Características e inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. Estado actual en el tratamiento

REVISIÓN

✍ Ariana Barberá, María del C Domínguez

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)
Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, AP 6162, CP 10600, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: ariana.barbera@cigb.edu.cu

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y degenerativa caracterizada por una inflamación crónica de las articulaciones. En la actualidad no existe cura para la AR, ni medicamentos que puedan revertir las deformaciones articulares. El desafío principal en el tratamiento de la AR es la búsqueda de fármacos específicos que inhiban el curso de la enfermedad, los signos clínicos y los daños histopatológicos en las articulaciones. En este sentido, el avance en la biotecnología ha permitido el surgimiento de una nueva modalidad de tratamiento conocida como terapia biológica. Este tipo de terapia ha creado expectativas interesantes sobre su efecto en pacientes con AR. El objetivo de esta publicación es describir las características e inmunopatogénesis de la AR y revisar las diferentes modalidades de tratamiento que existen en la actualidad para tratar esta enfermedad. En particular, las terapias biológicas que ya han sido aprobadas para el manejo de la misma, así como otras, que se encuentran en diferentes fases de investigación.

Palabras claves: artritis reumatoide, terapia biológica, patogénesis, etiología

Biotecnología Aplicada 2004;21:189-201

ABSTRACT

Characteristics and immunopathogenesis of the rheumatoid arthritis. Current state in the treatment. Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic and degenerative disease characterized by a chronic inflammation of the articulations. Currently, cure does not exist for the RA, neither medications that can revert articular's deformation. The main challenge in the treatment of the RA is the search of specific drugs that inhibit the course of the disease, the clinical signs and the histopathological damages in the articulations. In this sense, biotechnology advances have given hope to a new treatment approach known as biological therapy. This therapy has created interesting expectations on its effect in patients with RA. The objective of this publication is to describe the characteristics and immunopathogenesis of the RA and to revise the different treatment modalities that exist at the present time to treat this disease. Particularly, the biological therapies that have already been approved for the handling of the same, as well as other that are in different investigation phases.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological therapy, pathogenesis, etiology

*I*ntroducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune mediada por células T, que se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial [1]. Esta enfermedad se inicia con la inflamación de la membrana sinovial, que con frecuencia lleva a la destrucción erosiva del cartílago adyacente y el hueso, lo que provoca la incapacidad física moderada del 80% de los pacientes y una temprana muerte.

En la actualidad no existe cura para la AR, ni medicamentos que puedan revertir las deformaciones articulares. La terapia empleada consiste fundamentalmente en el empleo de analgésicos, medicamentos antiinflamatorios, inmunosupresores y estimulantes. Sin embargo, existen muchos pacientes que no responden a estos tratamientos, además de los diversos efectos colaterales que ocasiona su uso.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la AR y en la biotecnología ha permitido el surgimiento de una nueva modalidad de tratamiento: la terapia biológica. Su fin es bloquear de manera selectiva diferentes elementos claves en la patogenia de la enfermedad. Ante esta nueva modalidad de tratamiento han surgido expectativas sobre su efecto en pacientes con esta afección [2]. El objetivo de esta publicación es describir las características e inmunopatogénesis de la AR y revisar las diferentes modalidades de tratamiento que existen en la actualidad para tratarla. En particular, las terapias biológicas que ya han sido aprobadas para su tratamiento, así como otras que se encuentran en diferentes fases de investigación.

*C*aracterísticas generales de la artritis reumatoide

Manifestaciones articulares

La AR puede presentarse a cualquier edad, sin distinción de razas y sexos, pero la incidencia máxima de su inicio ocurre entre los 25 y 55 años de edad. Es una enfermedad que causa la inflamación de la membrana sinovial de muchas articulaciones. Esta inflamación constituye el síntoma principal de la enfermedad y es la responsable del dolor, de la hinchazón claramente visible y de la sensación de rigidez que los pacientes pueden tener por las mañanas. La persistencia de la inflamación de la membrana

1. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of RA in Rochester, Minessota, 1955-1985. Arthritis Rheumatoid 1999;42:415-20.

2. Simon AJ. Terapia biológica en artritis reumatoide. Revista de Investigación Clínica 2001;53(5):452-9.

✍ Autor de correspondencia

sinovial provoca que el hueso se dañe y aparezcan pequeñas erosiones.

Además, la inflamación mantenida o frecuente de una articulación puede hacer que el cartílago que permite el rozamiento suave entre los huesos adelgace y desaparezca. Las deformidades características resultan de la destrucción del cartílago, de erosiones óseas y de la inflamación y ruptura de los tendones. Con el tratamiento se logra controlar la inflamación de la membrana sinovial, pero el daño ocasionado en el hueso y en los cartílagos es irreparable [3] (Figura 1).

Uno de los problemas más complejos que presenta la AR es la proliferación sinovial excesiva, que provoca cambios en la estructura de esta membrana e induce a la formación de un tejido de granulación que se denomina *pannus*. La formación del *pannus* es el elemento determinante en la aparición de erosiones, con la consiguiente desorganización del espacio interarticular y la destrucción de la articulación (Figura 2). El *pannus* se comporta de manera idéntica a un tumor multicéntrico invasivo, que invade y destruye su entorno local, por lo que pudiese ser válido ensayar modalidades terapéuticas del arsenal del oncólogo para el tratamiento de tumores invasivos. Estas estrategias incluirían la interferencia en el proceso de angiogénesis, para disminuir la irrigación vascular sinovial y para promover la muerte del tejido hiperplásico, con la consiguiente disminución del aporte de células inmunocompetentes en la membrana sinovial [4].

Manifestaciones extraarticulares

Aunque la localización fundamental de las lesiones ocasionadas por la AR está en la membrana sinovial de las articulaciones, a veces pueden ocurrir alteraciones sistémicas. Por ejemplo, es muy común la presencia de abultamientos (nódulos reumatoides) en zonas como los codos, el dorso de las manos y los pies. La inflamación y atrofia de las glándulas que secretan las lágrimas, la saliva, los jugos digestivos o el flujo vaginal, constituyen manifestaciones extraarticulares que aparecen como consecuencia de la AR, y se agrupan con el nombre de síndrome de Sjögren. Además, puede aparecer inflamación u otro tipo de lesión en algunas estructuras del organismo.

Figura 1. Deformaciones características en un paciente con AR.

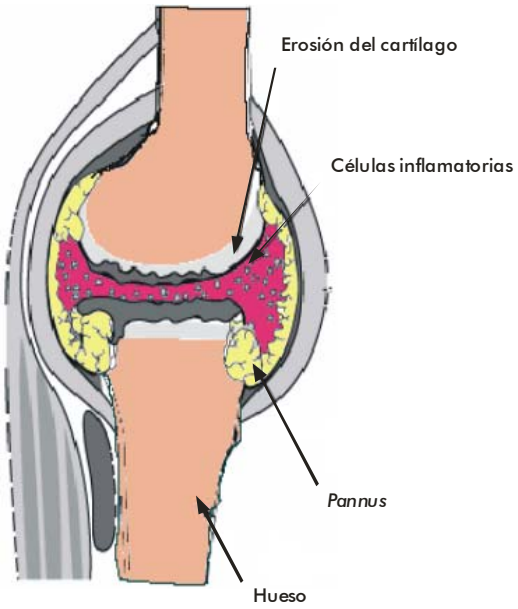

Figura 2. Articulación afectada por la AR. El *pannus* causa la erosión del cartílago y del hueso adyacente, de manera progresiva.

Los pacientes con AR presentan alteraciones en los análisis de sangre, entre ellas: trombocitosis, niveles elevados de la proteína C reactiva y presencia del factor reumatoide (FR). Este último constituye el único marcador serológico para el diagnóstico de la AR [5].

La vasculitis reumatoide (inflamación de los vasos sanguíneos) es una complicación de la AR, potencialmente mortal; puede provocar ulceraciones en la piel y úlceras intestinales sangrantes que pueden acarrear hemorragia masiva. También puede afectar el cerebro, los nervios y el corazón, lo que ocasiona apoplejías, neuropatías sensoriales (que generan entumecimiento y hormigueo), ataques cardíacos, miocarditis y pericarditis. Estas dos últimas afecciones pueden generar insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizada por una dificultad respiratoria y acumulación de fluido en el pulmón. Además, es común que la AR comprometa el pulmón. La fibrosis del tejido pulmonar conduce a dificultades respiratorias y se ha informado que se presenta en el 20% de los pacientes con AR [6].

Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se fundamenta en las manifestaciones que presenta el paciente, los signos que el médico detecta en el examen físico y los exámenes de laboratorio. Debido a la poca especificidad de los síntomas es difícil diagnosticar la enfermedad en sus inicios. El Colegio Americano de Reumatología (CAR) en 1987 estableció los siete criterios de diagnóstico de la AR:

1. Artritis de tres o más articulaciones.
2. Artritis bilateral y simétrica.
3. Artritis en las articulaciones de las manos.
4. Rigidez matutina de las articulaciones durante más de 1 h.
5. Presencia de nódulos reumatoides.
6. FR positivo.
7. Cambios radiológicos típicos.

3. Moctezuma JF. Manifestaciones articulares de la artritis reumatoide. Revista Mexicana de Reumatología 2002;17:211-9.

4. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003;423: 356-61.

5. Turesson C, Jacobsson L, Bergström V. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. Rheumatology (Oxford) 1999;38:668-74.

6. Turesson C, Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Mattenson EL. Extra-articular disease manifestations in RA: incidence trends and risk factor over 46 years. Ann Rheum Dis 2003;62:722-7.

7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al*. The ARA 1987 revised criteria for the classification of the rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31(3):315-24.

Un paciente puede ser diagnosticado con AR solo si cumple cuatro o más de los criterios mencionados anteriormente [7].

Causas

La causa de la AR es desconocida. Se conoce que es una enfermedad de origen multifactorial, de naturaleza autoinmune, que involucra factores genéticos, ambientales, inmunológicos y hormonales.

Factores genéticos

Estudios recientes demuestran que la AR tiene mayor incidencia en pacientes con una especial predisposición genética, sin embargo, no se puede calificar como una enfermedad hereditaria [8]. Existen determinados genes que tienen una función en el sistema inmune, como los que codifican para las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés, *human leukocyte antigens*), que se asocian con una tendencia a desarrollar la AR. Algunas personas que desarrollan la enfermedad no presentan los genes que determinan la susceptibilidad a padecerla, y otras personas que tienen los genes nunca la desarrollan. Esto sugiere que el fondo genético de cada persona es importante pero no determinante [8].

Las enfermedades autoinmunes constituyen afecciones genéticas complejas, en las que intervienen muchos genes. Se conoce que una parte importante del componente genético que determina la susceptibilidad a estas enfermedades reside en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés, *major histocompatibility complex*). El primer informe sobre la asociación entre el HLA codificado por la región MHC y la AR, fue en 1978. El análisis de los nucleótidos del *locus* polimórfico denominado HLA-DRB1, ha permitido demostrar que una pequeña secuencia que codifica los aminoácidos 67 a 74 de la cadena β1 de las moléculas de algunas especificidades como: DR-4, DR-1, DRw-10 y DRw-14, es el elemento primario común asociado con la enfermedad [9]. Esta secuencia de aminoácidos se encuentra en la tercera región hipervariable de la cadena DR β1, y es esencial en la presentación del antígeno. Por tanto, las asociaciones descritas con DR-4, DR-1, DRw-10 y DRw-14 pueden explicarse por la similitud estructural en una zona relevante desde el punto de vista de la respuesta inmune. Esa porción de aminoácidos presente en los pacientes con AR se conoce como epítope compartido o epítope de la AR [9].

