

# Antipalúdicos en enfermedades autoinmunes y cáncer

## Resumen

El presente proyecto analiza el peso de los receptores tipo Toll y las células B en diferentes enfermedades autoinmunes, que se contemplan como dianas farmacológicas para cloroquina e hidroxiclороquina. Se muestra la eficacia de ambas en pacientes con algún tipo de neoplasia y se recopilan las últimas investigaciones que revelan nuevos usos. Para contrarrestar la toxicidad retiniana se propone ajustar las dosis en función del peso corporal real, y se pone el foco de atención en las pautas de dosificación que se salen de lo recomendado.

## Objetivos

Mecanismo inmunomodulador antipalúdico y la patogenia autoinmune. Evaluar la eficacia y el potencial de cloroquina e hidroxiclороquina en el cáncer. Disminuir la toxicidad de la hidroxiclороquina.

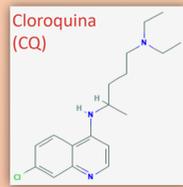
## Materiales y métodos

Búsqueda bibliográfica en "PubMed", "Google Achademy", "UpToDate" y la Biblioteca del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

## Introducción

### Mecanismo inmunomodulador antipalúdico

- HCQ y CQ se acumulan en vesículas citoplasmáticas disminuyendo su pH e interfiriendo con el procesamiento y la presentación antigénica.
- Impiden la formación de inmunocomplejos y la producción de citocinas proinflamatorias, y provocan la apoptosis de linfocitos autorreactivos.

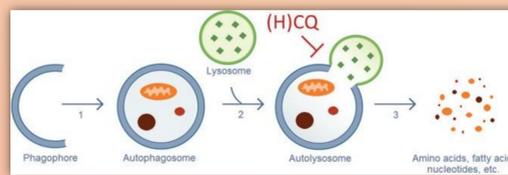


### IMIDs tratadas con antipalúdicos

- Enfermedades crónicas caracterizadas por la presencia de inflamación consecuencia de respuestas exageradas o poco apropiadas por parte del sistema inmune.
- Artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso (LES), síndrome de Sjögren (SS) y el liquen plano (LP).

### Autofagia en el cáncer y su inhibición:

- Proceso de reciclaje intracelular utilizado para cubrir necesidades metabólicas.
- Los tumores la utilizan como una vía de supervivencia.
- En etapas iniciales actúa como antitumoral y en etapas más avanzadas favorece el desarrollo del tumor.
- Biomarcador: niveles de LC3-II.
- HCQ y CQ son los únicos fármacos inhibidores.



### Toxicidad retiniana

Maculopatía en ojo de buey bilateral. HCQ y CQ se acumulan con melanina como el epitelio pigmentario retiniano (RPE).

- Posibles mecanismos de toxicidad en RPE: interferencia sobre los conos y los bastones o inhibición de absorción del polipéptido OATP1A2.

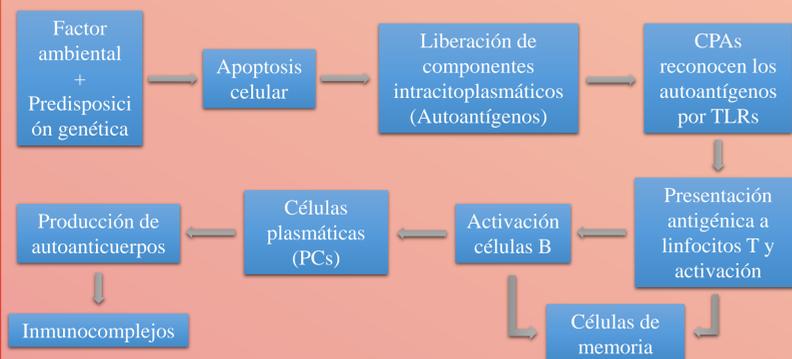
No hay tratamiento para la restauración de la visión.

Prevención a partir de la pauta posológica:

- HCQ: 5 mg/kg ABW/día o 6,5 mg/kg IBW/día.
- CQ: 2,3 mg/kg ABW/día o 2,5/kg IBW/día.

## Resultados y Discusión

### TLRs y células B en LES, AR, SS y LP



### HCQ y CQ interaccionan con el material genético

- Inhibición de pendiente del ligando: CQ inhibe TLR9 y TLR3 (se unen a ácidos nucleicos) pero no a TLR8 (ligandos distintos a material genético).
- Interacción directa de los antipalúdicos con los ligandos.
- El complejo "compuestos de unión - ADN" se acumula en el endosoma y se puede formar antes o después de la endocitosis.
- La inhibición de los TLRs por HCQ y CQ no es debido a la interferencia de la degradación proteolítica por disminución del pH.

### HCQ interfiere con las células B autorreactivas

Al estimular TLR7 y TLR9 de células B se originan los siguientes subgrupos:

- Células B con cambio de clase (CD27<sup>+</sup> IgD<sup>-</sup>).
- Células B vírgenes (IgD<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup>).
- Células B de memoria (IgM IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup>).

Las células B primarias con cambio de clase al ser estimuladas son las que producen una mayor cantidad de IgG:

- IgG es la que produce la inflamación más potente respecto a las otras 4 clases de Ig (autoanticuerpo patógeno).
- IgG anti-dsDNA en LES e IgG-RF en AR.

Efectos de HCQ en células B con cambio de clase:

- Inhibición de la diferenciación en plasmablastos en presencia de ligandos de tipo nucleico.
- Interferencia con mTORC1.
- Resversión de la viabilidad celular que aumenta en presencia de ligandos de TLR7 y TLR9.

### Eficacia de HCQ y CQ en pacientes con cáncer

Metaanálisis (2018): análisis de las tasas de respuesta objetiva (ORR), supervivencia libre de progresión (SLP) de seis meses y supervivencia general (SG) de un año.

