



ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

στις Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες

Δρ. Σπυράτος Διονύσης
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ

Φωσφοδιεστεράση

- **11 οικογένειες** του ισοενζύμου
- **1-4 γονίδια** κωδικοποιούν κάθε οικογένεια
- Μετα-μεταγραφική επεξεργασία οδηγεί σε **ποικιλία ισομορφών**
- Προάγουν την υδρόλυση του **c-AMP** και **c-GMP**
- Διαφορετική εκλεκτικότητα και ειδικότητα

Οικογένειες φωσφοδιεστερασών

Table 1.1 The characteristics of the PDE isoenzyme family

Family	No. of isoforms identified	Substrate	Km cAMP (μM)	Km GMP (μM)	Tissue expression	Selective inhibitors
1 (4 genes)	8	Ca ²⁺ /Calmodulin-stimulated	0.3–120	0.3–6	Heart, brain, lung, smooth muscle	KS-505a
2 (1 gene)		cGMP-stimulated	50	50	Adrenal gland, heart, lung, liver, endothelial cells, platelets	Vinpocetine EHNA (MEP-1) BAY-60-7550
3 (2 genes)	4	cGMP-inhibited, cAMP-selective	0.2	0.3	Heart, lung, liver, platelets, adipose tissue, inflammatory cells	Cilostamide Milrinone Siguzodan
4 (4 genes)	16	cAMP-specific	1–10	>50	Sertoli cells, kidney, brain, liver, lung, inflammatory cells	Rolipram Roflumilast Cilomilast Oglemilist
5 (1 gene)	3	cGMP-specific	150	1	Lung, platelets, vascular smooth muscle	Sildenafil Vardenafil Zaprinast Tadalafil
6 (3 genes)		cGMP-specific		60	Photoreceptors	Dipyridamole Zaprinast
7 (2 genes)	3	cAMP-specific, high-affinity	0.2		Skeletal muscle, heart, kidney, brain, pancreas, T-lymphocytes	BRL 50481 PF 332040
8 (2 genes)		cAMP-selective	0.06		Testes, eye, liver, skeletal muscle, heart, kidney, ovary, brain, T-lymphocytes	None
9 (1 gene)	4	cGMP-specific		0.17	Kidney, liver, lung, brain	SCH 51866
10 (1 gene)	2	cGMP-sensitive, cAMP-selective	0.05	3.0	Testes, brain	BAY-73-6691
11 (1 gene)	4 dual-specificity	cGMP-sensitive	0.7	0.6	Skeletal muscle, prostate, kidney, liver, pituitary and salivary glands, testes	Several selective inhibitors exist; in preclinical trials to treat CNS disorders and CNS dysfunction None

