

Nuevo objetivo terapéutico para la resistencia pulmonar asmática.

Investigadores identifican un nuevo medicamento que podría conducir a una terapia más efectiva para tratar el asma y otros trastornos respiratorios, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Science Translational Medicine 2018; 10 (427): eaam8604

El asma es una enfermedad respiratoria crónica común que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por episodios recurrentes de sibilancias, opresión en el pecho, obstrucción pulmonar e insuficiencia respiratoria.

El asma es un proceso complejo en el que converge el estrechamiento de las vías respiratorias y la posterior resistencia pulmonar. Los tratamientos convencionales actuales incluyen los agonistas β_2 inhalados que ejercen un efecto terapéutico broncodilatador a través de los adrenoceptores β_2 , pero muchos pacientes (cerca del 50%) no consiguen controlar su sintomatología con estas estrategias. Además se sabe que los agonistas β_2 se asocian con efectos secundarios perjudiciales (aumento del riesgo de mortalidad) y, por otro lado, son susceptibles a la desensibilización, por lo que en muchos casos puede ocurrir pérdida de eficacia del tratamiento con el paso del tiempo, lo que implica presencia de síntomas persistentes y no controlados en los pacientes. En muchas ocasiones el uso de agonistas β_2 se combina con corticosteroides, pero estos medicamentos aumentan el riesgo de infecciones respiratorias y se asocian con efectos secundarios perjudiciales, incluyendo la inmunosupresión.

Algunos estudios centrados en la búsqueda de estrategias alternativas a las disponibles se han centrado en el estudio de la relajación de las células del músculo liso de las vías respiratorias (ASMC) para poder actuar así sobre la resistencia pulmonar. Siguiendo esta línea de trabajo se ha encontrado que la proteína MT-2 (Metalotioneína 2), que se expresa en las células epiteliales de las vías respiratorias de los mamíferos y las células del músculo, tiene un efecto importante sobre la resistencia pulmonar asmática ya que permite la relajación de los ASMC. Los investigadores encontraron que la presencia de MT-2 era más de un 50% más bajo en el tejido pulmonar asmático y que los ratones sin la proteína MT-2 eran dos veces más susceptibles a desarrollar asma. Luego, confirmaron que el tratamiento con MT-2 podía mejorar la respiración de los ratones con asma.

Se identificó que el efecto de MT-2 surge de su interacción con el receptor de membrana TG2 (Transgelina-2). A partir de análisis estructurales de las zonas de unión de este receptor se probaron multitud de moléculas candidatas a establecer uniones efectivas. De esta manera se llegó a identificar un compuesto, el compuesto TSG12, como un posible nuevo agente terapéutico.

El tratamiento desarrollado con TSG12 indujo la relajación de las células musculares lisas de las vías respiratorias, expandió las vías respiratorias, redujo la resistencia pulmonar y fue más eficaz que los actuales tratamientos, incluidos los inhaladores broncodilatadores con agonistas β_2 y los corticoides. Además TSG12 no fue tóxico y se relacionó con otras ventajas clínicas como puede ser el hecho de que su acción, al contrario de lo que ocurre con los agonistas β_2 no limita la eficacia de un tratamiento secundario.

Estos resultados sugieren que TSG12 podría ser un enfoque terapéutico prometedor para tratar el asma y justifican la realización de nuevos ensayos.

Palabras clave: asma, agonistas β_2 , corticoides, TSG12, innovación terapéutica