- Las tres tasas resultaron significativamente superiores en el grupo que incorporó antipalúdicos respecto al placebo (ORR y SLP presentaron alta heterogeneidad).
- CQ superaba a HCQ en la tasa de SLP.
- Temozolomida + radiación + antipalúdico fue la combinación con mejores tasas, seguida de gencitabina + antipalúdico.
- El tratamiento antipalúdico en linfoma no Hodgkin y en PDAC proporcionaron la mejor ORR y la introducción de HCQ o CQ en glioblastoma destacó en SLP y SG. Los antipalúdicos en las metástasis cerebrales en cáncer de mama y en NSCLC no obtuvieron mejoras en ORR y SLP.

Ensayo clínico de fase I (2018): comparación de la administración neoadyuvante de HCQ.

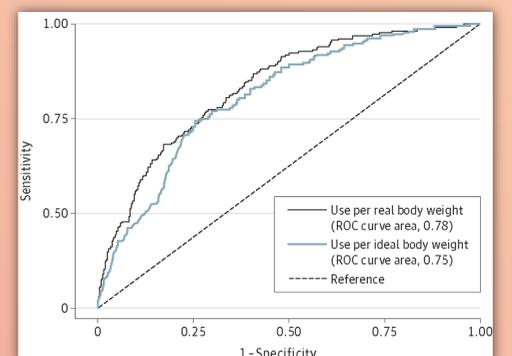
- HCQ es una potente secretora de la proteína Par-4.
- Par-4 causa la apoptosis celular sin influencia de la inhibición autofágica

### Potencial terapéutico y nuevos mecanismos anticancerígenos de los antipalúdicos

Año	Tipo de tumor	Ensayos	Fármacos	Mecanismos de acción analizados
2017	Cáncer de vejiga	<i>in vitro</i>	CQ HCQ	Inhibición de la autofagia
2018	Carcinoma de pulmón no microcítico	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	HCQ + doxorubicina/ mitomicina/ paclitaxel/ cisplatino	Inhibición de la autofagia Transformación de macrófagos de fenotipo 2 a fenotipo 1
2019	Glioblastoma	<i>in vitro</i>	HCQ + bevacizumab	Inhibición de la autofagia
2018	Cáncer pancreático	<i>in vitro</i>	CQ	Aumento de la actividad de la proteína TRAIL
2017	Carcinoma oral de células escamosas	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	CQ	Inhibición de la autofagia

### El problema de usar IBW en vez de ABW al pautar HCQ

- El peso corporal real es mejor predictor de la toxicidad retiniana que el ideal.
- Los pacientes con un índice de masa corporal bajo y con la pauta del peso ideal presentan un riesgo mucho mayor de toxicidad que aquellos dosificados según el peso real.
- Más del 20% de los pacientes se encuentran infradosificados.



### Factores de riesgo de toxicidad retiniana

Duración del tratamiento y dosificación de HCQ:

- El riesgo aumenta en las pautas mayores a 5 mg/kg ABW/día un 10% tras 10 años de uso, y llega a un 40% si se alarga a 20 años.
- Cumplir la pauta sin sobrepasarla reduce el riesgo anual por debajo del 1% en los 10 primeros años y al 4% tras 20 años.

Administración junto a tamoxifeno.

En la insuficiencia renal, una disfunción del 50% puede llegar a duplicar el riesgo

### No se siguen las pautas de dosificación

Dos estudios analizan la tendencia de las prescripciones de HCQ y aunque observan una disminución respecto al inicio, éstas siguen siendo superiores a lo recomendado.

## Conclusiones

- Los TLRs y las células B poseen gran importancia en el inicio de LES, AR, SS y LP.
- La disminución del pH no es el único mecanismo por el cual HCQ y CQ inhiben los TLRs.
- HCQ interfiere en la diferenciación y en la viabilidad de las células B con cambio de clase.
- Introducir antipalúdicos en el tratamiento de diferentes neoplasias muestra efectos beneficiosos, siendo algo más efectiva la CQ que la HCQ.
- Se han propuesto nuevos mecanismos de acción para HCQ y CQ que pueden ser investigados más a fondo.
- La dosificación en función del peso corporal real es mucho mejor predictor de la toxicidad que el peso corporal ideal.
- La tendencia en algunos países en cuanto a las pautas posológicas recetadas revelan que se alejan de lo recomendado, siendo necesarios más estudios para solucionar el problema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FARME clásicos: metotrexato, leflunomida, sulfasalacina, hidroxiclороquina y politerapia- ClinicalKey [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788491133070000618?scrollTo=#%23c0305>
2. Verbaanderd C, Maes H, Schaaf MB, Sukhatme VP, Pantziarka P, Sukhatme V, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents. *ecancermedicallscience* [Internet]. 23 de noviembre de 2017 [citado 29 de enero de 2020];11.
3. Torigoe M, Sakata K, Ishii A, Iwata S, Nakayama S, Tanaka Y. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2018;195:1-7.
4. Xu R, Ji Z, Xu C, Zhu J. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 16 de noviembre de 2018 [citado 31 de enero de 2020];97(46).
5. Kužnik A, Benčina M, Švajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. *J Immunol*. 15 de abril de 2011;186(8):4794-804.
6. Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmol*. 1 de diciembre de 2014;132(12):1453-60.
7. Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, Zhang Y, Choi HK. Sharp decline in hydroxychloroquine dosing—analysis of 17,997 initiators from 2007 to 2016. *Clin Rheumatol*. julio de 2018;37(7):1853-9.
8. Jorge AM, Melles RB, Zhang Y, Lu N, Rai SK, Young LH, et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2018 [citado 31 de enero de 2020];20.