Μηχανισμός δράσης αναστολέων PDE4

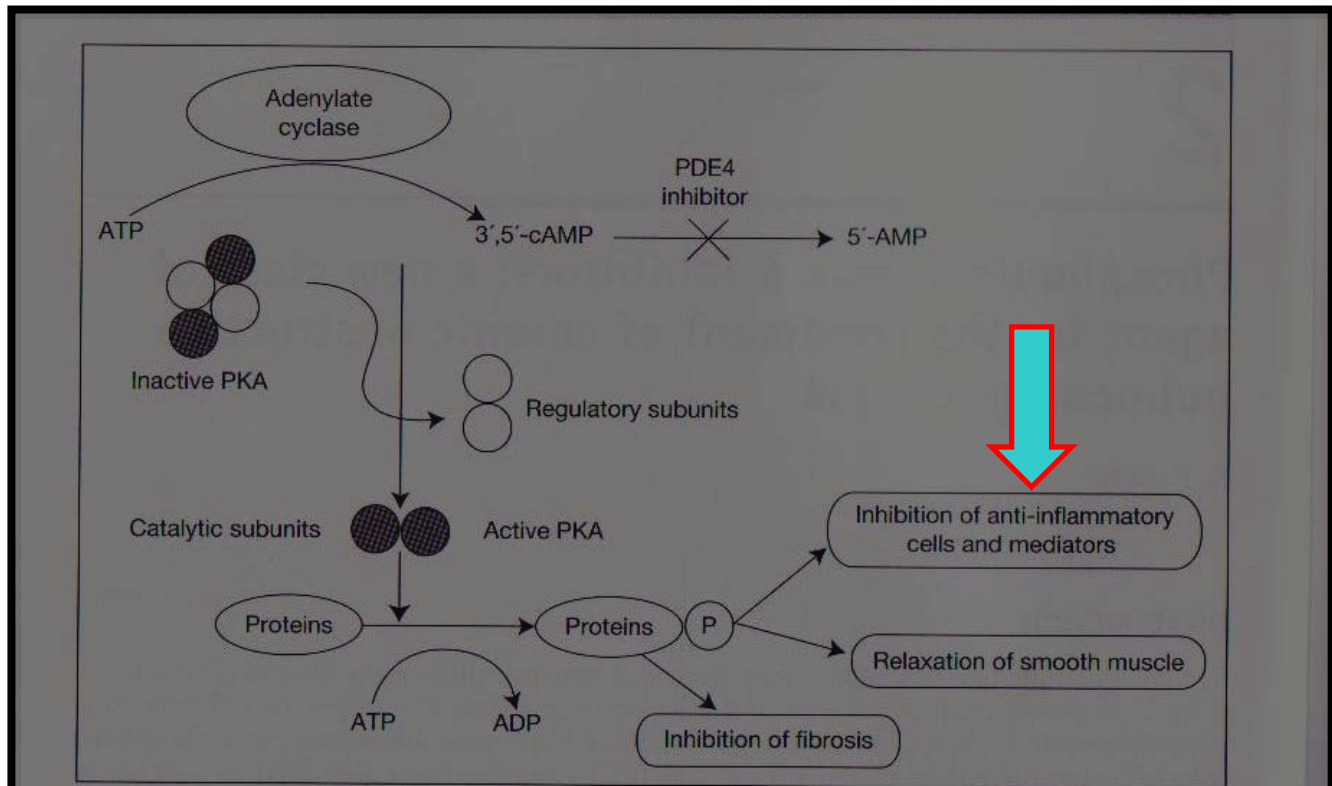
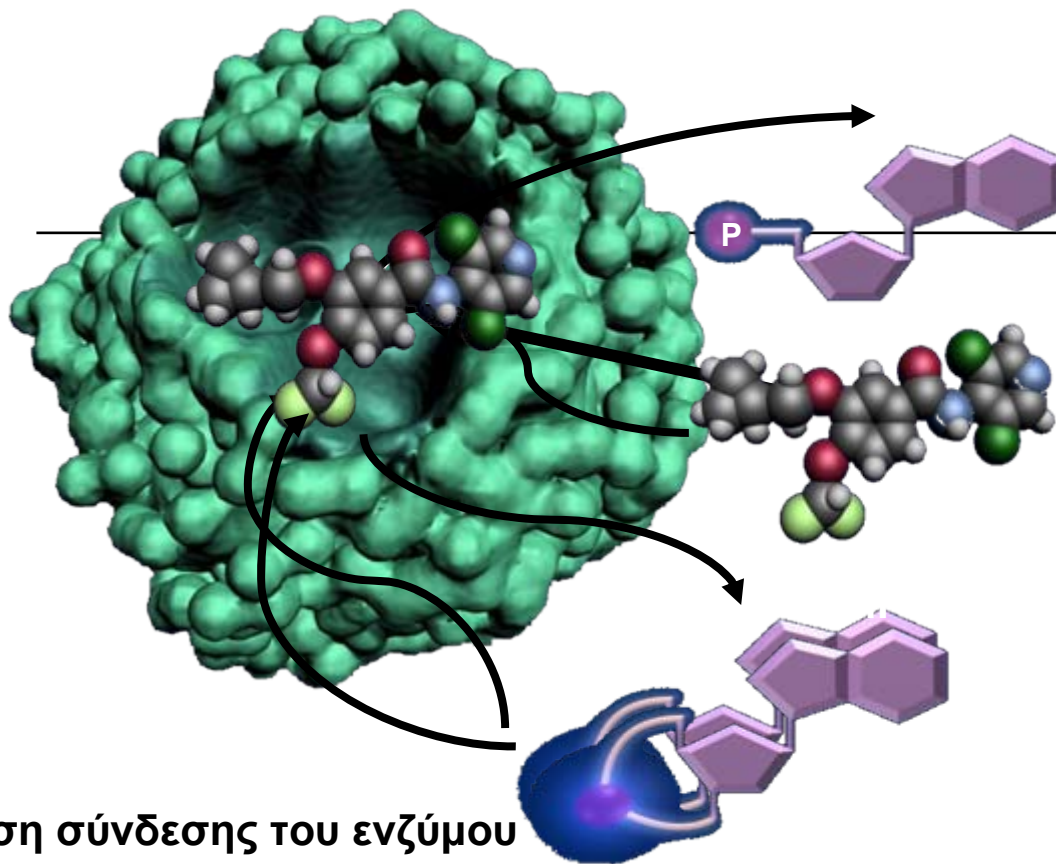


Figure 2.1 Increased levels of cAMP, via activation of adenylate cyclase or inhibition of cAMP metabolism, activate protein kinase A (PKA), which catalyzes protein phosphorylation leading to inhibition of pro-inflammatory cells and mediators, relaxation of smooth muscle and inhibition of fibrosis leading to airway remodelling [4]. ADP = adenosine diphosphate; ATP = adenosine triphosphate; P = phosphate; PDE = phosphodiesterase. Adapted with permission from Nycomed GmbH.

