

¿Qué hay de nuevo en la terapia del acné?

Dra. Ana Kaminsky

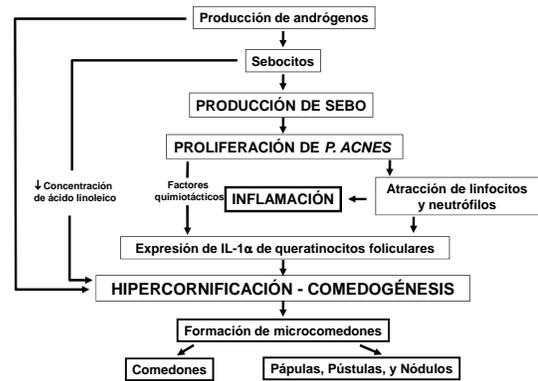
Profesora Titular Consulta de Dermatología



Hospital Durand
Servicio de Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires, Argentina



PATOGÉNESIS DEL ACNÉ



Acción terapéutica de las drogas "antiacné"

RETINOIDES TÓPICOS

- Normaliza la descamación
- Reduce la respuesta inflamatoria

ANTIBIÓTICOS

- Reduce microorganismos
- Reduce la respuesta inflamatoria

PERÓXIDO DE BENZOILO

- Reduce microorganismos



ISOTRETINOÍNA ORAL

- Reduce el sebo
- Normaliza la descamación
- Inhibe el crecimiento de P-acnes
- Reduce la respuesta inflamatoria

HORMONAS

- Reduce la producción del sebo

Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al, Management of acne. J Am Acad Dermatol, 2003; 49:S1-37

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

LO NUEVO EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ

- Inhibidores de leucotrienos
- Inhibidores de ectopeptidasas
- Acido octadecenedioico
- Péptidos catiónicos antimicrobianos
- Esfingolípidos

INHIBIDORES DE LEUCOTRIENO

- El leucotrieno B4 (L-B4) se sintetiza a partir del ácido araquidónico mediante la acción de las enzimas 5-lipooxigenasa y leucotrieno A4 hidrolasa.
- Zileuton es un inhibidor oral de la enzima 5-lipooxigenasa (acción antagonista) que inhibe en forma transitoria la síntesis del sebo, en forma similar a la isotretinoína en dosis baja (10 mg día por medio). Dosis 600 mg 4 veces por día durante 2 semanas.
- Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa tienen marcada actividad antiinflamatoria

Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton. An oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. Dermatology. 2005;210(1):36-8

Zouboulis CC, Seltmann H, Alestas T. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. Exp Dermatol. 2010 Feb 1;19(2):148-50.

INHIBIDORES DE ECTOPEPTIDASAS

La importancia funcional de las ectopeptidasas se observa en tres tipos celulares que muestran un fenotipo alterado en lesiones tempranas de acné:

1. Línea celular de sebocitos (SZ95)
2. Línea celular de queratinocitos (HaCat)
3. Células T

Se demostró *in vitro* la expresión de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y aminopeptidasa N (APN) en la superficie de sebocitos humanos (SZ 95) y queratinocitos (HaCat)

Thielitz A, Ansojje S, Bank U, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2364-75

INHIBIDORES DE ECTOPEPTIDASAS

Inhibidores de enzimas:

Inhibidores de DP IV: Lys Z (NO (2))- tiazolidina
Lys Z (NO (2))- pirrolidina

Inhibidores de APN: acetonina
bestaína

Thielitz A, Ansojje S, Bank U, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2364-75

INHIBIDORES DE ECTOPEPTIDASAS

- Los inhibidores de enzimas tipo dipeptidasas (DP IV) y aminopeptidasa (APN) afectan la proliferación, diferenciación y producción de citoquinas en los sebocitos y queratinocitos, los que están involucrados en la iniciación del acné.
- Suprimen la proliferación de células T *ex vivo* estimuladas por *P. acnes* e inducen un perfil citoquino antiinflamatorio.

