

Nitisinone (Harliku®): bloqueo farmacológico del catabolismo de la tirosina y su impacto en enfermedades metabólicas raras

Regla María Medina Galia.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante.

El Nitisinone (Harliku) es un inhibidor farmacológico de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) que bloquea una etapa temprana del catabolismo de la tirosina. Al impedir la formación de metabolitos tóxicos en esta vía metabólica, se utiliza como tratamiento para enfermedades metabólicas raras como la tirosinemia hereditaria tipo 1 y la alcaptonuria.

Los errores congénitos del metabolismo representan un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, todas caracterizadas por alteraciones enzimáticas que promueven afectaciones de rutas metabólicas esenciales. Entre ellas, se destacan los trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, en particular la degradación de la tirosina, la cual pueden generar la acumulación de metabolitos tóxicos responsables de daño hepático, renal y neurológico (1).

La tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *FAH*, que codifica la enzima fumaryl acetoacetato hidrolasa, responsable del último paso de la degradación de la tirosina (2). La acumulación de metabolitos como fumaryl acetoacetato y succinil acetona conduce a insuficiencia hepática progresiva, disfunción renal y riesgo elevado de carcinoma hepatocelular (3).

Hasta principios de la década de 1990, el tratamiento de esta enfermedad se limitaba a medidas dietéticas estrictas y al trasplante hepático en casos avanzados. El desarrollo del nitisinone supuso un cambio paradigmático al introducir una estrategia terapéutica basada en el bloqueo farmacológico de la vía metabólica para evitar la formación de metabolitos tóxicos (4).

La tirosina es degradada a través de una serie de reacciones enzimáticas que finalmente generan fumarato y acetoacetato, metabolitos que se integran en el ciclo de Krebs y el metabolismo energético. Las principales etapas incluyen:

1. Tirosina
2. p-hidroxifenilpiruvato
3. Homogentisato
4. Maleylacetoacetato
5. Fumarylacetoacetato
6. Fumarato y acetoacetato

En la tirosinemia tipo 1, la deficiencia de fumarylacetoacetato hidrolasa provoca acumulación de intermediarios altamente reactivos. Entre ellos, la succinil acetona es particularmente relevante, ya que inhibe la enzima δ -aminolevulinato deshidratasa, interfiriendo con la síntesis del grupo hemo y contribuyendo a manifestaciones neurológicas (5).

En este caso, el compuesto nitisinone (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1,3-ciclohexanodiona) actúa como un potente inhibidor competitivo de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) (4). Esta enzima se encarga de ca-

talizar la conversión de p-hidroxifenilpiruvato en homogentisato, una etapa temprana en la degradación de la tirosina. Al inhibir esta reacción, el nitisinone impide la formación de los metabolitos posteriores responsables del daño hepático y renal en la tirosinemia tipo 1. Este enfoque terapéutico constituye un ejemplo paradigmático de intervención metabólica dirigida, en la que la inhibición farmacológica de una etapa inicial de la vía metabólica compensa un defecto enzimático distal.

Los primeros estudios clínicos que se realizaron demostraron que el tratamiento con nitisinone producía una reducción significativa de los niveles de succinilacetona y una mejoría sustancial en la función hepática de los pacientes con HT-1 (4).

La introducción de este tratamiento modificó de forma drástica la evolución natural de la enfermedad, aumentando significativamente la supervivencia y reduciendo la necesidad de trasplante hepático (6).

Actualmente, el tratamiento estándar incluye:

- administración oral de nitisinone
- dieta restringida en tirosina y fenilalanina
- monitorización bioquímica periódica

Cuando el tratamiento se inicia en etapas tempranas, especialmente tras diagnóstico neonatal, el pronóstico de la enfermedad mejora considerablemente (7).

El nitisinone fue desarrollado inicialmente en la década de 1980 como herbicida debido a su capacidad para inhibir la enzima HPPD en plantas (8). Posteriormente, estudios experimentales demostraron su potencial terapéutico en modelos animales de tirosinemia.