Μηχανισμός δράσης αναστολέων PDE4



Η ενεργή θέση σύνδεσης του ενζύμου αποτελείται από τρεις “τσέπες”:

M = metal binding

Q = purine-selective clamp

S = solvent filled

PDE4 ΚΑΙ ΚΥΡΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ

Λευκοκύτταρα

PDE

Δομικά Κύτταρα

PDE



Μαστοκύτταρα

3, 4



Κύτταρα Λείων Μυών Αεραγωγών 1, 2, 3, 4, 5, 7



Ηωσινόφιλα

4



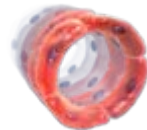
Επιθηλιακά Κύτταρα

1, 2, 3, 4, 5, 7, 8



Ουδερερόφιλα

4



Ενδοθηλιακά Κύτταρα

2, 3, 4, 5



Μονοκύτταρα

4



Αισθητικοί Νευρώνες

1, 3, 4



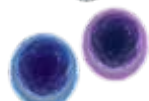
Μακροφάγα

1, 3, 4, 7



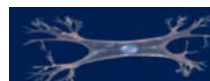
Χολινεργικοί Νευρώνες

1, 3, 4



T-Κύτταρα
(CD4+ και CD8+)

1, 3, 4, 7



Ινοβλάστες

1, 2, 3,
4, 5, 7, 8



Δενδριτικά Κύτταρα

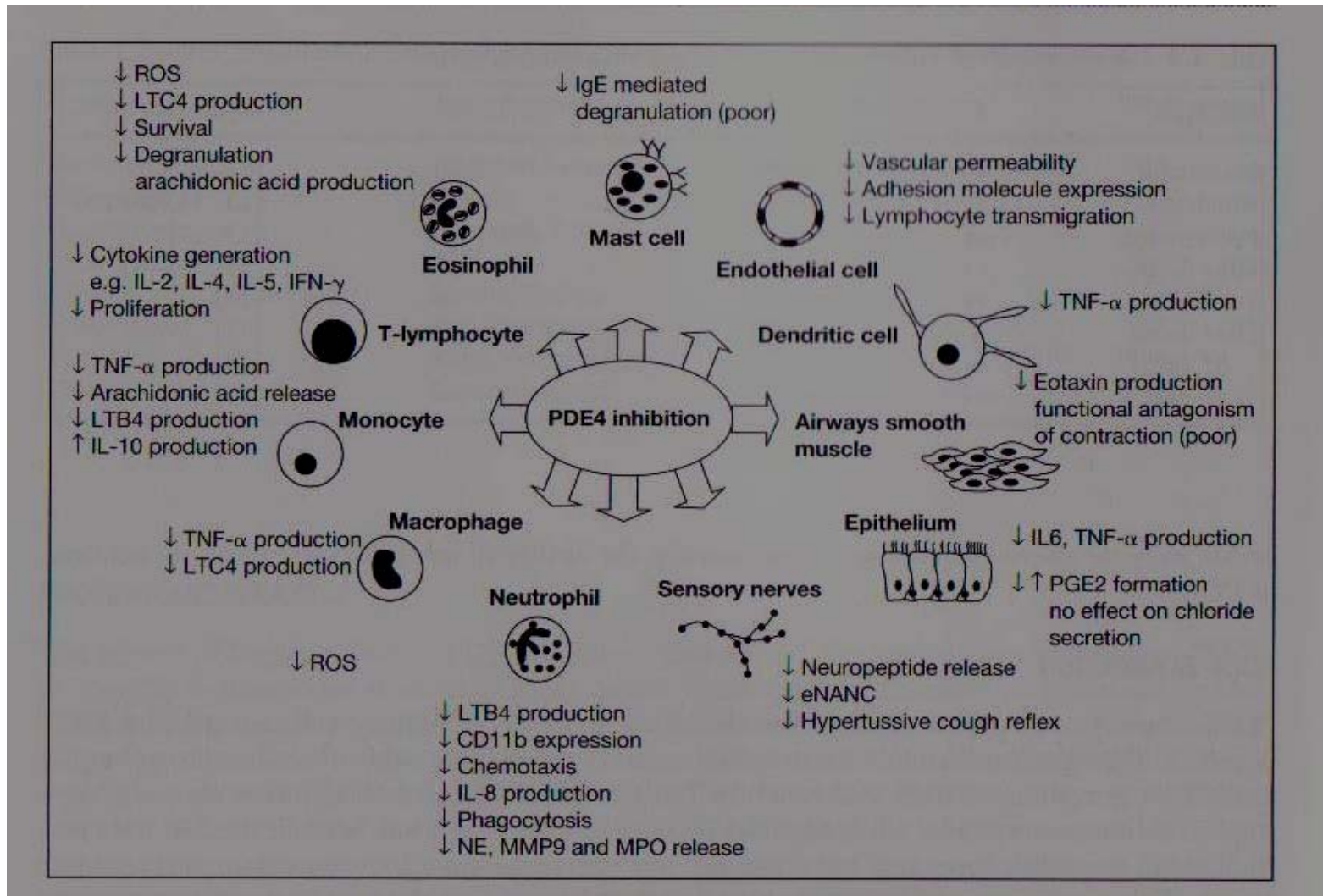
1, 3, 4, 7



Κύτταρα Λείων Μυών Πνευμονικής Αρτηρίας

1, 3,
4, 5

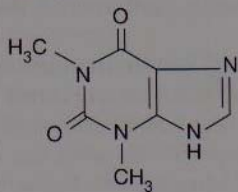
Πολλαπλή αντιφλεγμονώδης δράση



Αναστολείς PDE4 σε εξέλιξη

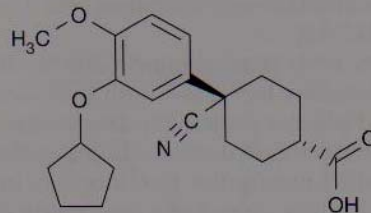
Non-selective PDE inhibitor

Theophylline

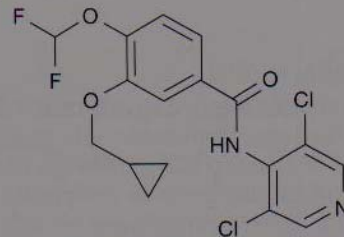


Selective PDE4 inhibitors

Cilomilast



Roflumilast



Compound

Manufacturer

Development stage

Roflumilast	Nycomed/Forest/MSD	Registration approved in EU
Cilomilast	GSK	Phase III
Oglemilast	Glenmark/Forest	Phase II
GSK 256066	GSK	Phase II