Aunque uno de los más importantes factores genéticos que explica la AR está situado en la región HLA-DR, los genes que se encuentran en ella no parecen ser suficientes para el desarrollo de la enfermedad [10, 11]. Existen otros genes fuera del HLA que conforman el componente global génico de la AR. Este factor no ligado al HLA constituye entre el 70 y el 75% de este componente global, y el HLA constituye entre el 25 y el 30%. El Consorcio Europeo para la AR Familiar ha realizado una contribución importante en este campo. Los autores de estos trabajos concluyen que, además del HLA, una región del cromosoma 3 está relacionada con la AR, y en esa región se encuentran genes de moléculas muy importantes en el reconocimiento específico de antígenos por los linfocitos T, como el CD80 y el CD86. Este paso es fundamental para la definitiva identificación y secuenciación del *locus* o los *locus* relevantes responsables de esta asociación. Otros pasos en esa misma dirección podrán conducir a la definición del componente genético en la AR [11].

Factores ambientales

Ha sido ampliamente reportado en la literatura científica que algunas bacterias y virus pueden desencadenar el proceso de la AR en individuos genéticamente susceptibles [12]. Sin embargo, esta enfermedad no es contagiosa y no se ha descubierto un microorganismo involucrado en su desarrollo. Entre los agentes infecciosos que han sido objeto de estudio como causantes de la AR se citan: virus de Epstein-Barr (EBV), retrovirus, parvovirus B19, virus de la hepatitis C, *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), *Mycoplasma*, *Proteus* y *Helicobacter pylori* [13].

Existen muchos mecanismos por los cuales se podría explicar la acción de los microorganismos en la patogénesis de la AR:

Mimetismo molecular

La teoría del mimetismo molecular sugiere que la autoinmunidad es originada por la respuesta inmunitaria que genera el organismo frente a agentes infecciosos. En este caso, las células T y B activadas por un agente patógeno pueden reconocer un antígeno propio con estructura similar (reacción cruzada), lo cual ocasiona la ruptura de la tolerancia a los antígenos propios [14]. Existen algunos ejemplos de enfermedades autoinmunes en los que se ha evidenciado mimetismo molecular entre antígenos microbianos y propios [15-17].

Tal es el caso de la proteína de estrés térmico *dnaJ* de *Escherichia coli (E.coli)*, que posee la secuencia conocida como epítope compartido. Se ha demostrado que las células T y B específicas para un péptido de esta proteína reconocen una secuencia del HLA-DRB1 en pacientes con AR [17]. También se ha reportado mimetismo molecular entre algunas secuencias de colágeno y péptidos encontrados en algunos microorganismos y virus como *Proteus mirabilis*, *Herpesvirus* y virus causante de la rubéola [18].

Transformación sinovial por virus

Los retrovirus integrados en el ácido nucleico de un huésped, pueden alterar la expresión de genes celulares en ausencia de citotoxicidad. Los genes virales son transmitidos con los genes del huésped durante la mitosis y pueden persistir durante toda la vida, y aun ser transmitidos a la progenie. Estos retrovirus representan un origen potencial de antígenos que pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmunitario. Por ejemplo, la presencia prolongada de agentes virales en las células, puede ocasionar modificaciones en la estructura de las proteínas del hospedero. Estas modificaciones dan lugar a nuevos epítopes que pueden activar a las células T autorreactivas [13]. Además, ocasionan la destrucción de las células, lo que lleva a la liberación de proteínas que, en condiciones normales, no se exponen al sistema inmunitario. Asimismo, pueden inducir la síntesis de citocinas proinflamatorias como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα, del inglés, *tumor necrosis factor*), que

8. Bruce J, Haynes Mark K. Rheumatoid Arthritis. A Molecular Understanding. Ann Intern Med 2002;136:908-22.

9. Holmdahl R. Association of MHC and rheumatoid arthritis. Why is rheumatoid arthritis associated with the MHC genetic region? An introduction. Arthritis Res 2000;2:203-4.

10. Zanelli E, Breedveld FC, De Vries R. HLA Class II Association with Rheumatoid Arthritis. Facts and Interpretations. Human Immunology 2000;61:1254-61.

11. Cornelis F, Faure S, Martínez M, Prud'homme JF, Fritz P, Dib C, *et al*. New susceptibility *locus* for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. PNAS 1998;95(18):10746-50.

12. Rose N. The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. Semin Immunol 1998;10:5-13.

13. Whitton JL, Fujinami RS. Viruses as triggers of autoimmunity: facts and fantasies. Curr Opin in Microbiology 1999;1:392-7.

14. Albert LJ, Inman RD. Mechanisms of Disease: Molecular Mimicry and autoimmunity. N Engl J Med 1999;341:2068-74.

15. Atkinson MA, Browman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and Coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 1994;94(5):2125-9.

16. Evans CF, Horwitz MS, Hobbs MV, Oldstone MB. Viral infection of transgenic mice expressing a viral protein in oligodendrocytes leads to chronic central nervous system autoimmune disease. J Exp Med 1996;184(6):2371-84.

17. Albani S, Keystone EC, Nelson JL, Ollier WE, La Cava A, Montemayor AC, *et al*. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. Nat Med 1995;1(5):448-52.

18. Wilson C, Tiwana H, Ebringer A. HLA-DR4 restriction, molecular mimicry and rheumatoid arthritis, Immunol Today 1997;18:96-7.

19. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krahl T, Lee J, Sarvetnick N. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. Nat Med 1998;4(7):781-5.

pueden activar una respuesta local de células T autorreactivas [13, 19]. Sin embargo, se cree que es necesario un potencial genético o factores ambientales que predisponen para que se desarrolle la enfermedad autoinmune, porque no todas las personas infectadas con los retrovirus la desarrollan [20].

Ratones modificados genéticamente para que expresen el virus de leucemia de células T humana-1 (HTLV-1) desarrollan artritis crónica [21]. El mecanismo se explica por la capacidad de los retrovirus transgénicos de aumentar la producción de TNFα. Esos modelos animales ilustran cómo la transformación viral puede alterar el fenotipo de una pequeña población de células sinoviales y favorecer la inflamación articular. Además, algunos retrovirus codifican proteínas con actividad de superantígeno [22].

Depósito de antígenos bacterianos y superantígenos en la membrana sinovial

El depósito de antígenos bacterianos ha sido mejor estudiado en la artritis reactiva [23, 24], pero es importante mencionarlo como causa de enfermedad autoinmune en la que la respuesta es dirigida contra un antígeno microbiano presente en el tejido blanco. En este sentido, existe la posibilidad de que algunos síndromes que han sido clasificados como enfermedades autoinmunes sean catalogados como enfermedades infecciosas crónicas.

Los superantígenos ejercen su efecto sobre las células T, cuando unen el receptor antigénico de células T a las moléculas del MHC expresado en otras células, sin necesidad de procesamiento antigénico. La región Vβ es suficiente para el reconocimiento de un superantígeno en contraste con los antígenos peptídicos convencionales que requieren una interacción muy específica con la tercera región hipervariable del receptor de células T (TcR, del inglés, *T cells receptor*). Los superantígenos no están restringidos al MHC clase II y pueden provocar una proliferación de células T sin ningún mecanismo de ayuda o iniciación. Esto hace que muchos inmunólogos consideren los superantígenos como las moléculas inmunoestimuladoras más potentes que se hayan descrito [25].

Se estima que los superantígenos de una gran variedad de bacterias son causantes de múltiples enfermedades. El mecanismo patogénico no se conoce, pero se ha planteado que depende de su capacidad para activar muchas células T. Friedman y colaboradores han sugerido que los superantígenos pueden facilitar la activación de células T autorreactivas, dar lugar a la activación de células B autorreactivas y a la producción de autoanticuerpos [26].

Factores inmunológicos

La transición de los linfocitos de un estadio de tolerancia a una fase de activación inmune o autoinmune es regulada a diferentes niveles. Dos parámetros importantes en esta transición son el estado de maduración de las células presentadoras de antígenos (CPA) y los niveles de antígenos propios que son detectados por el sistema inmunitario [27].

La hipótesis actual es que las CPA, en ausencia de señales del sistema inmunitario innato o de señales de peligro, permanecen relativamente inmaduras e inducen tolerancia en las células T autorreactivas al presentarle péptidos propios [27]. La inducción de tolerancia periférica también depende de la concentración de antígeno propio [28, 29]. El incremento en la presentación de antígenos propios por la CPA, debido al aumento de sus niveles de expresión, permite que las células T autorreactivas "ignorantes" sean activadas. Si se incrementan los niveles de antígenos propios en ausencia de eventos que promuevan la maduración de las CPA, se mantiene la tolerancia a estos antígenos; si por el contrario, ocurre en presencia de señales proinflamatorias u otros eventos que promuevan la maduración de las CPA, se rompe la tolerancia por activación de células T autorreactivas y se desarrollan enfermedades autoinmunes [30].

En la actualidad se discute acerca de la función de los TLR (del inglés, *toll like receptor*) en el rompimiento de la tolerancia. Las CPA están compuestas por células dendríticas, macrófagos y algunos receptores que detectan la presencia de determinados componentes de agentes patógenos. Un ejemplo de estos receptores son los TLR, que pueden inducir la maduración de las CPA, la presentación de los antígenos de una manera efectora y activar las células T [31].

Factores hormonales

Entre las personas con AR, las mujeres superan a los hombres en una proporción de 3:1, lo cual parece estar más relacionado con las hormonas que con factores genéticos. Esta hipótesis se sustenta en el efecto protector de los anovulatorios, el aumento de riesgo en las mujeres nulíparas, y el aumento de susceptibilidad durante los primeros 3 meses del posparto [32].

*P*atogénesis

La patogénesis de la AR se caracteriza por la acción concertada de diferentes tipos de células que desencadenan la destrucción progresiva del cartílago y del hueso.

En situaciones normales, existe un equilibrio entre las interleuquinas (IL) inflamatorias como el TNFα, IL-1, IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 y el interferón gamma (IFNγ), y las antiinflamatorias como la IL-4, IL-11, IL-13 y antagonistas de IL-1 o TNFα. En la AR, sin embargo, este equilibrio se mueve a favor de las citocinas inflamatorias [33].

Probablemente el reconocimiento de un antígeno exógeno o autoantígeno sea el detonante de una serie de eventos que culminan con la destrucción articular en pacientes con AR. Este fenómeno desencadena la activación de los linfocitos T CD4+ lo que, junto con la estimulación de diferentes citocinas, induce a su diferenciación a células Th1 (del inglés, *T helper 1*), con la consecuente liberación de IL-2 e IFNγ [34]. Muchos investigadores coinciden al afirmar que la inflamación crónica de las articulaciones es inducida por estas células T activadas que infiltran la membrana sinovial. La acción de estas citocinas sobre los macrófagos provoca la producción de cantidades elevadas de TNFα y de IL-1. Estos, a su vez, ejercen funciones en el ámbito local y sistémico, tales como: regular la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales como LFA-1 (antígeno asociado la función leucocitaria tipo 1) e ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1), las cuales favorecen el reclutamiento de otras células al sitio de la inflamación. Además, estimulan a los macrófagos,

20. Rose NR. The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. Sem Immunol 1998;10:5-13.

21. Iwakura Y, Saijo S, Kioya Y, Nakayama-Yamada J, Itagaki K, Tosu M. Autoimmunity induction by human T cell leukemia virus type 1 in transgenic mice that develop chronic inflammatory arthropaty resembling rheumatoid arthritis in humans. J Immunol 1995; 155(3):1588-98.