El primer uso clínico en pacientes con tirosinemia tipo 1 fue reportado en 1992 por Lindstedt y colaboradores, quienes demostraron que el fármaco reducía significativamente la producción de metabolitos tóxicos (4). Posteriormente, el medicamento recibió la designación de fármaco huérfano y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2002 para

el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo 1 bajo el nombre comercial Orfadin® (9,10,11).

Más recientemente, el nitisinone ha sido evaluado en pacientes con alcaptonuria, una enfermedad metabólica causada por deficiencia de homogentisato dioxigenasa que provoca acumulación de ácido homogentísico y degeneración progresiva del tejido conectivo.

Ensayos clínicos multicéntricos, incluyendo el estudio denominado SONIA-2, demostraron que el tratamiento con nitisinone reduce más del 90% la producción de ácido homogentísico y ralentiza la progresión de la enfermedad (9,10,12). Estos resultados han permitido así el desarrollo de nuevas indicaciones terapéuticas y la aprobación de formulaciones específicas como Harliku® para el tratamiento de esta enfermedad rara.

El principal efecto adverso asociado al tratamiento con nitisinone es el aumento de los niveles plasmáticos de tirosina debido al bloqueo de su degradación.

La hipertirosinemia en estos casos puede producir queratopatía corneal, fotofobia, lesiones cutáneas y alteraciones neurológicas en casos severos. Por este motivo, el tratamiento debe acompañarse de una dieta restringida en tirosina y fenilalanina y de monitorización bioquímica periódica (3).

El desarrollo del nitisinone representa un ejemplo destacado de cómo la comprensión de las rutas metabólicas puede conducir a terapias altamente específicas para enfermedades raras. La inhibición selectiva de la enzima HPPD permite prevenir la formación de metabolitos tóxicos responsables del daño hepático en la tirosinemia tipo 1, transformando una enfermedad previamente mortal en una patología tratable. Además, el éxito clínico de este fármaco ha impulsado su evaluación en otras enfermedades metabólicas como la alcaptonuria, ampliando su impacto terapéutico. El caso del nitisinone ilustra cómo la investigación traslacional puede convertir conocimientos bioquímicos fundamentales en tratamientos efectivos para enfermedades raras.

Bibliografía

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001.
3. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8. doi:10.1186/1750-1172-8-8
4. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarsen O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992;340:813-817. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92685-9
5. Ficicioglu C. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2025 Nov 20]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>
6. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187-91. PMID: 7927251.
7. Guffon, N., Bröijersén, A., Palmgren, I., Rudebeck, M., Olsson, B. (2017). Open-Label Single-Sequence Crossover Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Once-Daily Dosing of Nitisinone in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1. In: Morava, E., Baumgartner, M., Patterson, M., Rahman, S., Zschocke, J., Peters, V. (eds) *JIMD Reports*, Volume 38. *JIMD Reports*, vol 38. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/8904_2017_29
8. Lock EA. The Discovery of the Mode of Action of Nitisinone. *Metabolites.* 2022 Sep 25;12(10):902. PMID: 36295804; PMCID: PMC9609752. doi: 10.3390/metabo12100902.
9. European Medicines Agency. Orfadin (nitisinone) assessment report. EMA; 2002. Procedure No. EMEA/H/C/000555/II/0071
10. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, et al. Effect of nitisinone on clinical outcomes in alkaptonuria (SONIA-2 study). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:762-772. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30228-X
11. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, et al. Suitability of nitisinone therapy in alkaptonuria and its long-term metabolic effects. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;126:33-40.
12. A Cigdem Aktuglu-Zeybek & Tanyel Zubarioglu (2017) Nitisinone: a review, *Orphan Drugs: Research and Reviews*, 25-35, DOI: 10.2147/ODRR.S92995
13. Panay N, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Pinkerton JV, Simon JA, Soares CN, Thurston RC, Francuski M, Caetano C, Genga K, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Laapas K, Parke S, Seitz C, Schwarz J, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1319-27.
14. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2025 Aug 21;393(8):753-63.