RPL554 (PDE3/4 inhibitor)	Verona Pharma	Phase IIa
ONO 6126	Ono Pharmaceuticals	Phase I
V11294	Napp/Purdue Pharma	Phase I
SCH 351591	Schering-Plough	Preclinical

Δράσεις θεοφυλλίνης

- Αποτελεί έναν ασθενή και **μη εκλεκτικό** αναστολέα της PDE4
- Ανταγωνίζεται την αδενοσίνη: **καρδιακές** επιπλοκές
- **Αποκαθιστά** τη αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών
- **Άλλες δράσεις:** διουρητική, συσπαστική στο διάφραγμα, κέντρο αναπνοής
- **Προβλήματα:** στενό θεραπευτικό παράθυρο, αλληλεπιδράσεις, καπνιστές, ηλικιωμένοι

Θεοφυλλίνη έναντι Ροφλουμιλάστης

MOA of Theophylline and Roflumilast based on plasma levels				
	IC50	Theophylline	IC50	Roflumilast
Therapeutic plasma concentrations (unbound to proteins)		10-40μM		1.9 nM (Roflumilast N-oxide)
<u>inhibition of PDEs and cellular functions</u>				
PDE4 inhibition	300μM	5-10%	2nM	50-60%
PDE3 inhibition	100μM	15-30%	>10μM	
Inhibition of cellular functions	300μM	< 10%	2nM	50-60%
Inhibition of smooth muscle contractility	100μM	20-40%	-	
<u>Adenosine receptor antagonism</u>				
A2A antagonism	2μM	>50% (Proinflammatory !)	-	none
A2B antagonism	7μM	> 50% (impaired CFTR ?)	-	none
Interaction with endogenous adenosine		Antagonism		Synergism
<u>steroid sensitisation, HDAC, PI3K</u>				
HDAC activation	1μM	>50%		unknown
PI3K inhibition	1μM	>50%		-
steroid sensitization		>50%		unknown