Thielitz A, Ansojje S, Bank U, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2364-75

INHIBIDORES DE ECTOPEPTIDASAS

ACTUANDO EN FORMA COMBINADA

- Suprimen la proliferación e incrementan la diferenciación terminal de sebocitos y reducen levemente la producción total de lípidos neutros
- "Up-regulation" del antagonista del receptor IL-1 en las líneas celulares de sebocitos (SZ95) y en la línea celular de queratinocitos (HaCaT).
- Suprimen la proliferación de células T estimuladas *ex vivo* por *P. acnes* y de su producción de IL-2, así como la mayor expresión del TGF- β 1

Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, et al. Inhibitors of Dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 2007 May;127(5):1042-51

INHIBIDORES DE ECTOPEPTIDASAS

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhibición de la síntesis de DNA y proliferación de células inflamatorias
- Reducción de citoquinas inflamatorias (Th1, Th2, y Th17)
- Activación de CD4⁺ CD25⁺ células inmunosupresoras (Tregs)
- Inducción de citoquinas antiinflamatorias (TGF- β 1, IL-35)

Conclusión: Los inhibidores de las ectopeptidasas tienen un fuerte efecto antiinflamatorio sobre células inmunes

Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, et al. Inhibitors of Dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 2007 May;127(5):1042-51

ACIDO OCTADECENEDIOICO (DCA)

(Versión dicarboxílica del ácido oleico)

Blanco: Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs)

Actividad: 4 formas de acción en una única molécula

1. Actividad antibiótica.
- Otras acciones pueden estar producidas por su unión PPAR**
2. Reducción en la producción del sebo para contrarrestar o neutralizar la hiperseborrea - **PPAR gamma**
3. Reducción de la inflamación - **PPAR alfa**
4. Aumento de la diferenciación para prevenir la hipercornificación del ducto sebáceo - **PPAR delta**

A. Rawlings. Poster Discussion Session. AAD, 64th Annual Meeting, March 2006, San Francisco

ACIDO OCTADECENEDIOICO (DCA) Arlatone®

- Versión dicarboxilica del ácido oleico.
- Actúa sobre receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs).
- Actividad antibiótica, antiinflamatoria,
- Reduce la producción de sebo.
- Aumenta la diferenciación de los corneocitos.

Wiechers J, et al. Treating acne with octadecenedioic acid: mechanism of action, Skin delivery and clinical results. In Acne and its therapy. Webster GF, Rawlings AV, 2007

ACIDO OCTADECENEDIOICO (DCA) (Arlatone®)

En vehículo gel acuoso (2-10%), en acné pápulo pustuloso leve y moderado demostró acción agonista sobre PPARs.

Conclusión: alternativa no antibiótica

Wiechers J, et al. Treating acne with octadecenedioic acid: mechanism of action, Skin delivery and clinical results. In Acne and its therapy. Webster GF, Rawlings AV, 2007

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS

Los péptidos catiónicos antimicrobianos (PCAs) tales como las defensinas y catelicidinas, son pequeñas moléculas expresadas endógenamente, que han demostrado tener actividad antimicrobiana frente a bacterias gramnegativas y grampositivas, hongos y algunos virus.

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS

- Actividad antimicrobiana.
- Acción bactericida (rápida) produciendo un aumento de su permeabilidad que conduce a la lisis celular.
- Acción antiinflamatoria:
 - Capacidad de neutralizar factores bacterianos proinflamatorios.
 - Inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL 1, TNF) por las células del huésped.

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS

Otros blancos intracelulares

- Alterar la formación del septum citoplásmico.
- Inhibir la síntesis de pared celular.
- Inhibir la síntesis de ácidos nucleicos.
- Inhibir la síntesis de proteínas.
- Inhibir la actividad enzimática.

Marta Guarna M, Coulson R, Rubincik E. Anti-inflammatory activity of cationic peptides: application to the treatment of acne vulgaris. FEMS microbiol lett 257 (2006) 1-5

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS

El MX-594AN es un PCA en formulación tópica, para el tratamiento del acné. Finalizó estudios en ensayos clínicos fase II y demostró disminuir tanto el **acné inflamatorio como el no inflamatorio**.

Koczulla A, Bols R. Antimicrobial peptides; current status and therapeutic potential. Drugs 2003; 63: 389-406

Omiganan Pentahydrochloride (MBI 226), 1.25% and 2.5% en solución (anterior CLS*-001 / MX** - 594AN)

(* Cutanea Life Science; **MX: Migenix)

Marta Guarna M, Coulson R, Rubincik E. Anti-inflammatory activity of cationic peptides: application to the treatment of acne vulgaris. FEMS microbiol lett 257 (2006) 1-5

ESFINGOLÍPIDOS

Fitoesfingosina (FE) lípido bioactivo presente en la piel humana en bajas concentraciones, es un derivado enzimático de ceramidas, regula la microflora de la piel.

