármacos para la esclerosis múltiple.

De hecho, en distintos estudios ya se han probado algunos inhibidores de PDE4 (ver cuadro), indicados para otras enfermedades, en distintos modelos animales. Uno de ellos es rolipram, un antidepresivo que dejó de utilizarse por sus efectos secundarios, y que inyectado en modelos animales de EM inhibe la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Otro ejemplo es el mesopram, otro inhibidor, más reciente, de la familia de las PDE4, que no tiene efectos secundarios y que se emplea como tratamiento antiinflamatorio en procesos como la bronquitis. Este fármaco también inhibe la aparición de los síntomas de la EM, lo que afianza la oportunidad de buscar inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas, ya que podrían ser efectivos en

su tratamiento. Estos inhibidores se han probado tanto en ratas como en primates no humanos, ha añadido Mengod.

(J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2007; 66: 923-931).

Fuente: diariomedico.com