Ροφλουμιλάστη έναντι σιλομιλάστης

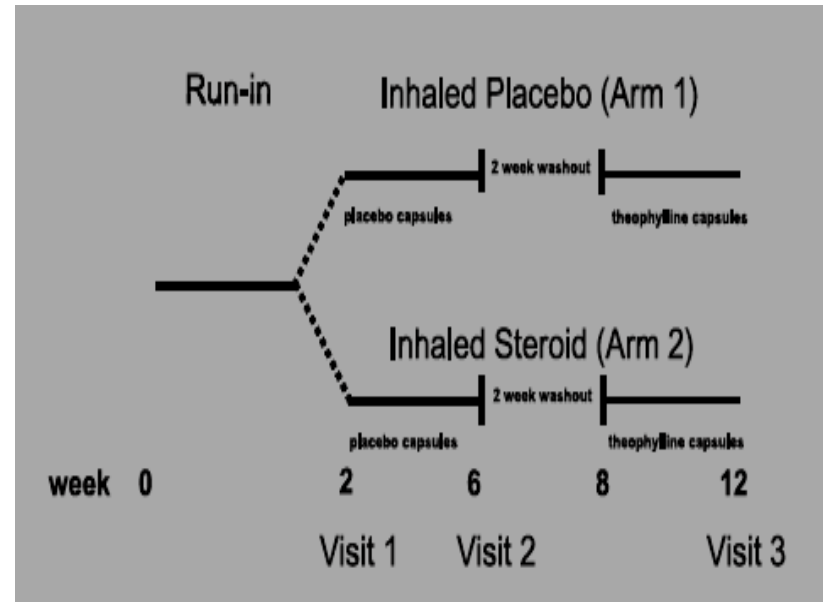
- Υποτύποι PDE4: A, B, C και D
- Αναστολή **PDE4B**: αντιφλεγμονώδης δράση
- Αναστολή **PDE4D**: ανεπιθύμητες ενέργειες (πχ. τάση προς έμετο)
- Η σχέση αντι-PDE4B:PDE4D είναι χειρότερη για τη σιλομιλάστη



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Θεοφυλλίνη και ICS

- Η θεοφυλλίνη προάγει την ενεργότητα της histone deacetylase (HDAC)2
- 30 ασθενείς
- Χαμηλά επίπεδα θεοφυλλίνης στο πλάσμα (11.0 ± 1.4 vs 10.2 ± 1.1 mg/L)

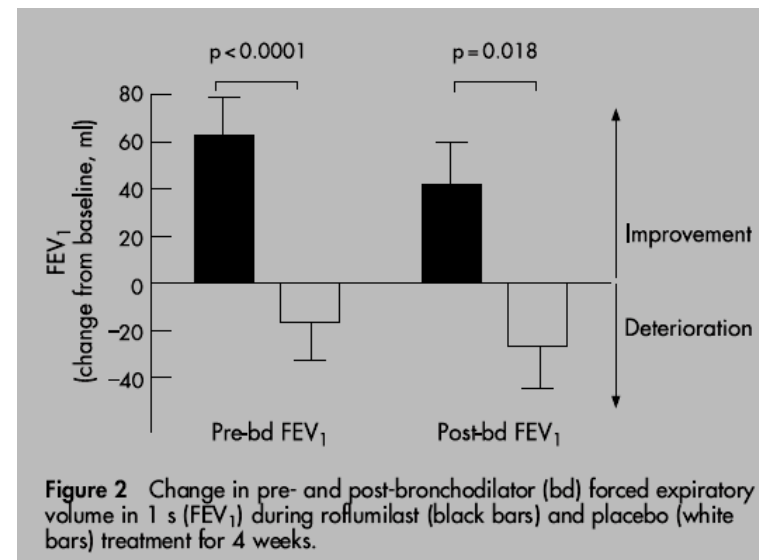


Αποτελέσματα

Variable	Arm 1			Arm 2		
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 1	Visit 2	Visit 3
FEV ₁ , L	1.68	1.68	1.69	1.54	1.57	1.64
FEV ₁ , % predicted	57.5	57.8	58.3	52.0 ^a	56.4	58.6 ^a
FEF _{25%-75%} , L/s	0.529	0.53	0.552	0.470 ^a	0.512	0.555 ^a
FVC, L	3.4	3.44	3.33	3.2	3.14	3.18
FVC, % predicted	94	92.8	92.4	88	87.1	88.1
QOL score	4.4	4.4	4.7	4.8	4.9	5.3
Total sputum neutrophils, millions/mL	7.58	4.03	3.89	3.99	2.53	2.07
Sputum neutrophils, %	75.6	70.2	68.4	79.9	78.8	71.5
Total sputum cell count, millions/mL	11.693	6.882	7.007	6.283	3.943	3.796
Total sputum eosinophils, millions/mL	0.261	0.137	0.139	0.153 ^b	0.085	0.052 ^b
IL-8, ng/mL	79.6	47.5	33.8	80.5	27.8	30.5
CCL5, pg/mL	220.8 ^b	168.8	139.7 ^b	181.3 ^b	197.3 ^c	119.4 ^{b,c}
NE, ng/mL	281.2 ^b	251.4	166.3 ^b	223.4 ^a	222.4 ^d	157.9 ^{a,d}

Ροφλουμιλάστη και φλεγμονή

- Διασταυρούμενη μελέτη, 38 ασθενείς, 4 εβδομάδες
- FEV₁: 61.0±12.6% pred.
- Κύτταρα και διαλυτή φάση σε δείγματα προκλητών πτυέλων



