

Adaptado de:

"An update on the use of sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of relapsing multiple sclerosis"

Autores:

Laura Dumitrescu, et al.

Publicado en:

Expert Opin Pharmacoter 2023; 24(4): 495-509.
doi:10.1080/14656566.2023.2178898. Epub 2023 Mar 22.
PMID: 36946625; PMCID: PMC10069376.

Actualización sobre el uso de moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato para el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente

Los moduladores de S1PR presentan varias ventajas entre los DMT disponibles para la EM: una vía de administración conveniente, buena tolerabilidad y buen perfil de seguridad.

Introducción

Los moduladores S1PR son una clase en evolución para EM recurrente, con buenos perfiles de eficacia. Actualmente hay cuatro medicamentos aprobados para EM recurrente: ozanimod, fingolimod, siponimod y ponesimod; también está aprobado para niños y adolescentes. Su principal mecanismo de acción en EM es bloquear la salida de linfocitos dependiente de S1P desde ganglios linfáticos al torrente sanguíneo uniendo e internalizando el S1PR1 en linfocitos, limitando así infiltración de linfocitos en SNC. Los moduladores S1PR de segunda generación, mantienen una buena eficacia para disminuir la actividad de la enfermedad, tienen un perfil de seguridad más favorable y períodos de lavado más cortos. Todos los moduladores de S1PR cruzan la BHE y pueden tener efectos neuroprotectores, neuroregenerativos y promielinizantes relacionados con su actividad directa en SNC mediada por S1PR5.

El primer modulador S1PR aprobado para EM fue fingolimod, seguido por ozanimod, siponimod y ponesimod. Todos son análogos de S1P con diferente selectividad de subtipo S1PR. Restringen la salida de linfocitos dependientes de S1P de los ganglios linfáticos uniéndose al receptor S1P subtipo 1. Dependiendo de su farmacodinamia y farmacocinética pueden interferir con funciones biológicas. Disminuyen la tasa de recaída y pueden retrasar la progresión de la EM recurrente.

La biología de las vías de señalización S1P y los moduladores S1PR emergentes.

S1P es un lisofosfolípido bioactivo que regula una amplia gama de procesos biológicos en humanos y mamíferos. Es un metabolito de la esfingosina, uno de los principales componentes de la mielina. Los eritrocitos, las células endoteliales y las

plaquetas activadas se encuentran entre sus fuentes endógenas más importantes. En el SNC, la S1P está estrechamente regulada, siendo producida por la esfingosina quinasa y degradada por escisión o hidrólisis.

Las funciones principales de S1P están mediadas a través de cinco receptores acoplados a proteína G distintos (es decir, S1PR1 - S1PR5), expresados en diversas cantidades y combinaciones por la mayoría de las células humanas. Además, S1P también puede actuar como mensajero secundario, modulando las vías tanto dependientes como independientes de S1PR.

Los S1PR activan vías intracelulares independientes que participan en el tráfico de linfocitos y otras funciones inmunes (principalmente S1PR1, pero también los otros subtipos de S1PR), la regulación de la frecuencia cardíaca (principalmente S1PR1 en humanos y también S1PR3 en humanos y ratones), tono vascular y bronquial, permeabilidad de la BHE, activación microglial, crecimiento axonal, plasticidad neuronal y formación de sinapsis, supervivencia y mielinización de oligodendrocitos [y liberación de neurotransmisores (Tabla 1)]. En el espacio extracelular, la S1P tiende a acumularse en la fracción de lipoproteínas de alta densidad, lo que posiblemente contribuye a sus efectos antiaterogénicos.

Los moduladores S1PR son una clase en evolución de DMT para la EM recurrente, con buenos perfiles de eficacia y seguridad siempre que se sigan medidas de precaución. Actualmente hay cuatro medicamentos aprobados para adultos con EM recurrente, entre ellos ozanimod.

Ozanimod es una buena opción en EM recurrente con genotipos que excluyen el uso de siponimod, y una buena alternativa a fingolimod en vista de su perfil de seguridad (especialmente en personas con condiciones concomitantes que aumentan los riesgos de usar fingolimod).

