



## ***El dimetilfumarato: de un fármaco antipsoriático a un prometedor antineuropático***

### *Dimethyl fumarate: from an antipsoriatic drug to a promising antineuropathic drug*

E. J. Cobos del Moral

*Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. Grupo de Trabajo en Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor*

El dimetilfumarato es una molécula muy simple, derivada del ácido fumárico, el cual forma parte del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, también llamado el ciclo del ácido cítrico o el ciclo de Krebs. Sí, ese que nos torturaba a todos cuando estudiábamos Bioquímica. Su historia en terapéutica es muy peculiar. Este fármaco se usó inicialmente como un antipsoriático en 1956 bajo la premisa de que el origen de la psoriasis era la alteración en el ciclo de Krebs, y que el aporte de derivados del ácido fumárico podría restablecer dicha alteración [1]. Hoy en día se sabe que la psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria [2], por lo que la premisa inicial para el tratamiento de la psoriasis por el dimetilfumarato era errónea. Sin embargo, este producto es eficaz frente a la psoriasis y, de hecho, se comercializa actualmente en nuestro país para esta indicación.

La investigación preclínica jugó un papel clave para encontrar el verdadero mecanismo de acción del dimetilfumarato. Hoy en día, gracias a diversos ensayos en animales de experimentación, se sabe que el dimetilfumarato (así como su metabolito principal, el monometilfumarato) es un activador del factor de transcripción Nrf-2, también denominado NFE2L2. El Nrf-2, una vez se activa, es capaz de unirse a unas secuencias específicas del ADN, denominadas elementos de respuesta antioxidante (ARE, de sus siglas en inglés), promoviendo la transcripción de más de 200 genes antioxidantes, tales como aquellos que codifican para la actividad superóxido dismutasa y glutatión (entre otros muchos) [3]. La activación del Nrf-2 juega un papel fundamental en la respuesta al estrés oxidativo de diversos tipos celulares, incluyendo el sistema inmunitario, de manera que su activación disminuye los procesos inflamatorios [1]. Esto es desde luego un mecanismo más plausible para la eficacia

antipsoriática del dimetilfumarato y no su mecanismo propuesto inicialmente.

Los efectos de la activación del Nrf2 no están restringidos a las células inmunitarias, y diversos estudios preclínicos muestran que este factor de transcripción ejerce un efecto neuroprotector en circunstancias de estrés oxidativo (p. ej. [4]). El descubrimiento del efecto neuroprotector del dimetilfumarato, junto con sus conocidas propiedades inmunomoduladoras, sentaron la base para los ensayos clínicos de esta molécula en pacientes con esclerosis múltiple [5], una enfermedad autoinmunitaria con un componente neuroinflamatorio prominente, el cual contribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno como parte del mecanismo del proceso neurodegenerativo [6]. El éxito del dimetilfumarato para tratar la esclerosis múltiple lo avala su aprobación por las distintas agencias del medicamento, incluyendo la Agencia Europea de Medicamento, para el tratamiento de esta enfermedad hace ya 6 años.

El incremento en el estrés oxidativo y la neuroinflamación son también piezas clave en la generación del dolor neuropático. De hecho, se sabe que tanto los macrófagos como las neuronas sensoriales periféricas participan en la generación de estrés oxidativo tras un daño nervioso, y que este contribuye enormemente al incremento de la neurotransmisión nociceptiva [3]. Este conocimiento acumulado proveniente de la investigación básica en dolor, junto con los hallazgos sobre el mecanismo de acción del dimetilfumarato en la esclerosis múltiple, han servido de inspiración al grupo de investigación de Peter Grace (MD Anderson Cancer Center, Texas, EE. UU.) para estudiar los efectos de este producto en animales con dolor neuropático. En esta investigación, publicada en febrero de este año en *Anesthesiology* [7], describen que la administración

repetida de dimetilfumarato a animales tras la sección parcial del nervio ciático incrementa la acción del Nrf-2 en neuronas sensoriales. La acción del Nrf-2 se traduce en el incremento de la expresión del superóxido dismutasa y de glutatión, potenciando la defensa antioxidante y promoviendo la disminución en la producción de citoquinas proninflamatorias. El resultado de todos estos procesos fue la eliminación absoluta de la alodinia neuropática por el dimetilfumarato. Además, en este estudio demuestran de manera indiscutible la participación del Nrf-2 en el alivio del dolor neuropático por el dimetilfumarato, puesto que animales mutantes que carecen de este factor de transcripción no muestran alivio alguno de la hipersensibilidad neuropática tras la administración de este fármaco.

Merece la pena destacar que las herramientas farmacológicas de primera línea para el manejo clínico del dolor neuropático incluyen antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y antiepilépticos (gabapentinoides) [8], por lo que el tratamiento de este tipo de dolor se ha caracterizado precisamente por el reposicionamiento de fármacos destinados inicialmente a otros usos diferentes del dolor. Los datos preclínicos del grupo de Peter Grace proveen una base científica sólida para estudiar en profundidad la posibilidad del reposicionamiento del antipsoriático dimetilfumarato como un nuevo fármaco antineuropático, de manera análoga a su reciente indicación adicional en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En resumen, se puede afirmar que la historia del dimetilfumarato es un buen ejemplo de comunicación entre la investigación preclínica y clínica, y de cómo la investigación básica ha ayudado a mejorar el uso racional de este medicamento, que ha pasado de ser un fármaco antipsoriático a formar parte del repertorio terapéutico para tratar la esclerosis múltiple. Teniendo en cuenta los hallazgos recientes en modelos animales de neuropatía, y que este fármaco particular ya tiene uso clínico (en indicaciones diferentes al tratamiento

del dolor), sin duda justificarían un ensayo clínico del dimetilfumarato en el tratamiento del dolor neuropático en un futuro cercano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):20-30. DOI: 10.1177/1756285614564152.
2. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:7-32. DOI: 10.2147/PTT.S64950.
3. Grace PM, Gaudet AD, Staikopoulos V, Maier SF, Hutchinson MR, Salvemini D, et al. Nitroxidative Signaling Mechanisms in Pathological Pain. *Trends Neurosci*. 2016;39(12):862-79. DOI: 10.1016/j.tins.2016.10.003.
4. Satoh T, Okamoto SI, Cui J, Watanabe Y, Furuta K, Suzuki M, et al. Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic phase II inducers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(3):768-73. DOI: 10.1073/pnas.0505723102.
5. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*. 2008;372(9648):1463-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0.
6. Patejdl R, Zettl UK. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmun Rev*. 2017;16(9):925-36. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.004.
7. Li J, Ma J, Lacagnina MJ, Lorca S, Odem MA, Walters ET, et al. Oral Dimethyl Fumarate Reduces Peripheral Neuropathic Pain in Rodents via NFE2L2 Antioxidant Signaling. *Anesthesiology*. 2020;132(2):343-56. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003077.
8. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):25-33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4.