Αποτελέσματα

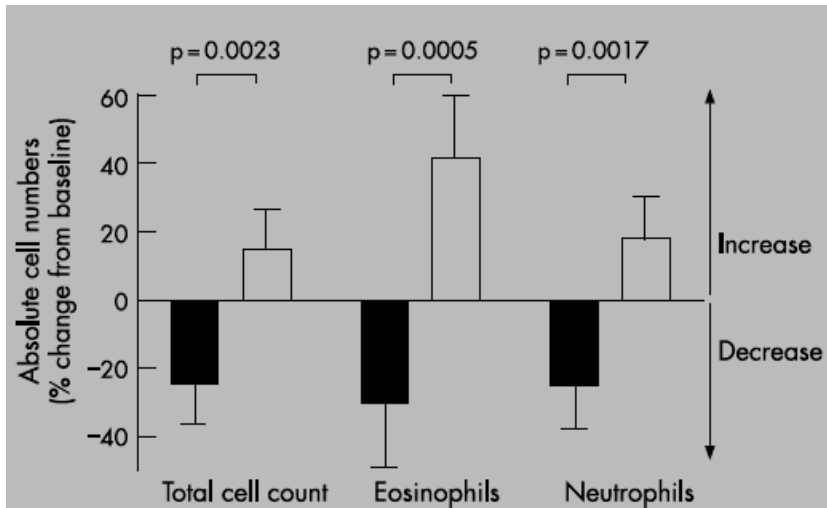


Figure 3 Change in total cell count and numbers of neutrophils and eosinophils in sputum during roflumilast (black bars) and placebo (white bars) treatment for 4 weeks.

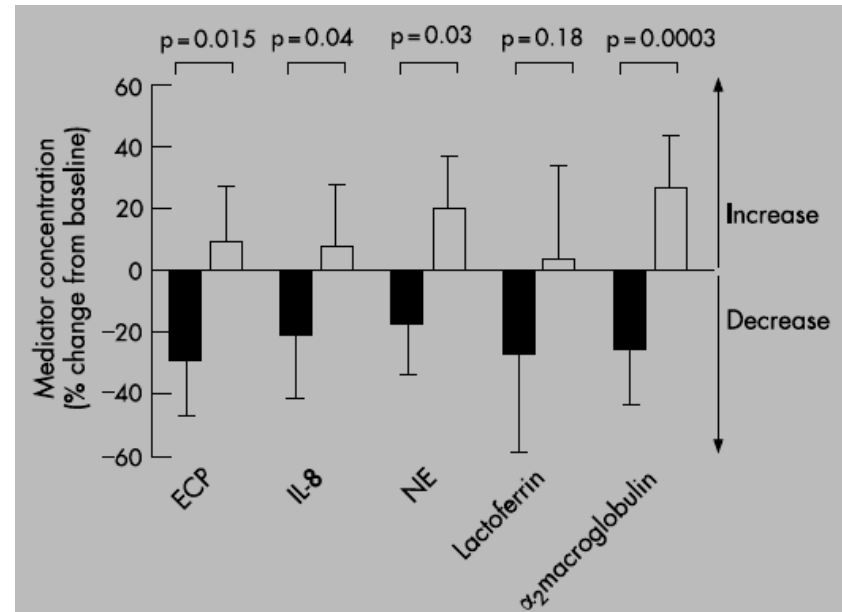


Figure 4 Changes in eosinophil cationic protein (ECP), interleukin (IL)-8 and neutrophil elastase (NE), lactoferrin and α_2 -macroglobulin levels in sputum supernatants during roflumilast (black bars) and placebo (white bars) treatment for 4 weeks.

Ροφλουμιλάστη σε ΧΑΠ III-IV

- Μελέτες **M2-124 και M2-125**
- Πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες
- Διάρκεια: 52 εβδομάδες
- Δοσολογία: 500μg x 1
- Ροφουμιλάστη (n=1537)
- Placebo (n=1554)