22. Query CC, Keene JD. A human autoimmune protein associated with U1 RNA contains a region of homology that is cross-reactive with retroviral p30 gag antigen. Cell 1991;51:211-20.

23. Silveira LH, Gutiérrez F, Scopelitis E, Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Chlamydia induced reactive arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1992;19:351-62.

24. Hammer M, Zeidler H, Klimsa S, Heesemann J. Yersinia enterocolitica in the synovial membrane of patients with Yersinia induced-arthritis. Arthritis Rheum 1990;33:1795-800.

25. Behar S, Porcelli S. Mechanisms of autoimmune disease induction. The role of the immune response to microbial pathogens. Arthritis Rheum 1995;38: 458-76.

26. Friedman SM, Posnett DN, Tumang JR, Cole BC. A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease. Arthritis Rheum 1991;34:468-80.

27. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2001;19: 47-64.

28. Kurts C, Sutherland RM, Davey G, Li M, Lew AM, Blanas E, *et al*. CD8 T cell ignorance or tolerance to islet antigens depends on antigen dose. PNAS 1999; 96:12703-7.

29. Morgan DI, Kreuwel HTC, Sherman LA. Antigen concentration and precursor frequency determine the rate of peripherally expressed antigens. J Immunol 1999;163(2):723-7.

30. Janeway CA Jr. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002;20: 197-216.

31. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol 2001;2:675-80.

32. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41(5):817-2.

33. Arend WP. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin-1 receptor antagonist. Semin Arthritis Rheum 2001;30(5 Suppl 2):1-6.

34. Gracia JM. Terapias biológicas en AR. Semin Fund Espan Reumatol 2000; 1:10-21.

fibroblastos, condrocitos y osteoclastos a la liberación de otros mediadores de la inflamación, como la IL-15 y la IL-8. El TNFα y la IL-1 estimulan la proliferación de la membrana sinovial que da lugar a la formación del *pannus*, pueden inducir la diferenciación de linfocitos B a células productoras de anticuerpos, que potencialmente también participan en la destrucción articular. Además, inhiben la producción de otras citocinas como la IL-10 e IL-14, producidas por las células Th2 (del inglés, *T helper 2*) y estimulan a los hepatocitos para liberar IL-6. La IL-6, a su vez, favorece la producción de las proteínas de la fase aguda, las cuales potencian la respuesta inmune [35].

El óxido nítrico (ON) es sintetizado por una familia de óxido nítrico sintasas y por cualquier célula. La IL-1, el TNFα y el IFNγ aumentan la actividad de las ON sintasas inducibles y de la ciclooxigenasa-2, lo que ocasiona altos niveles de prostaglandinas y de ON. El ON tiene efectos catabólicos en la función de los condrocitos en la AR: activa las metaloproteasas, aumenta la apoptosis y disminuye los niveles del antagonista del receptor de la IL-1. La familia de las metaloproteasas degrada todos los componentes de la matriz extracelular del cartílago (MEC), como proteoglicanos y colágeno tipo II (CII). Estas enzimas han sido estudiadas recientemente con especial atención como principales contribuidoras de la destrucción articular observada en pacientes con AR [36] (Figura 3).

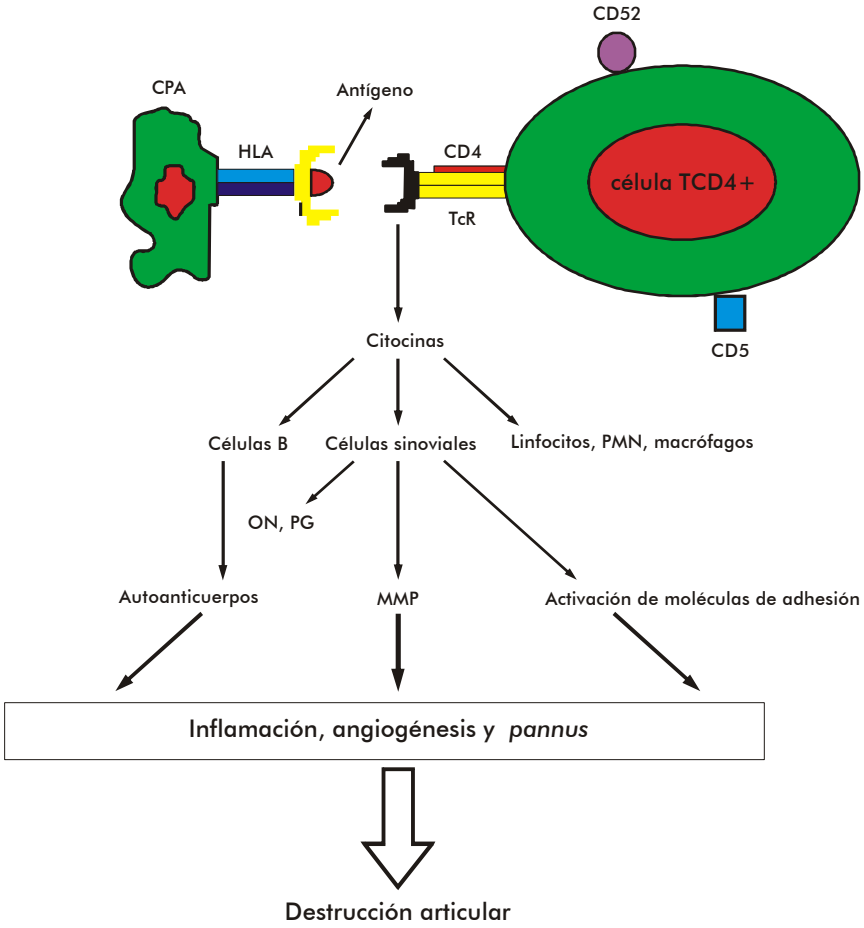

Figura 3. Células y moléculas involucradas en la patogénesis de la AR. El reconocimiento de un antígeno exógeno o autoantígeno provoca la liberación de citocinas proinflamatorias que activan a diferentes tipos de células presentes en la articulación, todo lo cual ocasiona la destrucción articular en pacientes con AR. CPA: célula presentadora de antígeno; HLA: antígeno leucocitario humano; TcR: receptor de células T; CD: clúster de diferenciación; ON: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; PMN: polimorfonucleares y MMPs: metaloproteasas.

Autoantígenos relacionados con la artritis reumatoide

Para comprender la patogenia de la AR es importante el conocimiento de los antígenos que pueden originarla. Stefan Blass y colaboradores [37] agrupan los autoantígenos según los criterios siguientes: antígenos xenogénicos, autoantígenos expresados fuera de las articulaciones, autoantígenos expresados específicamente en las articulaciones y autoantígenos expresados de forma omnipresente.

Antígenos xenogénicos

Proteínas de estrés térmico de *Mycobacterium tuberculosis*: Son proteínas altamente inmunogénicas con un excepcional grado de conservación evolutiva. Estas "chaperonas" moleculares tienen la función de asistir en la síntesis, el plegamiento, el transporte y la degradación de las proteínas intracelulares. Su expresión aumenta bajo condiciones de estrés celular, como ocurre durante la inflamación. Por sus masas moleculares, se agrupan en cuatro familias: Hsp90, Hsp70, Hsp60 y Hsp de bajo peso molecular. La respuesta inmune contra las Hsp extrañas es un mecanismo de defensa importante contra las infecciones bacterianas. Los anticuerpos contra estas proteínas son abundantes en los individuos normales y en pacientes con enfermedades autoinmunes, y pueden reaccionar en forma cruzada con los antígenos propios [38].

La Hsp65 de Mt es homóloga a la Hsp60 de los mamíferos. Se sugiere que la Hsp60 pueda ser reconocida como autoantígeno en pacientes con AR. Al comparar pacientes con osteoartritis (OA) y pacientes con AR, se ha visto que estos últimos muestran un aumento de la respuesta proliferativa de linfocitos B en el líquido sinovial frente a la Hsp65 micobacteriana. La intensidad de la respuesta se correlaciona con la inflamación sinovial. En comparación con otras enfermedades inflamatorias, esta respuesta no es específica para la AR [39].

Una posible "señal de peligro" [40] para el sistema inmunitario lo constituyen las Hsp que son liberadas de las células que mueren, y que pueden inducir una respuesta inflamatoria e iniciar la maduración de las CPA. Al ser proteínas intracelulares, no son altamente expresadas en la membrana celular, ni son secretadas, por lo que son candidatos atractivos para moléculas que constituyen "señales de peligro" [41]. Se debe destacar que las Hsp60 y Hsp70 usan mecanismos similares a los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas para promover la maduración de las CPA mediante CD14, TLR2, y TLR4 [42, 43]. Los TLR pueden promover la ruptura de la tolerancia de las células B, particularmente en la respuesta a antígenos nucleares. Los componentes de la MEC constituyen señales de peligro, particularmente después de ser degradados que promueven la maduración de las CPA por medio de TLR4.

dnaJ de *E. coli*: La proteína es homóloga a la Hsp70 de los mamíferos. Contiene la secuencia conocida como

35. Forre O, Haugen M, Hassfeld WG. New posibilities of treatment in AR. Scand J Rheumatol 2000;29(2): 73-84.

36. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. Arthritis Rheum 1998; 7:1141-51.

37. Blass S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42:2499-06.

38. Chen W, Syldath U, Bellmann K, Burkart V, Kolb H. Human 60 kDa Heat-Shock Protein: A Danger Signal to the Innate Immune System. J Immunol 1999; 162(6):3212-9.

39. Life P, Hassell A, Williams K, Young S, Bacon P, Southwood T, *et al*. Responses to Gram negative enteric bacterial antigens by synovial T cells from patiens with juvenile chronic arthritis: recognition of heat shock protein hsp60. J Rheumatol 1993;20(8):1388-96.

40. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. Ann Review of Immunology 1994;12:991-1045.

epítope compartido que transfiere susceptibilidad a AR [17], y es reconocida específicamente por células T de pacientes con AR, no así en los individuos sanos [44].

Glicoproteína de 110 kDa y antígeno nuclear del EBV: La glicoproteína de 110 kDa del EBV contiene la secuencia conocida como epítope compartido. Recientemente se detectó en fluidos sinoviales de pacientes con AR [45].

El antígeno nuclear codificado por el EBV (EBNA-1) contiene una secuencia repetida de Gly-Ala, conocida como IR-3 (del inglés, *internal repeat 3*), que es reconocida en pacientes con AR, en individuos sanos y en personas con enfermedades autoinmunes. EBNA-1 reacciona de forma cruzada con varias proteínas humanas mediante IR-3, entre ellas las más importantes son p62 y p542 [46].

Autoantígenos expresados fuera de las articulaciones

El antígeno Sa y la filagrina son dos antígenos que no están presentes en la articulación y a los cuales últimamente se les está prestando una gran atención.

El autoantígeno Sa es una proteína de 50 kDa, aislada de los esplecnocitos y de la placenta humanos. En la AR se han detectado anticuerpos anti-Sa con una alta especificidad y sensibilidad [47].