Vías de señalización de los moduladores S1P y S1PR.

| Receptor | Principal sitio de expresión | Efectos biológicos de la vía | Moduladores S1PR |
|----------|--|--|--|
| S1PR1 | Células inmunes (células T, células B, células asesinas naturales, macrófagos, mastocitos, células dendríticas, etc.), sistema nervioso central, corazón, vasos, pulmones, órganos linfoides | Tráfico de linfocitos, migración de otras células inmunes, desgranulación de mastocitos, neurogénesis, activación y proliferación de células gliales, regulación de la frecuencia cardíaca, angiogénesis, permeabilidad de la barrera endotelial y de la barrera hematoencefálica, contracciones del músculo liso; puede aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado de ratones | DMT aprobados para la EM: fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod. Otros compuestos: ceralifimod, cerenimod, etrasimod, amiselimod, VPC01091, VPC23019a, etc. |
| S1PR2 | Células inmunes (células B, macrófagos, mastocitos, etc.), sistema nervioso central, corazón, vasos, pulmones, órganos linfoides | Tráfico/migración de células inmunitarias, desgranulación de mastocitos, permeabilidad de la barrera endotelial, contracción del músculo liso. | DMT aprobados para EM: ninguno Otros compuestos: JTE013 |
| S1PR3 | Células inmunes (células B, macrófagos, mastocitos, células dendríticas, etc.), sistema nervioso central, corazón, vasos, pulmones, órganos linfoides | Tráfico/migración de células inmunitarias, desgranulación de mastocitos, permeabilidad de la barrera endotelial, regulación de la frecuencia cardíaca, contracción del músculo liso | TME aprobados para la EM: fingolimod Otros compuestos: VPC01091, VPC23019a, etc. |
| S1PR4 | Células inmunes (células T, células B, macrófagos, mastocitos, células dendríticas, etc.), sistema nervioso central, pulmones, órganos linfoides | Tráfico/migración de células inmunitarias, contracción del músculo liso bronquial. | TME aprobados para EM: fingolimod Otros compuestos: amiselimod, MT1303, etc. |
| S1PR5 | Células inmunes (células asesinas naturales, mastocitos, etc.), sistema nervioso central (tractos de sustancia blanca), piel, órganos linfoides | Tráfico de células asesinas naturales, supervivencia de oligodendrocitos | DMT aprobados para EM: fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod. Otros compuestos: cerenimod, amiselimod, KRP203, etc. |

Abreviaturas: SNC = sistema nervioso central; DMT = tratamiento modificador de la enfermedad; EM = esclerosis múltiple; S1P = esfingosina 1-fosfato; S1PR= receptor de esfingosina 1-fosfato.

Los moduladores de S1PR disponibles son análogos de S1P actúan como antagonistas funcionales de S1PR1 in-vivo, activando inicialmente el receptor pero luego impidiendo su función al inducir una internalización prolongada. El primer modulador de S1PR que se desarrolló es fingolimod, un derivado de la miriocina, potente inhibidor de la síntesis de esfingolípidos con propiedades antifúngicas e inmunosupresoras.

Los moduladores S1PR más nuevos de segunda generación que actualmente están aprobados para la EM recurrente, a saber, ozanimod, siponimod y ponesimod, se diseñaron a partir de fingolimod, con el objetivo de mejorar su farmacodinámica y farmacocinética para satisfacer mejor las necesidades terapéuticas y mitigar los riesgos de efectos secundarios.

La dosificación oral es una ventaja, como lo demuestran los mejores resultados informados por los pacientes con EM que cambiaron directamente de un DMT inyectable a fingolimod sin lavado. Los moduladores de S1PR también tienen potencial terapéutico para otros trastornos mediados por inmunidad y no inmunidad, y ozanimod ya ha demostrado eficacia en la colitis ulcerosa, que a veces puede coexistir con la EM.

Se han desarrollado otros moduladores de S1PR, algunos discontinuados y otros en ensayos clínicos para trastornos inmunomediados como lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Estos incluyen ceralifimod, cerenimod, etrasimod, amiselimod, VPC01091 y VPC23019a.

Además, se están investigando anticuerpos monoclonales contra S1P e inhibidores de esfingosina quinasa con potencial terapéutico en varios cánceres. No se realizaron ensayos comparativos directos dentro de esta clase.

Resumen

Los datos preclínicos indican que los moduladores de S1PR aprobados tienen potencial para efectos neuroprotectores, neuroregenerativos y promielinizantes mediados por S1PR5, pero es posible que estos no sean idénticos entre los compuestos. Según los datos actuales, siponimod parece la opción más racional para personas en transición hacia la fase progresiva secundaria y para las personas con EMSP, mientras que fingolimod puede presentar ciertas ventajas en personas con síndromes muy activos en EM recurrente, siempre que tengan un riesgo bajo de sufrir efectos secundarios.

Ozanimod y ponesimod son buenas opciones en EM recurrente con genotipos que excluyen el uso de siponimod, y buenas alternativas a fingolimod en vista de su perfil de seguridad (especialmente en personas con condiciones concomitantes que aumentan los riesgos de usar fingolimod).