

Ésteres del ácido fumárico para el tratamiento de la psoriasis, una enfermedad dependiente de angiogénesis

Melissa García Caballero

Becaria FPU del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.

melissagarciacaballero@yahoo.es

- **FUMARATO (F):** es una sal procedente de un compuesto orgánico con estructura de ácido dicarboxílico que, en nomenclatura IUPAC se corresponde con el ácido (E)-butenedioico. El isómero *trans* es muy abundante en la herbácea *Fumaria officinalis*, en el hongo *Boletus fomentarius* y en líquenes, pero el isómero *cis* no se produce de forma natural. Este compuesto está relacionado con el metabolismo celular, siendo destacada su participación en el ciclo de Krebs. Además, se utiliza en el procesado y conservación de los alimentos, por su potente acción antimicrobiana, y en la fabricación de pinturas, barnices y resinas sintéticas.
- **MONOMETILFUMARATO (MMF):** es una sal derivada del ácido mesacónico o monometilfumarato, el cual procede del ácido fumárico con un grupo metilo.
- **DIMETILFUMARATO (DMF):** es una sal derivada del ácido dimetil-fumárico, compuesto procedente del ácido fumárico con dos grupos metilos en su estructura química. Este producto se utiliza como fungicida en el transporte marítimo y en el almacenamiento de mercancías. A pesar de los usos anteriores, este compuesto es conocido por ser uno de los más potentes sensibilizadores cutáneos y, desde hace algunos años, se usa en la clínica para el tratamiento de la psoriasis. Hoy por hoy, cada vez son más los estudios sobre estos compuestos y se sabe que tienen capacidad inmunomoduladora sobre varios tipos celulares.

En 1959, el químico alemán Schwegendiek postuló que la psoriasis, enfermedad que él mismo padecía, era causada por una alteración del ciclo del ácido cítrico y que una adición externa de ácido fumárico podría revertirse dicha patología. Schwegendiek intentó probar su hipótesis ingiriendo ésteres de ácido fumárico (EAF), ya que el ácido fumárico en su forma libre es altamente irritante., y comprobó que su psoriasis mejoraba [1]. Tras el descubrimiento de esta capacidad de los FAEs, nació una compañía farmacéutica bajo el nombre de "Fumapharm" que empezó a comercializar unas cápsulas de ésteres de fumárico cuya posología era un comprimido tres veces al día, definiendo una dosis máxima diaria de 1,2 g [2].

Una serie de resultados experimentales demostraron que, entre todos los derivados del ácido fumárico ensayados, el dimetilfumarato era el que presentaba un gran efecto clínico en los pacientes de psoriasis. El resto de derivados daba resultados similares a los obtenidos en el grupo tratado con un placebo [3].

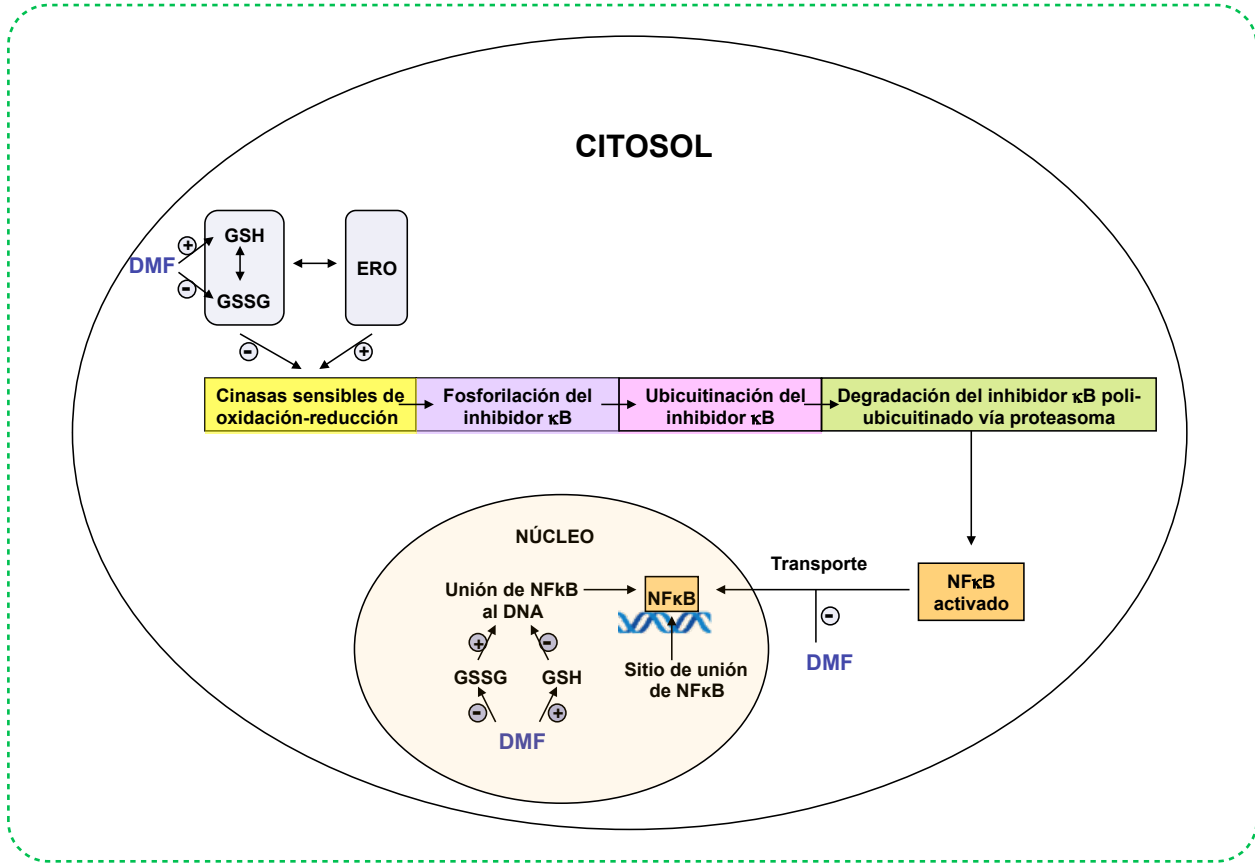
En 1994, esta mezcla de ésteres de ácido fumárico fue registrada por la "German drug administration" (BfArM) con el nombre de *Fumaderm inicial*, para la psoriasis leve (en su fase inicial) y *Fumaderm*, para la psoriasis más severa. Desde esa fecha, *Fumaderm* es