La filagrina es una proteína de 42 kDa, conocida como citoqueratina, que está presente en el endotelio. El epítope determinante es la citrulina, un residuo modificado de arginina, que posee una elevada especificidad por autoanticuerpos presentes en pacientes con AR. Algunas modificaciones de autoantígenos pueden exponer epítopes crípticos y/o dar lugar a nuevos epítopes para los cuales no existía tolerancia, por lo que pueden provocar una respuesta autoinmune en individuos susceptibles. Una de estas modificaciones es la citrulinación, que pudiera convertirse en uno de los criterios de diagnóstico para la AR. Se presume que la importancia patogénica se debe a una reactividad cruzada de un péptido de filagrina citrulinado con un antígeno del cartílago o del sinovio no identificado [48, 49].

Autoantígenos expresados específicamente en las articulaciones

Colágeno tipo II (CII): El CII, como componente mayoritario del cartílago, es un posible autoantígeno en la AR. Por esto, muchos estudios han analizado la función de la respuesta inmune específica para colágeno [50]. En las articulaciones inflamadas de los pacientes con AR se ha demostrado una elevada respuesta de anticuerpos y células T contra esta proteína [51].

Proteína del cartílago humano de 65 kDa: Los condrocitos de membrana han sido descritos como una fuente importante de antígenos para las células T en la AR y la OA, no así en los individuos sanos. El blanco específico del cartílago humano ha sido identificado como la CH65, que es una proteína de 65 kDa con un elevado contenido de glicina, similar a las Hsp. Por estas similitudes se ha especulado que pudiera existir una mímica molecular entre ellas; sin embargo, los anticuerpos monoclonales (AcM) específicos para la CH65 no reaccionan en forma cruzada con la Hsp ni con otras proteínas [52].

Glicoproteína del cartílago humano de 39 kDa: El mayor producto secretado por los condrocitos, las células sinoviales, los macrófagos y los neutrófilos es la glicoproteína de 39 kDa, denominada Hc Gp39. Esta proteína está implicada en la renovación del tejido sinovial y en la degradación de la MEC, y constituye un blanco para las células T en la AR. Tiene un elevado nivel de expresión en el fluido sinovial y en el suero de pacientes con enfermedades inflamatorias o con otras enfermedades autoinmunes [53].

Autoantígenos expresados de forma omnipresente

Factor reumatoide: El FR es el autoantígeno del que más se conoce en la AR. Es un autoanticuerpo (IgG o IgM) que reconoce epítopes en la región Fc de las IgG. Además, es el único parámetro serológico incluido en los criterios de clasificación del CAR [54].

Proteína de 68 kDa: Originalmente, la proteína de 68 kDa (p68) fue obtenida del fluido sinovial y es blanco de células T autorreactivas y autoanticuerpos que reconocen un residuo modificado de N-acetilglucosamina. Bajo condiciones fisiológicas, se localiza en el retículo endoplasmático, y bajo condiciones de estrés, cambia su localización del núcleo a la superficie celular, lo cual puede convertir al autoantígeno p68 en blanco de células T autorreactivas [55]. Se presume que un cambio en el patrón de glicosilación, acompañado de una localización celular no fisiológica del antígeno, conduce a la antigenicidad de p68 durante la patogénesis de la AR.

Proteína de 205 kDa: El autoantígeno p205 ha sido purificado del fluido sinovial y es blanco de células T autorreactivas en los pacientes con AR. Está presente además en la membrana sinovial, y probablemente sea el antígeno de mayor actividad estimuladora de células T conocido en la AR. Se desconoce la función de este autoantígeno, pero tiene una secuencia idéntica a la IgG en la región CH2-CH3 que estimula las células T y los FR monoclonales. Se plantea que puede estar implicada en la producción del FR [56].

Terapia y tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para la AR. Los tratamientos se centran en aliviar el dolor, reducir la inflamación, retrasar los daños en las articulaciones y mejorar las funciones y el bienestar de los pacientes.

Medicamentos tradicionales

Los medicamentos que se usan para la AR se pueden dividir en dos grupos:

1. Los que permiten aliviar los síntomas.
2. Los que permiten modificar el curso de la enfermedad.

El primer grupo está formado por compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que comprende: aspirina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco y nimesulide. Ellos inhiben la inflamación y el dolor de las articulaciones, pero simultáneamente pueden causar gastritis y úlceras estomacales. Esto ocurre porque inhiben al mismo tiempo dos enzimas que actúan en dos procesos distintos: la ciclooxigenasa-

41. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, *et al*. Hsp70 stimulates cytokine production thrugh a CD14-dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. Nat Med 2000;6(4):435-42.

42. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Heat Shock Protein (HSP) 60 Activates the Innate Immune Response: CD14 Is an Essential Receptor for HSP60 Activation of Mononuclear Cells. J Immunol 2000;164:13-7.

43. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Da Costa C, Miethke T, Kirschning CJ, Hacker H, *et al*. Endocytosed Hsp 60 use toll-like receptor 2 (TLR-2) and TLR-4 to activate the toll/I-L receptor signalizing pathway in innate immune cells. J Biol Chem 2001;276(33):31332-9.

44. Albani S, Carson DA. A multistep molecular mimicry hyphotesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunol Today 1996;17(10):466-70.

45. Takei M, Mitamura K, Fujiwara S, Horie T, Ryu J, Osaka S, *et al*. Detection of Epstein -Barr virus encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. Int Immunol 1997;9(5):739-43.

46. Vaughan JH, Nguyen MD, Valbracht JR, Patrick K, Rhodes GH. Epstein-Barr virus-induced autoinmune responses. II. Inmunoglobulin G autoantibodies to mimicking and non mimicking epitopes: presence in autoinmune diseases. J Clin Invest 1995;95(3):1316-27.

47. Després N, Boire G, López-Longo FJ, Menard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 10(6):447-54.

48. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, *et al*. The antiperinuclear factor and the so called antikeratin antibodies are the same. J Clin Invest 1995;95(6):2672-9.

49. Venrooij W, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for RA. Arthritis Res 2000; 2(4):249-51.

50. Fugger L, Rothbard JB, Sonderstrup-McDevitt G. Specificity of an HLA-DRB1-restricted Tcell response to type II collagen. Eur J Immunol 1996;26(4):928-33.

51. Rudolphi U, Rzepka R, Batsford S, Kaufmann SH, von der Mark K, Peter HH, *et al*. The B cell repertoire of patients with rheumatoid arthritis. II. Increased frequencies of IgG+ and IgA+B cells specific for mycobacterial heat-shock protein 60 or human type II collagen in synovial fluid and tissue. Arthritis Rheum 1997;40(8): 1409-19.

52. Bang H, Mollenhauer J, Schulmeister A, Nager C, Van Eden W, Wand-Wurttenberger A, *et al*. Isolation and characterization of cartilage-especific membrane antigen (CH-65): comparation with citokeratins and heat-shock protein. Immunology 1994; 81(2):322-9.

53. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for the joint injury: analysis pf YKL-40 and in serum and synovial fluid. Br J Rheumatol 1993; 32(11):949-55.

54. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid arthritis. Immunol Today 2000;21(4):177-83.

1 y la ciclooxigenasa-2. La primera protege al estómago del ácido gástrico y la segunda desencadena una inflamación general. En este sentido se han desarrollado los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, un nuevo grupo de medicamentos que reduce la inflamación y el dolor, pero no irrita el estómago. A este grupo pertenecen el celecoxib y rofecoxib, los cuales se aconseja emplearlos en pacientes con gastritis o úlcera gástrica y en pacientes con riesgo de presentar sangrado estomacal [57].

Entre los medicamentos que alivian los síntomas se incluyen los glucocorticoides (cortisona y sus derivados), medicamentos que fueron considerados milagrosos en un momento dado, por la rapidez y eficacia para disminuir las manifestaciones articulares. Estos medicamentos presentan efectos secundarios marcados, como obesidad, osteoporosis, hipertensión arterial y diabetes, entre otros. En general, no son empleados solos, ni por tiempos prolongados y, una vez que se observa alguna mejoría en los pacientes, deben dejarse de administrar. También pueden ser inyectados en las articulaciones cuando la inflamación y el dolor son marcados [58].

Un segundo grupo está formado por las drogas modificadoras de la AR (DMARD, de sus siglas en inglés), las cuales no calman el dolor, ni disminuyen la inflamación, pero a largo plazo disminuyen la actividad y severidad de la enfermedad y, por tanto, modifican su curso. A este grupo pertenecen: metotrexato, leflunomida, antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina, sales de oro, D-penicilamina, sulfasalacina y ciclosporina. Estos compuestos modificadores de la enfermedad se emplean asociados con los AINE porque carecen del efecto analgésico y antiinflamatorio. Los que se emplean con mayor frecuencia son el metotrexato, la sulfasalazina y los antimaláricos, por su fácil dosificación y menores efectos secundarios. De uso reciente es la leflunomida, la cual ha mostrado resultados prometedores [59].

Muchos estudios han confirmado que la administración de DMARD disminuye la incapacidad que presentan a largo plazo los pacientes con AR, en más del 30% [58], por lo que actualmente se recomienda su uso, incluso desde las etapas iniciales de la enfermedad y después de lograr la desaparición de los síntomas.

Estos medicamentos, tradicionalmente empleados para el tratamiento de las AR, alivian los síntomas o modifican el curso de la enfermedad y atenuan la incapacidad que, a largo plazo, presentan los pacientes. Sin embargo, ninguno de ellos constituye una cura eficaz para la AR. Por esa razón varios grupos de investigación en el mundo centran sus esfuerzos en el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad, con el objetivo de obtener fármacos eficaces. Como resultado, se ha desarrollado una nueva línea de tratamiento conocida como terapia biológica.

En la figura 4 se resume la estrategia seguida por los reumatólogos para el tratamiento de la AR con los fármacos disponibles hasta el momento.

Terapia biológica

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la AR y en la biotecnología han permitido el surgimiento de una nueva era en el tratamiento de la AR, conocida como terapia biológica. Su finalidad es bloquear diferentes elementos claves en la patogenia de la enfermedad.

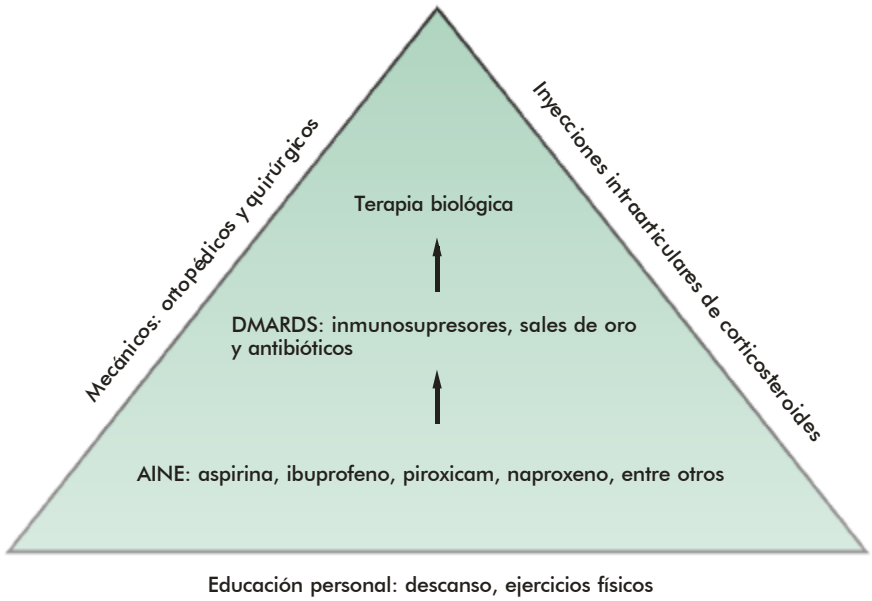

Figura 4. Pirámide que representa las diferentes fases del empleo de los fármacos disponibles para el tratamiento de la AR. La recomendación clásica es un tratamiento "en pirámide", que debe comenzar por un medicamento "débil", e ir aumentando la potencia de la terapia a medida que progresa la enfermedad.