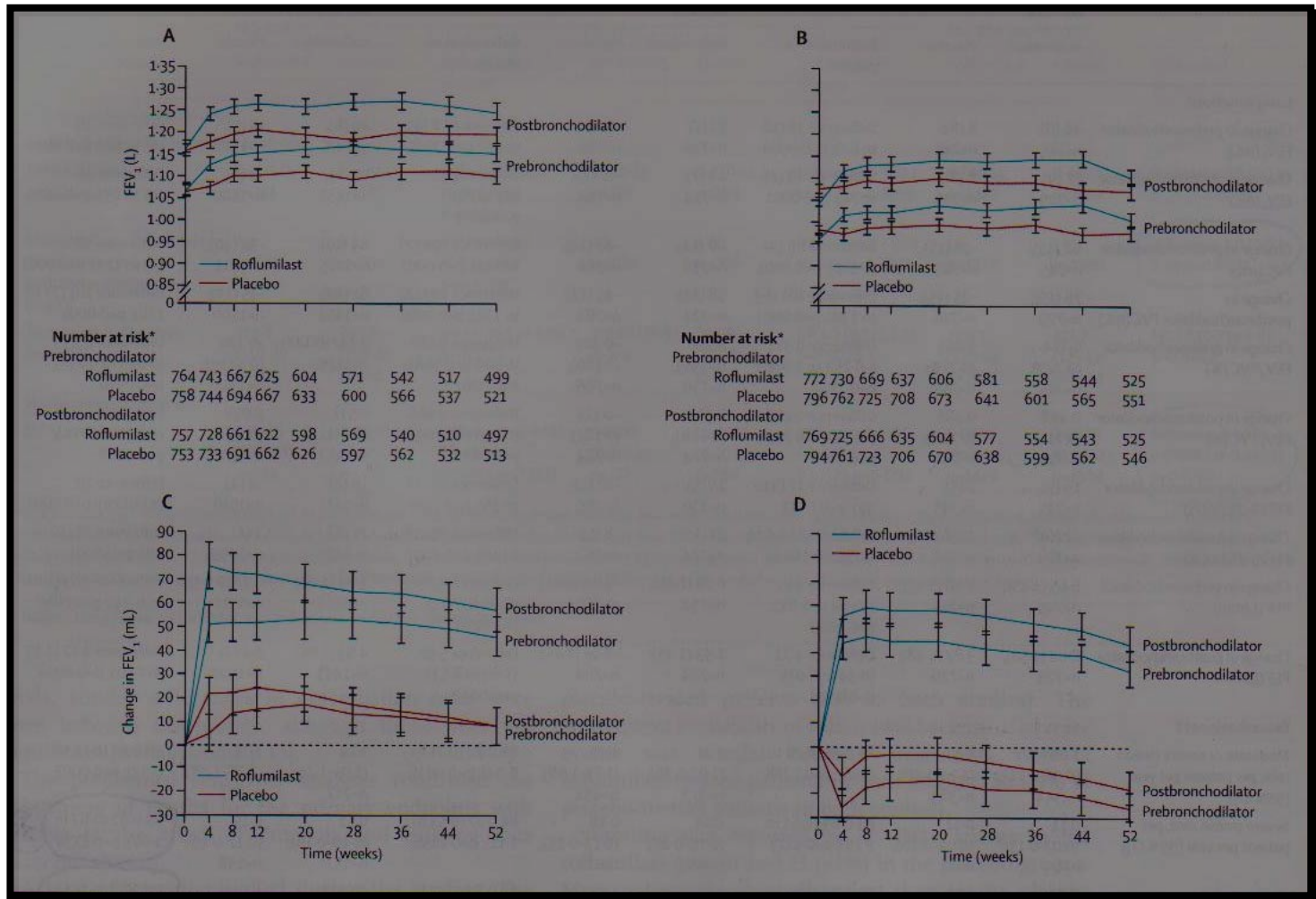
Χαρακτηριστικά ασθενών

- Σοβαρού βαθμού ΧΑΠ: 61%
- Πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ: 30%
- BMI: $25,8 \pm 5,9$ kg/m²
- Συνχορήγηση LABA: 49%
- Όλοι παρουσίαζαν βρογχιτιδικά συμπτώματα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	roflumilast	placebo	p value
Μεταβολή στον preFEV1 (ml)	40±6	-9±5	<0,0001
Σοβαρές παροξύνσεις	0,12 (n=157)	0,15 (n=198)	RR:0,82 p=0,133
Μέτριες παροξύνσεις	0,99 (n=624)	1,19 (n=723)	RR:0,83 p=0,0007
Χρόνος μέχρι παρόξυνση	80	71	RR:0,89 p=0,0185
TDI score	0,7	0,4	p=0,0009
EQ-5D score	0,0072	0,0049	p=0,67

Σπιρομετρικά δεδομένα



Όμως ...

- Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην **επιβίωση**
- Αποχώρηση λόγω **ανεπιθύμητων** ενεργειών: 14 vs 11%
- Διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία
- **Σωματικό Β**: -2,09 vs +0,08 kg
- Η % απώλεια Β ήταν ανεξάρτητη από το αρχικό Β
- Κολπική μαρμαρυγή: 17 vs 7 ασθενείς
- Η μεταβολή της **CRP** δε **διέφερε** μεταξύ των δύο ομάδων

LABA/LAMA + roflumilast σε ΧΑΠ II-III

- **M2-127:**

σαλμετερόλη+ροφλουμιλάστη (n=466) vs
σαλμετερόλη+placebo (n=467)

- **M2-128:**

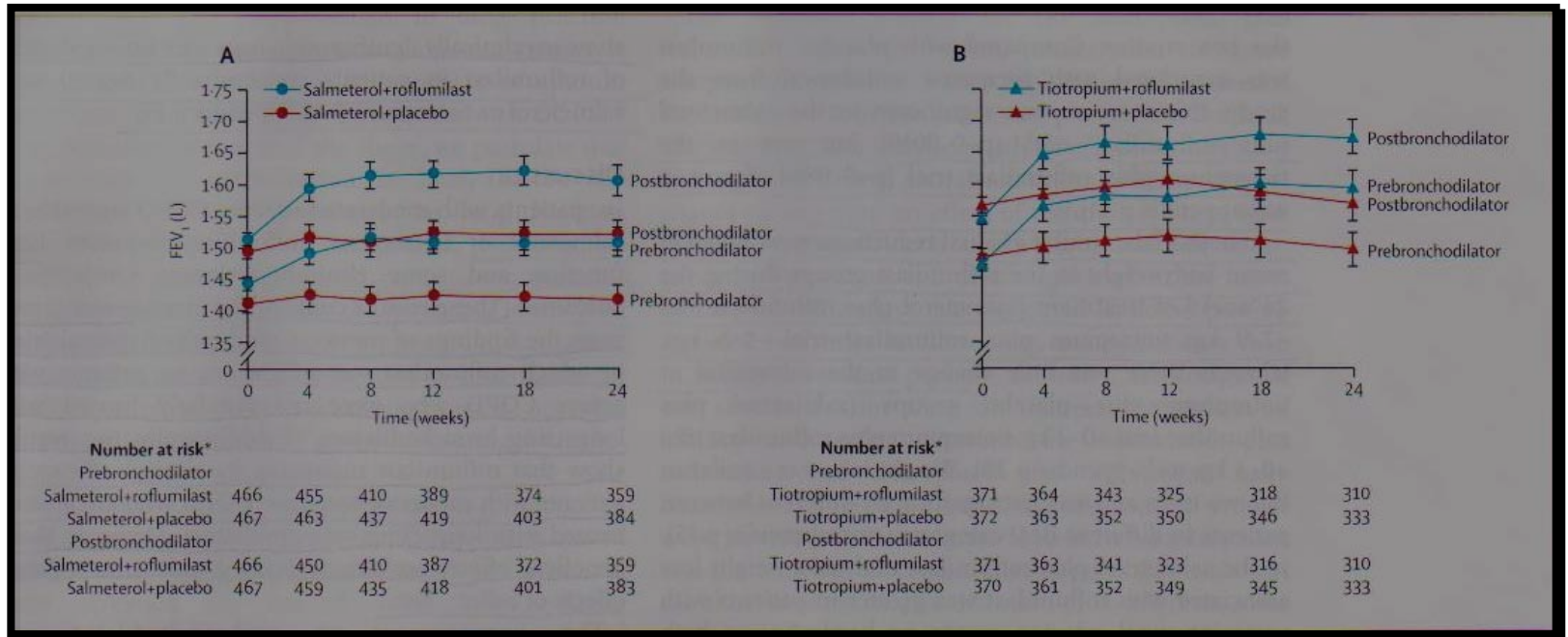
τιοτρόπιο+ροφλουμιλάστη (n=371) vs
τιοτρόπιο+placebo (n=372)

- Μέτριου βαθμού ΧΑΠ \approx 65%
- Σοβαρού βαθμού ΧΑΠ \approx 35%

Αποτελέσματα

	Διαφορά συγκριτικά με το placebo	
	roflumilast+SLM	roflumilast+TIO
Μεταβολή στον preFEV1 (ml)	49	80
Παροξύνσεις/pt/yr	RR:0,79, p=0,14	RR:0,84, p=0,35
Χρόνος μέχρι παρόξυνση	RR:0,6, p=0,0067	RR:0,8, p=0,19
TDI score	0,1	0,4
SOBQ	0,5, p=0,54	-2,6, p=0,0051

Σπιρομετρικά δεδομένα



Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Roflumilast+SLM: **18%** vs 3%
- Roflumilast+TIO: **12%** vs 2%

- Διάρροια, ναυτία
- Απώλεια Β: -2 kg με SLM
- 1,8 kg με TIO

Συμπεράσματα

- Αξιόπιστα δεδομένα
- ΧΑΠ σταδίου \geq II + βρογχιτιδικά συμπτώματα
- Σημαντική σπυρομετρική βελτίωση
- Συνχορήγηση
- Δείκτες σχετικοί με τον ασθενή: οριακή βελτίωση
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Μελλοντικά: φυσική πορεία της νόσου, σύγκριση με εισπν. κορτικοστεροειδή