la mejor terapia para el tratamiento de la psoriasis en Alemania, donde se administra alrededor de dos años para lograr la estabilización de la enfermedad. Los EAF se absorben mayoritariamente en el intestino delgado, donde se hidrolizan a metilfumarato (por esterasas) y a ácido fumárico, para ser transformados en dióxido de carbono y agua. Algunos de los efectos adversos que han presentado los pacientes tratados con *Fumaderm* han sido los siguientes: rubor, diarreas, náuseas, vómitos, dolor estomacal (problemas gastrointestinales), leucocitopenia e incremento de eosinófilos en sangre periférica [4].

Los efectos obtenidos tras la administración de los EAF son el resultado de su mecanismo de acción, que tiene implicaciones a distintos niveles: disminuye el número de células T CD4+ y T CD8+, incrementa la producción de IL-4 y IL-5, inhibe la actividad de NFκB, induce apoptosis al aumentar la expresión de la proteína Apo2.1 y disminuir la de la proteína Bcl-2 y modula la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E en cultivos primarios de HUVECs y de ICAM-1 en fibroblastos humanos. Por último, se ha demostrado que los EAF interfieren con los sistemas redox de la célula [2].

La hipotética cascada molecular activada por el dimetilfumarato es la que se resume en la figura adjunta.

57
58
59
60
61
62
63



64
65
66

El dimetilfumarato incrementa los niveles de glutatión reducido después de una larga exposición (demostrado a partir de ensayos con ratas y ratones sometidos a un suplemento de dimetilfumarato durante dos semanas), lo que inhibe a las cinasas del sistema redox, resultando en una inhibición de la fosforilación y ubiquitinación del inhibidor κB. Con todo ello se evita el transporte hacia el núcleo del factor NκB, factor que, en condiciones normales, media una serie de cascadas de señalización relacionadas con procesos inflamatorios.

Para concluir esta breve nota acerca del uso de los ésteres de fumarato para el tratamiento de la psoriasis, emitiremos una alerta sobre el mal uso que se ha hecho del dimetilfumarato como antifúngico en el transporte y almacenamiento de mercancías: recientemente ha saltado a los medios de comunicación la denuncia de que parte del mercado chino ha depositado desproporcionadamente dimetilfumarato como compuesto antifúngico en bolsitas en el interior de zapatos y sofás; la consecuencia ha sido que se han acumulado denuncias por las extensas y dolorosas quemaduras de piel que ha causado en personas que han contactado con dicho compuesto.

67
68
69
70

Bibliografía citada:

- 1 Schweckendiek W. (1959). Heilung von psoriasis. Med Monatschr 13: 103-104.
- 2 Ulrich M., Khusru A. (2005). Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. Trends Mol Med 11: 43- 48.
- 3 Nieboer C., de Hoop D., van Loenen A.C., Langendijk P.N.J., van Dijk E. (1989). Systemic therapy with fumaric and derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 20: 601-608.
- 4 Altmeyer P.J., Matthes U., Pawlak F., Hoffmann K., Frosch P.J., Ruppert P., Wasilew S.W., Horn T., Kreysel H.W., Lutz G. (1994). Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol 30: 977-981.