Depleción e inhibición de células T

Existen algunas evidencias que apoyan la importancia de las células T CD4+ en la patogénesis de la AR:

1. La prevalencia de linfocitos CD4+ en las lesiones sinoviales en fases tempranas de la enfermedad.
2. La inducción de artritis en animales experimentales , mediante la transferencia de células T.
3. La mejoría de algunos pacientes cuyas células T disminuyeron luego de operaciones quirúrgicas como: drenaje del conducto torácico, irradiación total de los ganglios linfáticos y linfoplasmaféresis.
4. Respuestas favorables al tratamiento con ciclosporina A, la cual bloquea la función de las células T.

Estos resultados incentivaron a muchos investigadores a centrar sus trabajos en la búsqueda de fármacos efectivos para el tratamiento de la AR, en la disminución o inhibición de clones de células T.

Anti-CD4: Se han empleado diversos anticuerpos contra la molécula CD4, dirigidos a disminuir el número de células T, bloquear el efecto coestimulador de esta durante la presentación antigénica o provocar un efecto inhibitorio de los linfocitos T CD4+ [60]. La mayoría de los estudios controlados y no controlados, realizados con AcM en pacientes con AR, en diferentes regímenes y dosificaciones, no ha mostrado diferencias en comparación con el uso de placebo [61]. Más bien se ha llegado a la conclusión que la disminución aparente del número de células T no produce un estado de inmunosupresión significativo [62]. Recientemente se realizó un ensayo clínico fase II aleatorio, a doble ciegas y controlado con placebo, con un AcM anti-CD4+ no depletante (clenoxilimab). En este estudio se demostró que el tratamiento combinado con

55. Blass S, Meier C, Vohr HW, Schwochau M, Specker C, Burmester GR. The p68 autoantigen characteristic of rheumatoid artritis is reactive with carbohydrate epitope especific specific auto-antibodies. Ann Rheum Dis 1999; 57(4): 220-5.

56. Blass S, Schumann F, Hain NA, Engel JM, Stuhlmuller B, Burmester GR. p205 is a major target of autorreactive T cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999;42(5):971- 80.

57. Infante R, Lahita RG. Rheumatoid arthritis: New disease-modifying and anti-inflammatory drugs. Geriatrics 2000; 55(3):30-40.

58. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2001;134(8):695-706.

59. Guidelines for the management of RA. Arthritis & Rheumatism 2002;46(2):328-46.

60. Wallis WJ, Furst DE, Strand W, Keystone E. Biological agents and immunotherapy in rheumatoid arthritis. In: Emerging therapies for rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(3):537-65.

61. Van der Lubbe PA, Dijkmans BA, Markusse HM, Nassander U, *et al*. A randomized Double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:1097-2006.

62. Wendling D, Radacot E, Wijdenes J and the French Investigators Group. Randomized Double-blind, placebo-controlled multicenter trial of murine anti CD4 monoclonal therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996;39:245.

metotrexato fue seguro, bien tolerado y produjo una mejoría significativa en los pacientes con AR, lo cual no ocurrió con los que recibieron placebo [63].

Anti-CD5: Otra alternativa de tratamiento para la AR es el bloqueo de algunas subpoblaciones linfocitarias de tipo T y B. En este sentido, se utilizó un AcM anti-CD5+ de origen murino, conjugado con la cadena A de la ricina (toxina de origen vegetal). Al unirse este inmunoconjugado con el receptor CD5 se internaliza en la célula, inhibe la función ribosómica y, por tanto, la síntesis proteica. Los estudios iniciales con este AcM mostraron resultados positivos, aunque la respuesta clínica de los pacientes disminuyó en el tiempo y con una segunda administración se produjeron anticuerpos anti-ratón. Además, se realizaron estudios multicéntricos a doble ciegas frente al placebo que no mostraron beneficio [64].

Anti-CD7: El CD7 es una proteína de membrana presente en el 70% de las células T. Se han utilizado anticuerpos murinos y quiméricos contra CD7 en pacientes con AR, sin que se hayan logrado resultados significativos. A pesar de que se consigue una disminución importante, esta no se correlaciona con una mejoría clínica. Debido a la pobre respuesta y a los efectos secundarios que provoca, esta línea de investigación no ha avanzado [65].

A pesar de la importante función que desempeñan las células T en la patogénesis de la AR, los ensayos clínicos con el objetivo de inhibir su acción, no han mostrado mejorías significativas en los pacientes, aunque en la actualidad existen expectativas con el uso del clenoxilimab.

Recientemente, ha despertado gran interés el bloqueo de las señales coestimuladoras que median la activación de las células T, como nueva alternativa de inhibición de estas células.

Inhibición de las señales coestimuladoras

La molécula CTLA4 (del inglés, *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) es un antígeno presente en la superficie de los linfocitos T, que interacciona con las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2 expresadas en la CPA. El CTLA4 tiene una mayor avidez (de 500 a 2 500 veces) [66] por las moléculas B7 que el receptor CD28, y proporciona señales que inhiben la activación del linfocito T [66].

El CTLA4-Ig es una proteína de fusión que contiene el dominio externo del CTLA4 unido a la región constante de la cadena pesada de la IgG1, ambos de origen humano. Esta molécula híbrida se une a B7-1 y B7-2, y bloquea la unión de estas moléculas con el CD28 de las células T, por lo que interfiere en las señales coestimuladoras necesarias para la completa activación de las células T [67].

Estudios preclínicos demostraron determinada eficacia del CTLA4-Ig en algunos modelos animales de enfermedades autoinmunes [67, 68] y de rechazo de transplante [69]. En un ensayo clínico en fase III, durante 6 meses, de manera aleatoria, a doble ciegas y controlado con placebo, se demostró la efectividad del tratamiento en pacientes con AR que no mostraron una respuesta favorable ante el metotrexato, y cuyos signos y síntomas mejoraron significativamente [70]. Esta molécula obtuvo una patente para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y la escleroderma. La comercialización de este producto está a cargo de la compañía biofarmacéutica Repligen.

Depleción de células B

Las células B constituyen otra población celular que ejerce funciones en la inmunopatogénesis de la AR, aunque su contribución específica en el desarrollo de esta afección aún no está bien caracterizada. Las células B intervienen en el proceso de la enfermedad mediante diferentes mecanismos. Por ejemplo, pueden funcionar como CPA y proporcionar señales coestimuladoras importantes para la expansión clonal y funciones efectoras de los linfocitos T CD4+, además de producir el FR y secretar citocinas proinflamatorias como el TNFα [71].

En la actualidad, el principal producto que se emplea para la depleción de los linfocitos B es el Rituximab®, que es un AcM quimérico anti-CD20. El CD20 constituye un receptor de linfocitos B, cuya expresión está restringida a células pre-B y células B maduras. No se encuentra en células madres y se pierde una vez diferenciados los linfocitos B a células plasmáticas [72].

En la medicina clínica se han obtenido buenos resultados al emplear el Rituximab® en el tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin [73]. En pacientes con AR se han realizado varios ensayos clínicos con el empleo de este producto, en los cuales se ha alcanzado una disminución considerable de los signos clínicos de la enfermedad [74-77].

Los resultados de estos ensayos clínicos con el uso de ese potente fármaco para el tratamiento de la AR, han suscitado expectativas en los reumatólogos.

Antimoléculas de adhesión

Varios grupos de investigación han tratado de bloquear la migración de poblaciones celulares, como macrófagos, linfocitos T y B, que contribuyen de manera significativa en el desarrollo del *pannus,* cuya diana son las moléculas de adhesión.

La acción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio permite la migración de leucocitos activados hacia el sitio de la inflamación a través del torrente sanguíneo. En un estudio clínico de 32 pacientes con AR, en el que se empleó un AcM murino anti-ICAM-1, cuya expresión se encuentra elevada en el líquido sinovial de estos pacientes, se observó una mejoría del 50%, aunque los efectos secundarios impidieron continuar con el tratamiento [78]. En marzo del presente año, la compañía Elan Pharmaceutical Research inició un estudio clínico fase II, en el que empleó un inhibidor selectivo de la integrina α4 (natalizumab) [79]. Este AcM está en análisis en estudios clínicos fase III en pacientes con esclerosis múltiple y con enfermedad de Crohn [80, 81]. En el pasado mes de julio, la FDA aceptó formalmente la licencia de aplicación biológica del natalizumab (Antegren®, nombre comercial) para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Terapia anticitocinas

Recientemente se han elaborado medicamentos inmunomoduladores que bloquean las citocinas que participan en el inicio y el mantenimiento de la

63. Ehuggen M, Schechtman J, Kivitz A, Greenwald M, Forstot J, Boling E, *et al*. Results of a phase II, double-blind, randomized study of a nondepleting anti-CD4 monoclonal antibody (clenoxilimab) given in combination with methotrexate in patients with modere to severe RA. Ann Rheum Dis 2003;62(I):99.

64. Olsen NJ, Brooks RH, Cush JJ, Lipsky PE, St Clair EW, Matteson EL, *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of anti-CD5 immunoconjugate in patients of rheumatoid arthritis. The Xoma Investigator Group. Arthritis Rheum 1996; 39:1102-8.

65. Kirkham BW, Thien F, Pelton BK, Pitzalis C, Amlot P, Denman AM, *et al*. Chimeric CD7 monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1992; 19:1348-52.

66. Greene JL, Leytze GM, Emswiler J, Peach R, Bajorath J, Cosand W, *et al*. Covalent dimerization of CD28/CTLA-4 and oligomerization of CD80/CD86 regulates T cell costimulatory interactions. J Biol Chem 1996;271(43):26762-71.

67. Finck B, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. Science 1994;256:1225-7.

68. Webb LMC, Walmsley MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen induced arthritis by blockade of the CD28co-stimulatory pathway: requirement forboth B7-1 and B7-2. Eur J Immunol 1996;26:2320-8.

69. Lin H, Bolling SF, Linsley PS, Wei RQ, Gordon D, Thompson CB, *et al*. Longterm acceptance of major histocompatibility complex mismatched cardiac allografts induced by CTLA4Ig plus donor-specific transfusion. J Exp Med 1993;178(5): 1801-6.

70. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, *et al*. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003;349(20):1907-15.

71. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. Curr Opin in Rheumatol 2003;15:246-52.

72. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the Rituximab (anti-CD20) experience. Ann Rheum Dis 2003;62(II):55-9.

73. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, Scullin DC, Corso SW, Yardley DA, *et al*. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:4261-7.

74. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Close D, Stevens RM, *et al*. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350(25):2572-81.

75. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Evidence for a pathogenic role of B cells. Arthritis Rheum 2002; 46:2029-33.

76. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002;61:883-8.

respuesta inflamatoria en la AR, con el propósito de que su utilización detenga o retarde la progresión de la enfermedad.

Inhibidores del TNFa: El TNFα es una citocina que desempeña una función importante en la patogénesis de la AR. En la membrana sinovial de los pacientes con AR se ha encontrado elevada esta citocina. Una vez liberado, el TNFα se une a receptores específicos que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células humanas. Existen dos tipos de receptores para el TNF, el tipo I y el II. Los receptores poseen tres porciones: extracelular, transmembrana y citoplasmática. La porción extracelular de los receptores es liberada en forma soluble (sTNF-R), y actúa como antagonista funcional del TNFα [82].