- Es un potente antagonista antiinflamatorio para un número de citoquinas inflamatorias expresadas por los queratinocitos epidérmicos.
- Actividad antimicrobiana.

Pavlic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *International Journal of Cosmetic Science* Volume 29 Issue 3 Page 181-190, June 2007

ESFINGOLÍPIDOS (cont.)

- Debido a que se encuentra en poca cantidad, el desafío es la ruta para sintetizarlo (biotecnología).
- Sirve para suavizar y dar más confort a la piel.
- **FE 0.2% + PBO 4%** es efectivo. Tiene una cosmética aceptable para piel predispuesta a acné (no se pueden combinar por la inestabilidad).
- FE antiinflamatorio y bacteriostático.

Pavlic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *International Journal of Cosmetic Science* Volume 29 Issue 3 Page 181-190, June 2007

OTROS

- Fototerapia
- Taurine bromamine
- Apremilast

FOTOTERAPIA

- Evaluar como único agente de tratamiento.
- Investigar si la fototerapia tiene capacidad para modular sistemas inflamatorios: modulación selectiva de TLRs en la piel (TLR2). Si es así podrían diseñarse regímenes menos traumáticos.
- Investigar si existe una fototerapia específica para la glándula sebácea. Esto podría ser un elemento "mágico" para el acné y es teóricamente posible. Tal vez el mayor obstáculo sería el costo del desarrollo del tratamiento para una sola sesión.

Webster GF. Phototherapy and laser therapy of acne. In *Acne and its therapy*. Webster GF, Rawlings AV. 2007

TAURINA BROMAMINA (TauBr)

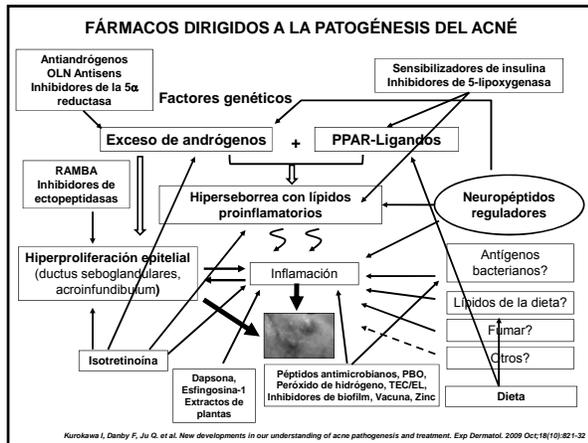
- Producto fisiológico de la reacción del ácido hipo bromoso con taurina, tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas.
- El *P.acnes*, es extremadamente sensible al TauBr. Además inhibe la generación de H₂O₂ por neutrófilos activados, lo que parece ser importante para reducir el número y severidad de las lesiones inflamatorias de acné.
- El estudio clínico comparó la eficacia de la crema con TauBr con gel de clindamicina. Después de 6 semanas ambos resultados fueron comparables.

Marcinkiewicz J, et al. Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris – A pilot study. *Eur J Dermatol* 2008; 18:433-9.
Marcinkiewicz J. Taurina bromamina: a new therapeutic option in inflammatory skin diseases. *Pol Arch Med Wewn*, 2009;119:673-6

APREMILAST

- Nuevo antiinflamatorio; alternativa no antibiótica para el tratamiento del acné moderado a severo.
- Supresión de múltiples mediadores proinflamatorios: TNF alfa, IL6, 8, 17, 23, IF gamma entre otros.
- Dosis 20 mg 2 veces por día

Verified by University of North Carolina, Chapel Hill, February 2010
Celgene Corporation



La droga IDEAL para el tratamiento del ACNE debería ser capaz de:

- Reducir la proliferación de sebocitos y su consecutiva hiperseborrea.
- Suprimir la proliferación de queratinocitos y restaurar la descamación alterada.
- Ejercer acción directa antiinflamatoria

+
Actividad antibiótica adicional contra el *P. acnes*.
(riesgo de inducir resistencia bacteriana)