En la actualidad se dispone de tres medicamentos bloqueadores de la actividad del TNFα, estos son infliximab (Remicade, nombre comercial), etanercept (Enbrel, nombre comercial) y adalimumab (Humira, nombre comercial), aprobados por la Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la AR.

El etanercept es una proteína recombinante humana de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas de la porción soluble del receptor tipo II del TNF, unidas con dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana [83]. Al unirse al TNFα, lo inactiva biológicamente, lo que significa un beneficio terapéutico en los pacientes con AR.

Este receptor soluble demostró ser muy útil en un estudio multicéntrico, a doble ciegas, controlado con placebo, en el cual se incluyeron 234 pacientes con AR activa, que rechazaron tratamientos previos. Este fue el primer éxito de la terapia biológica, en el que los resultados fueron contundentes ante una mejoría significativa en los pacientes [84, 85]. Esta proteína también ha mostrado buenos resultados en combinación con el metotrexato.

El adalimumab constituye el primer anticuerpo monoclonal completamente humanizado para el tratamiento de la AR. Este ha mostrado una elevada selectividad y eficacia clínica como monoterapia y en la terapia combinada con metotrexato [86].

El infliximab es un AcM quimérico que contiene la región variable (Fv) murina y la región constante (Fc) de una molécula IgG1 humana. Se une con gran afinidad y especificidad al TNFα circulante y al TNFα que se produce en las membranas. De esta forma, impide el efecto de éste sobre las células. La presencia de un segmento murino en el infliximab permite que se desarrollen anticuerpos antiinfliximab durante el tratamiento. Sin embargo, la asociación con metotrexato disminuye estos anticuerpos, los cuales no tienen trascendencia clínica [87].

En la tabla se presentan los principales fármacos anti-TNFα que han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la AR, así como otros que se encuentran en fase de desarrollo.

Si bien los resultados con la terapia anti-TNFα son promisorios, el porcentaje de infecciones es elevado. Muchos de los pacientes tratados con estos fármacos desarrollan, al menos, un cuadro clínico infeccioso grave, que en algunos casos es fatal y que puede incluir otras enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc. Otro inconveniente es el alto costo de estos productos. Baste señalar que el tratamiento anual es de 15 000 dólares por paciente, aproximadamente, por lo que solo está al alcance de los pacientes con solvencia económica.

A pesar de estas reacciones adversas, los fármacos bloqueadores del TNFα se continúan comercializando. Por ejemplo, las ventas de Enbrel®, en la Compañía Amgen, ascendieron a 204 millones de dólares en el cuarto trimestre del año 2003.

La terapia anti-TNFα constituye la alternativa de mayor éxito para el tratamiento de la AR en estos momentos. Sin embargo, además de las reacciones adversas que presentan algunos pacientes y del alto costo del tratamiento, aproximadamente el 30% de los enfermos es resistente a esta terapia [88]. Aun cuando hay pacientes que responden bien a este fármaco, queda la interrogante de por cuánto tiempo podrá bloquearse esta citocina en el organismo humano. Esto obliga a seguir investigando en otras líneas de trabajo.

Inhibidores de la IL-1: La IL-1 ejerce un efecto artritogénico en modelos experimentales [89]. Basado en ello, se ha sugerido que la IL-1 podría desempeñar una función incluso más importante que el TNFα en la erosión del cartílago articular en los pacientes con AR [89, 90].

La familia de los genes de la IL-1 se conforma por tres miembros: IL-1α, IL-1β y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-ra). Las dos primeras son moléculas agonistas e influyen en varios tipos de células. El IL-ra no desencadena reacción alguna, su acción se limita a competir con la IL-1α y la IL-1β, y bloquear su función. Para que la acción biológica de la IL-1a y la IL-1β se produzca, es suficiente que estas ocupen el 5% de los receptores correspondientes, pero para bloquearlas son necesarias cantidades del IL-ra de 100 a 500 veces en exceso [91]. En la membrana sinovial de los pacientes con AR se han detectado cantidades elevadas de IL-1 y IL-ra, sin embargo, la proporción ha sido de 3.6 a 1.2 a favor de la IL-1 [92]. Lógicamente, esta cantidad de IL-1ra es insuficiente para bloquear la función de la IL-1. Por eso se ha propuesto que el IL-ra se podría utilizar desde el punto de vista terapéutico.

El único inhibidor de la IL-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de AR es el anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1. Aunque esta terapia también ha mostrado buenos resultados en la medicina clínica, actualmente se indica para pacientes que no responden a agentes anti-TNFα [93]. La FDA no recomienda el uso de anakinra asociado con los bloqueadores del TNFα para el tratamiento de la AR.

Tabla. Inhibidores del TNFα aprobados por la FDA o en desarrollo

Nombre	Descripción	Estatus
Infliximab	AcM Ratón-humano quimérico anti-TNF humano	Aprobado por la FDA
D2E7 (Humira ™)	AcM Completamente humanizado anti-TNF humano	Aprobado por la FDA
Etanercept	p75sTNF-RII-Fc (dimérico)	Aprobado por la FDA
Sin determinar	PEG-p55 sTNF-RI (monomérico)	En desarrollo
Lenercept	p55 sTNF-RI-IgG1 (dimérico)	Desarrollo terminado

77. Tuscano JM. Successful treatment of infliximab-refractory rheumatoid arthritis with rituximab. Arthritis Rheum 2002; 46:3420.

78. Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA, Norris SH, Rothlein R, Scharschmidt LA, *et al*. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Arthritis Rheum 1994;37(7):992-9.

79. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. N Engl J Med 2003; 348(1):68-72.

81. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, *et al*. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003;348(1):15-23.

82. Brockhaus M, Schoenfeld HJ, Schlaeger EJ, Hunziker W, Lesslauer W, Loetscher H. Identification of two types of tumor necrosis factor on human cells lines by monoclonals antibodies. PNAS 1990; 87(8):3127-31.

83. Moreland LW, Schiff MH,Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, *et al*. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1999;130(6):478-86.

84. Jacobs CA, Beckmann MP, Mohler K, Maliszewski CR, Fanslow WC, Lynch DH. Pharmacokinetic parameters and biodistribution of soluble cytokine receptors. Int Rev Exp Pathol 1993;34:123-35.

85. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, *et al*. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)- Fc fusion protein. N Engl J Med 1997;337(3):141-7.

86. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, *et al*. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard anti-rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003;30(12): 2563-71.

87. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, *et al*. Infliximab (chimeric antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in RA patients receiving concomitant metrotexate: A randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354(9194):1932-9.

Aquellos pacientes en los que el tratamiento no haya logrado evitar las deformidades, pueden ser sometidos a la cirugía de las articulaciones, la cual consiste en inmovilizar las articulaciones de forma permanente, remover parte de un hueso para mejorar la movilidad o, incluso, reemplazar la articulación por una prótesis metálica o plástica, de manera que se alivie el dolor y gane movilidad. Sin embargo, este tipo de cirugía es muy costosa y difícil de realizar.

A pesar del éxito que han tenido las terapias basadas en la inhibición del TNFα y la IL-1, existen grupos de trabajo que encaminan sus esfuerzos a la obtención de fármacos que inhiban otras citocinas inflamatorias como la IL-15 o la IL-6.

Anti-IL-15: La IL-15 es una citocina proinflamatoria que posee muchas características que la convierten en un blanco ideal para la terapia de la sinovitis inflamatoria. Mediante el bloqueo de esta citocina se ha intentado inhibir la diferenciación de células T hacia un fenotipo Th1, y la producción de mediadores inflamatorios como el TNFα. Recientemente se detectó su expresión en la membrana sinovial de los pacientes con AR juvenil, asociada con la producción de IL-18, IL-12 e IFNγ [94].

HuMax-IL-15 es un anticuerpo monoclonal anti-IL-15, completamente humanizado, que ha sido evaluado en estudios preclínicos. Se determinó que este AcM es capaz de bloquear pasos importantes en la cascada inflamatoria [95]. El desarrollo de HuMax-IL-15 es conducido por la compañía Genmab en sociedad con Amgen. En un estudio fase II en 110 pacientes con AR, se demostró que el tratamiento es seguro, bien tolerado y se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados y aquellos que recibieron placebo [96].

Anti-receptor de IL-6: La IL-6 desempeña una importante función en la patogénesis de la AR. Se ha demostrado que esta citocina induce la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual constituye un potente factor angiogénico [97]. Además, se conoce que estimula la producción del FR y de proteínas de la fase aguda [98]. Nakahara y colaboradores [99] detectaron niveles elevados de IL-6 en el suero y en el fluido sinovial de pacientes con AR.

El empleo de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 permitió reducir los niveles séricos de FCEV en pacientes con AR [100]. Otro grupo de investigadores evidenció que los elevados niveles séricos de la proteína C reactiva y del FCEV, ambas asociadas con la sinovitis crónica, se redujeron a niveles normales en pacientes con AR, después de haber sido tratados con el anti-receptor de IL-6 [101].

En contraposición a los grupos de trabajo que han tratado de inhibir las citocinas inflamatorias que participan en la AR, otros han tratado de potenciar la acción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10.

Terapia con citocinas antiinflamatorias: IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que inhibe la producción de monocitos y macrófagos. *In vitro*, esta citocina disminuye la producción de otras citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 y TNFα. Esta propiedad inmunorreguladora de la IL-10 ha sido útil en el tratamiento de la AR. En un estudio multicéntrico, de manera aleatoria y controlado a doble ciegas, la IL-10 recombinante se administró diariamente por vía subcutánea a pacientes con AR activa. Con ello se demostró que el tratamiento es seguro y bien tolerado, aunque sin beneficios aparentes frente al placebo [102]. Esta modalidad de terapia con citocinas antiinflamatorias no ha mostrado ser útil en la terapéutica. Son necesarios más estudios para determinar el valor terapéutico efectivo de este tratamiento.

Inhibidores de metaloproteasas

Durante la década pasada, se han desarrollado muchos inhibidores de metaloproteasas para el tratamiento de la AR [103]. Sin embargo, estos inhibidores han tenido muy baja eficacia, ya que ocasionan efectos colaterales severos, probablemente debido a la inhibición inapropiada de las metaloproteasas, pues no se conoce una enzima específica responsable de la destrucción del cartílago. Las metaloproteasas realizan muchas funciones y se discute la idea de si se debe utilizar un inhibidor de amplio espectro o un inhibidor altamente específico [103]. En estos momentos, un inhibidor de metaloproteasas de amplio espectro (paxceed) se encuentra en un estudio clínico abierto fase II, desarrollado por la compañía Angiotech Pharmaceutical para el tratamiento de la AR. Este agente, con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, ha mostrado ser efectivo en estudios preclínicos y clínicos en fase I. En este último se probó que el tratamiento era seguro y bien tolerado [104, 105].

Tolerancia

La patogénesis de la AR es mediada por células T autorreactivas. Como se ha analizado, las diversas estrategias desarrolladas para inhibir estas células no están dirigidas a lograr su atenuación a los autoantígenos involucrados en la patogénesis de la AR. En este sentido, el desarrollo de estrategias terapéuticas que eliminen de forma específica los clones de estas células, sin afectar el resto de las poblaciones de células T, constituye el principal desafío en la búsqueda de tratamientos efectivos. La inducción de tolerancia antigénica resulta muy interesante en esta línea de investigación, ya que mediante estos mecanismos es posible silenciar clones de células T patogénicas e inducir poblaciones de células T reguladoras.

Hasta el momento no se conoce el antígeno o antígenos que desencadenan la AR. Sin embargo, muchos investigadores coinciden en que según el concepto de tolerancia oral, no es importante conocer cuál es el antígeno que inicia el desarrollo de la AR, para poder inhibir la respuesta contra él [105].

La terapia por tolerancia oral utiliza el mecanismo inmunológico natural que permite el proceso de la nutrición, sin provocar rechazos o reacciones de hipersensibilidad frente a los alimentos. Se conocen tres mecanismos que inducen este efecto, en dependencia, principalmente, de la dosis del antígeno administrada. Estos mecanismos son: la supresión activa, la anergia clonal y la deleción clonal. Estos pueden actuar de manera individual o combinada y requieren la participación activa del tejido linfoide asociado con el intestino [106].

88. Kalden JR, Smolen JS. Non-TNF therapeutic principles in the therapy of RA. Annual European Congress of Rheumatology; 2004 June 9-12; Berlin, Germany. Netherlands: Annals of the Rheumatic Diseases; 2004.

89. Jooste LA, Helsen MM, Saxne T, van De Loo FA, Heinegard D, van Den Berg WB. IL-1 alpha beta blokade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blokade only ameliorates joint inflammation. J Immunol 1999;163(9):5049-55.

90. Van den Berg WB. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. Springer Semin Immunopathol 1998;20(1-2):149-64.

91. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonis. Rheum Dis Clin North Am 1998;24(3):615-28.

92. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, Chosay JG, Chapman DL, Paine MM, *et al*. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. J Immunol 1992;149:1054-62.

93. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, *et al*. Treatment of rheumatoid artritis with recombinant human anti-interleukin-1 antagonist. Arthritis Reum 1998;41(12): 2196-04.

94. Scola MP, S Thompson D, Brunner HI, Tsoras MK, Witte D, Van D. Interferon-gamma: interleukin 4 ratios associated type 1 cytokine expression in juvenile rheumatoid arthritis synovial tissue. J Rheumatol 2002;29:369-78.

95. McInnes IB, Gracie JA, Harnett M, Liew FY. New strategies to control inflamatory sinovitys: IL15 and beyond. Rheum Dis 2003;62(II):51-4.

96. http://www.genmab.com/vis_pic.asp?db=1&filID=378.

97. Dankbar B, Padro'T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, *et al*. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. Blood 2000;95: 2630-6.

98. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2000;59 (Suppl I):21-7.

99. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, *et al*. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:1521-9.

100. Choy EHS, Isenberg DA, Garrod T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controled, dose escalation trial. Arthritis Rheum 2002;46:3143-50.

101. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. FASEB J 2003;15:43-58.

102. Maini RN, Paulus H, Breedveld FC. RHUIL-10 in subjects with active rheumatoid arthritis: A phase I and cytokine response study. Arthritis Rheum 1998; 41:S224.

La supresión activa se favorece por la administración de bajas dosis del antígeno y supone la activación de células T reguladoras. Esta población celular puede migrar al sistema inmune sistémico y, aunque inicialmente son específicas para el antígeno estimulador, las citocinas reguladoras que se producen inducen una respuesta antiinflamatoria con la consecuente tolerancia a los antígenos relacionados.

Existen varios estudios que demuestran la efectividad de la administración oral de antígenos en diferentes modelos animales con enfermedades autoinmunes [107-110].

Para la AR han sido publicados cuatro ensayos clínicos en los que se ha empleado el CII bovino o de pollo, a distintas dosis, con los cuales no se tuvieron resultados significativos [111-114].

Estos resultados pudieran explicarse porque se emplearon colágenos de diferentes fuentes y no se tuvo en cuenta el momento en que se diagnosticó la enfermedad.

En enero del presente año, un grupo de investigadores de la Universidad de California, Estados Unidos, publicaron los resultados de un ensayo clínico fase I, en pacientes con AR, en el que emplearon la *dnaJ* P1, un péptido derivado de la proteína *dnaJ* de *E. coli.* En este ensayo se demostró que el tratamiento era bien tolerado y se logró desviar la respuesta de las células T específicas de este péptido hacia un fenotipo regulador. En estos momentos tiene lugar un ensayo clínico fase II multicéntrico para demostrar la eficacia clínica del tratamiento [115].

Ligandos peptídicos alterados

Otra alternativa de trabajo para lograr la tolerancia antigénica es el empleo de los péptidos denominados ligandos peptídicos alterados (APL, del inglés, *altered peptide ligands*).

Las células T se activan si los linfocitos T CD4+ específicos de un determinado antígeno peptídico reconocen el antígeno presentado por los CPA competentes. No obstante, si las mismas células T se encuentran primero con una forma diferente del antígeno, en el que los residuos que contactan con el TcR están ligeramente alterados, puede ocurrir la activación parcial o, incluso, la inactivación de las células T. Estos antígenos se han denominado APL y son análogos a los péptidos inmunogénicos con una o varias sustituciones en las posiciones esenciales de contacto con el TcR o con el MHC, que interfieren o modifican la cascada de eventos necesarios para la completa activación de las células T [116].

Conceptualmente pueden diseñarse APL con propiedades similares al péptido inmunogénico (agonistas), entre cuyos efectos se encuentra incrementar la respuesta de células T hacia antígenos específicos. Este efecto es ventajoso en condiciones patológicas como enfermedades neoplásicas e infecciosas. También pueden diseñarse péptidos con propiedades antagónicas al péptido inmunogénico, que podrían resultar beneficiosos en el control de enfermedades autoinmunes, ya que pueden bloquear la respuesta de las células T, al actuar como antagonistas del TcR [117], agonistas parciales o inducir una población de células T reguladoras que median la supresión activa [116].

La capacidad de manipular de forma experimental las propiedades intrínsecas de los ligandos peptídicos conocidos, permite alterar apropiadamente la naturaleza, el curso y la potencia de la respuesta celular inmune [116]. En la actualidad se debate sobre los mecanismos mediante los cuales los APL pueden alterar el curso de las enfermedades autoinmunes.

Mecanismos efectores mediados por los APL antagonistas y agonistas parciales del TcR

La modulación de la respuesta inmune mediada por APL antagonistas o agonistas parciales se ha descrito ampliamente en algunos modelos experimentales de enfermedades autoinmunes [118-121]. En muchos de estos trabajos se demuestra que estos péptidos inducen la anergia de las células T, lo cual se ha evidenciado por la inhibición de la proliferación de estas, revertida por la adición de la IL-2 al cultivo de células.

La estimulación de células T por estos APL ocasiona una activación incompleta de los pasos en la cascada de señales bioquímicas necesarias para la completa activación del linfocito T. Estos eventos incluyen alteraciones en el patrón de fosforilación de las proteínas asociadas con el TcR, que afectan el reclutamiento de los componentes del complejo TcR- CD3 y la activación de la ZAP-70 (molécula crítica en las señales mediadas por el TcR), así como la inhibición de la actividad de la fosfolipasa C. La alteración de las señales esenciales en la activación de los linfocitos T provocada por estos ligandos, da lugar a una modulación de la actividad tirosina quinasa y, por lo tanto, genera cambios en la respuesta del linfocito T. La razón por la que el patrón alterado de fosforilación es directamente

103. Clark IM, Rowan AD, Cawston TE. Matrix metalloproteinases inhibitors in the treatment of arthritis. Curr Opin Anti-Inflammatory & Immunomodulatory Investigational Drugs 2000;2:16-25.

104. Hui A, Min WX, Tang J, Cruz TF. Inhibition of activator protein 1 activity by paclitaxel suppresses interleukin-1-induced collagenase and stromelysin expression by chondrocytes. Arthritis & Rheumatism 1998;41:869-76.

105. Arsenault L, Lhotak S, Hunter WL, Banquerigo ML, Brahn E. Taxol involution of collagen-induced arthritis: Ultrastructural correlation with the inhibition of synovitis and neovascularization. Clinical Immunology and Immunopathology 1998;86:280-9.

106. Toussirot EA. Oral tolerance in the treatment of rheumatoid arthritis Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2002;1(1): 45-52.

107. Min SY, Hwang SY, Park KS, Lee JS, Lee KE, Kim KW, *et al*. Induction of IL-10-producing CD4+CD25+ T cells in animal model of collagen-induced arthritis by oral administration of type II collagen. Arthritis Res Theraphy 2004;6(3):R213-9.

108. Maassen CB, Laman JD, van Holten-Neelen C, Hoogteijling L, Groenewegen L, Visser L, *et al*. Reduced experimental autoimmune encephalomyelitis after intranasal and oral administration of recombinant *lactobacilli* expressing myelin antigens. Vaccine 2003;21(32): 4685-93.

109. Suzuki J, Sakai J, Okada A, Takada E, Usui M, Mizuguchi J. Oral administration of interferon-β suppresses experimental autoimmune uveoretinitis. Springer Link Number 2002;242:314-21.

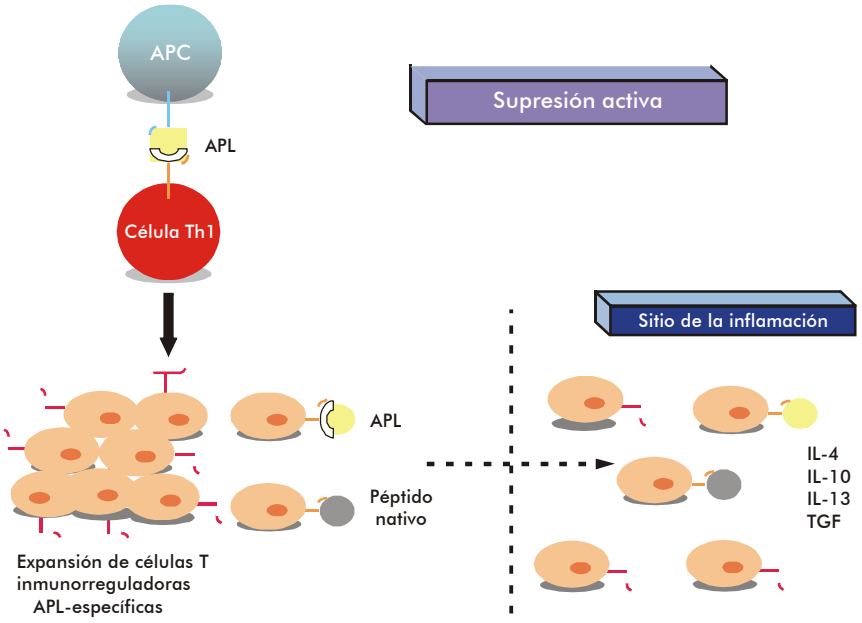

Figura 5. Esquema del mecanismo de supresión activa mediado por APL. El reconocimiento del APL por las células T autorreactivas provoca la expansión de células T reguladoras que reconocen tanto al APL como al péptido nativo autoantigénico. Estas células inmunorreguladoras pueden migrar al sitio de la inflamación, y aunque inicialmente son específicas para el antígeno estimulador, las citocinas reguladoras (IL-4, IL-10, etc.) que se producen suprimen la respuesta inmune a otros autoantígenos cercanos, y de esta forma inhiben la actividad de las células efectoras patogénicas.

responsable de la inducción de anergia ha sido muy debatida [122, 123].

Se ha propuesto que estos APL pueden mediar, *in vivo,* una supresión activa, probablemente por la generación de células T reguladoras que secretan TGF β, IL-4 e IL-10 (Figura 5). Esto se ha demostrado en experimentos en los que los APL pueden inhibir enfermedades autoinmunes inducidas por otros autoantígenos no relacionados con su estructura, presentes en el órgano blanco. Se proponen dos posibles mecanismos:

1. Los APL pueden antagonizar la generación de células T específicas para el antígeno patogénico, de manera selectiva, lo que permite el desarrollo de células reguladoras no patogénicas.
2. Los APL pueden inducir células reguladoras de fenotipo Th2/Th0 que reaccionen de forma cruzada con el antígeno inductor de la enfermedad [124, 125].

Recientemente se han acumulado evidencias de que las células Th1 y Th2 expresan preferencialmente receptores de quimiocinas selectos [126]. Las quimiocinas son pequeñas moléculas quimioatrayentes de citocinas que inducen la acumulación de leucocitos en los sitios de inflamación y modulan la actividad inflamatoria en las células reclutadas [126]. Se ha propuesto que los APL pueden inducir protección mediante la modulación de la expresión de receptores de quimiocinas asociados con un patrón Th1. Se presume que las quimiocinas son las responsables del reclutamiento selectivo o de la activación de las células T reguladoras que controlan el curso de la patogénesis [127].

El descubrimiento de que, *in vitro*, algunos APL tienen efectos antagónicos sobre clones de células T, ha sucitado interés en el uso potencial que puedan tener estos *in vivo* como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes humanas.

Hasta ahora solo se han realizado ensayos clínicos con el empleo de APL en pacientes con esclerosis múltiple. En el año 2000 se realizaron dos ensayos clínicos con el uso de dos APL derivados de un epítope de células T de la proteína básica de la mielina [128, 129]. Ambos estudios fueron interrumpidos debido a reacciones de hipersensibilidad sistémica y a exacerbaciones de la enfermedad en tres pacientes. Los investigadores a cargo de estos ensayos concluyeron que los resultados se debieron al protocolo de inmunización empleado, en el que se administró una dosis elevada de APL, por vía subcutánea, lo cual favoreció la expansión de clones de células T con un fenotipo Th1.

Los resultados negativos de estos primeros ensayos con el empleo de APL, han incitado a los investigadores a seguir estudiando los mecanismos moleculares mediante los cuales se puede inducir tolerancia antigénica. En este sentido, en contraste con los resultados en modelos animales, deben tenerse en cuenta algunos requisitos para los ensayos en seres humanos. Por ejemplo, se ha reportado en la literatura científica que el fenotipo que adquieren las células T activadas, no solo depende del antígeno estimulador (características, dosis, origen), sino además, de las condiciones que constituyen el ambiente en el que esta célula encuentra al antígeno [116]. Esas condiciones están determinadas por el sitio o mecanismo de entrada del antígeno (piel, mucosa del tracto gastrointestinal o respiratorio, sangre, etc); el balance de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en este medio, entre otras, lo cual determina el fenotipo de las células T (Figura 6) [116]. Las modificaciones en el diseño de los APL, en la dosificación y la ruta de administración deben proporcionar protocolos de inmunización que minimicen el riesgo potencial de activar poblaciones de células T patogénicas. El éxito en el empleo de esta terapia en seres humanos está en inducir clones de células T reguladoras (mediante el mecanismo de supresión activa), capaces de inhibir la respuesta de células T al péptido nativo autoantigénico y a otros autoantígenos relevantes.

En los últimos años no se han reportado otros estudios en los que se empleen APL en pacientes con enfermedades autoinmunes. Estos ensayos son necesarios para establecer si esa inmunoterapia puede llegar a ser segura y efectiva.

Conclusiones

La AR es una enfermedad severa que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes y acelera su muerte. La terapia actual es insatisfactoria, pues se centra en aliviar el dolor, reducir la inflamación y retrasar los daños en las articulaciones de los pacientes. La terapia biológica ha cambiado el panorama del tratamiento a pacientes con AR. En particular, tres fármacos anti-TNFα: etanercept, infliximab y adalimumab, han sido aprobados para su uso en la enfermedad. Aunque son promisorios los resultados con estos productos, todos los pacientes no responden ante su uso. Además, muchos presentan una elevada susceptibilidad a contraer infecciones, a desarrollar enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc. Estos efectos son consecuencia de que el bloqueo del TNFα ocasiona la supresión de los mecanismos efectores, de una manera no específica desde el punto de vista sistémico. En la terapia biológica se han empleado otros fármacos para intentar bloquear o estimular diferentes blancos en la patogénesis de la enfermedad, como determinados antígenos, linfocitos

110. Hanninen A. Prevention of autoimmune type 1 diabetes via mucosal tolerance: is mucosal autoantigen administration as safe and effective as it should be? Scand J Immunol 2000 Sep;52(3):217-25.

111. McKown KM, Carbone LD, Kaplan SB, Aelion JA, Lohr KM, Cremer MA, *et al*. Lack of efficay of oral bovine type II collagen added to existing theraphy in RA. Arthritis Rheum 1999;42(6):1204-8.

112. Sieper J, Kary S, Sorensen H, Alten R, Eggens U, Huge W, *et al*. Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomize trial. Arthritis Rheum 1996;39(1):41-51.

113. Hauselmann HJ, Caravatti M, Seifert B, Wang K, Bruckner P, Stucki G, *et al*. Can collagen type II sustain a methotrexate-induced therapeutic effect in patientes with long-lasting RA? A double-blind, ramdomized trial. Br J Rheumatol 1998;37(10):110-7.

114. Barnett MI, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, *et al*. Treatment of RA with oral type II collagen. Results of multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 1998;41:290-7.

115. Prakken B, Samodal R, Le T, Giannoni F, Giannoni F, Yung GP, *et al*. Epitope-specific immunotheraphy induces immune deviation of proinflamatory T cells in RA. PNAS 2004;12(101):4228-33.

116. Bielekova B, Martin R. Antigen-specific immunomodulation via altered peptide ligands. J Mol Med 2001;79: 552-65.

117. Abrams S, Scholm J. Racional antigen modification as a strategy to upregulate or downregulate antigen recognition. Curr Opin in Immunol 2000;12:85-91.

118. Anderton SM, Kissler S, Lamont AG, Wraith DC. Therapeutic potential of TCR antagonists is determined by their ability to modulate a diverse repertoire of autoreactive T cells. Eur J Immunol 1999; 29:1850-7.

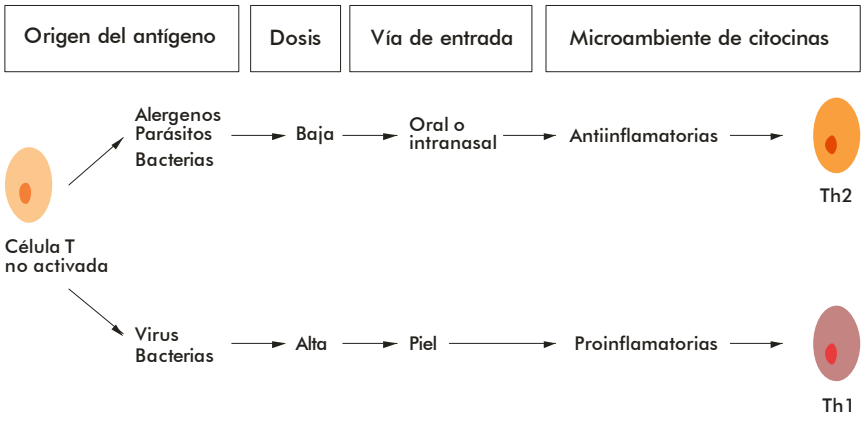

Figura 6. Esquema de las características que condicionan el fenotipo de las células T efectoras. Las características del antígeno estimulador, la dosis empleada, así como el sitio de entrada al organismo y el microambiente de las citocinas determinan el fenotipo de las células T. Estas condiciones deben tenerse en cuenta en el diseño de protocolos de inmunización con APL, para lograr inducir clones de células T con un fenotipo Th2 o células T reguladoras (mediante el mecanismo de supresión activa), que puedan controlar los clones de células Th1 responsables de la enfermedad.

T, citocinas antiinflamatorias, moléculas de adherencia, metaloproteasas, entre otras, sin utilidad en la medicina clínica hasta el momento.

El desafío principal en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes radica en el desarrollo de estrategias terapéuticas que puedan delecionar las células T autorreactivas patogénicas que median el desarrollo de la AR, sin afectar el resto de los clones de células T. En este sentido, la tolerancia antigénica y el uso de APL permiten silenciar, por diversos mecanismos, las células T específicas para un autoantígeno determinado e inducir células T reguladoras. Sin embargo, son necesarios más estudios para dilucidar el valor terapéutico de este tipo de tratamiento. El empleo de las terapias biológicas que se encuentran aprobadas actualmente y de otras en diferentes fases de investigación, permiten mirar con optimismo el futuro del tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunes.

119. Ausubel LJ, Bieganowska KD, Hafler DA. Cross-reactivity of T-cell clones specific for altered peptide ligands of myelin basic protein. Cell Immunol 1999;193:99-107.

120. Ruiz PJ, Garren H, Hirschberg DL, Langer-Gould AM, Levite M, Karpuj MV, *et al*. Microbial epitopes act as altered peptide ligands to prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. J Exp Med 1999;189: 1275-83.

121. Faber-Elmann A, Paas-Rozner M, Sela M, Mozes E. Altered peptide ligands act as partial agonists by inhibiting phospholipase C activity induced by myasthenogenic T cell epitopes. PNAS 1998;95:14320-5.

122. Madrenas J. Differential signalling by variant ligands of the T cell receptor and the kinetic model of T cell activation. Life Sci 1999; 64:717-31.

123. Singh R, Zang Y, Shrivastava A, Hong J, Wang G, Li S, *et al*. Th1 and Th2 Deviation of Myelin-Autoreactive T Cells by Altered Peptide Ligands Is Associated with Reciprocal Regulation of Lck, Fyn, and ZAP-701. J Immunol 1999;163:6393-402.

124. Young DA, Lowe L D, Booth SS, Whitters MJ, Nicholson L, Kuchro VK, *et al*. IL-4, IL-10, IL-13, and TGF-β from an Altered Peptide Ligand-Specific Th2 Cell Clone Down-Regulate Adoptive Transfer of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Immunol 2000;164: 3563-72.

125. Paas-Rozner M, Sela M, Mozes E. The nature of the active suppression of responses associated with experimental autoimmune myasthenia gravis by a dual altered peptide ligand administered by different routes. PNAS 2001;98(22):12642-7.

126. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE. Chemoquines and chemokine receptors in RA. Semin Inmunol 2003;15:15-21.

127. Loetscher P, Moser B. Homing chemokines in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002;4:233-6.

128. Kappos L, Comi G, Panitch H, Oger J, Antel J, Conlon P. Induction of a response a non-encephalitogenic type 2 T-helper-cell autoinmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, ramdomized phase II trial. Nat Med 2000;6(10):1176-82.

129. Bielekova B, Goodwin B, Richert N, Cortese I, Kondo T, Afshar G, *et al*. Encephalitogenic potencial of the myelin basic protein peptide (aminoacids 83-89) in multiple sclerosis: Results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat Med 2000; 6(10):1167-75.

Recibido en febrero de 2004. Aprobado en octubre de 2004.