

*Simposio*

## BIOLÓGICOS

**Dianas terapéuticas en la enfermedad reumática autoinmune***Roberto Huamanchumo Guzmán<sup>1</sup>*

La comprensión de la fisiopatología de las enfermedades ha sido desde siempre una herramienta importante del diagnóstico y tratamiento médico moderno. En esa óptica no es de sorprender que una de las primeras enfermedades cuya fisiopatología fue estudiada, allá por los años 50 del siglo pasado, fue la fiebre reumática<sup>(1)</sup>. En esta enfermedad el estreptococo quedó claramente establecido como agente causal y también como la respuesta inmune innata a esta infección, dada por los macrófagos, produce enzimas que finalmente causan la noxa en el tejido del huésped, esta comprensión de la respuesta inmune como causa de enfermedad tuvo entre sus consecuencias establecer medidas adecuadas para su prevención y tratamiento, siendo hoy una enfermedad rara en el mundo occidental. Otra importante consecuencia fue su contribución al nacimiento de la especialidad médica de la Reumatología y la Inmunología Clínica<sup>(2)</sup>. A partir de entonces se ha tratado de establecer la naturaleza particular de la cascada inflamatoria de enfermedades del tipo autoinmune, alcanzándose un conocimiento amplio de los mecanismos de perpetuación de estas enfermedades, lo que ha permitido desarrollar fármacos con el potencial de controlar cada vez mejor los síntomas y el daño estructural inherente, pero que a diferencia de la Fiebre Reumática no han dado con la prevención de la o las causas, las que permanecen aún desconocidas y posiblemente sea la razón por la que no se tiene a disposición una cura para estas entidades.

De una manera más concreta, el objetivo del tratamiento de la artritis reumatoide y de otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, es en este momento, prevenir el daño articular y la consiguiente pérdida de la función del aparato locomotor. A través de la experiencia clínica y científica se ha visto que esto se obtiene una vez que se alcanza la remisión total de la enfermedad. Los agentes biológicos constituyen un relativamente nuevo tipo de modalidad terapéutica cuyo objetivo, al igual que otros tratamientos para las enfermedades reumáticas, es la inhibición de la inflamación de una manera tal que se consiga el alivio sostenido de los síntomas, pero además la contención del daño estructural a nivel articular, causa de la discapacidad permanente<sup>(3)</sup>.

En el caso de los agentes biológicos la inhibición de la inflamación se consigue afectando la manera como las

citocinas actúan ya sea como mediadores de activación o de inhibición de estos fenómenos. Como se desprende de lo dicho, este auge de nuevos agentes terapéuticos solo ha podido ser posible con la facilitación que brinda un cada vez más profundo conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades. La aparición de muchos agentes para distintas dianas, e inclusive para una misma diana, encuentra justificación al conocerse aún de manera incompleta el gran polimorfismo genético que está directamente implicado en la mayor o menor efectividad y toxicidad de estos productos en cada individuo en particular<sup>(4)</sup>. Otra modalidad en creciente auge en la investigación y que ya ha tenido una amplia investigación en el tratamiento del cáncer es la acción sobre las cinasas, que a diferencia de las citocinas que median la comunicación entre las células inflamatorias, actúan directamente en la activación individual de cada tipo de célula mediada por señalización enzimática<sup>(5)</sup>.

**Blancos terapéuticos**

Como se mencionó existen distintos puntos en la fisiopatología de la enfermedad autoinmune que luego de haber sido identificados como posibles puntos de interrupción de la cascada inflamatoria, se han podido corroborar como ideales para su interacción con los agentes biológicos, una vez que han pasado las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos usualmente multicéntricos y en un número significativo de pacientes.

**Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )**

Posiblemente por su rol central en muchos procesos inflamatorios e inmunes esta citocina ha sido la más estudiada como diana terapéutica. TNF $\alpha$  es producida principalmente por monocitos y macrófagos, pero también por linfocitos, mastocitos, células del endotelio, miocitos cardíacos, fibroblastos y tejido neuronal. Una característica importante además de su efecto biológico directo es su potencial de inducir la producción de otras citocinas. La falla en la regulación de los mecanismos de la respuesta inflamatoria ocasionados muchas veces por esta citocina, la cual siempre se encuentra incrementada de manera ubicua en muchas condiciones

<sup>1</sup>Médico Inmuno-Reumatólogo. Médico Asistente. Servicio de Inmunología y Reumatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH). Profesor Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

inflamatorias, puede expresarse clínicamente de manera muy variada dependiendo de la enfermedad en que este su producción exacerbada, con la experiencia ganada tras más de 15 años de uso con los biológicos anti TNF $\alpha$  ha ocurrido una confirmación de la importancia del TNF $\alpha$  en enfermedades como la artritis reumatoide, artritis inflamatoria juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), espondilitis anquilosante y psoriasis<sup>(6)</sup>.

Es un potente factor quimiotáctico de los neutrófilos, promueve su migración, estimula la fagocitosis en los macrófagos. Su incremento local produce los clásicos signos de la inflamación

En altas concentraciones sistémicas produce las manifestaciones del shock, su incremento sostenido en menores concentraciones produce el síndrome consuntivo de los pacientes con cáncer.

### Interleuquina 1 (IL-1)

La interleuquina 1 (IL-1) como la anterior también desempeña un papel pivotal en la respuesta inmune. Descubierta inicialmente como la proteína que produce la fiebre.

Producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas, se distinguen 2 tipos principales de los 11 conocidos, la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , debiéndose agregar para entender su funcionamiento, el antagonista del receptor de interleuquina 1 (IL-1Ra), que se produce de manera natural, los tres se pueden unir al receptor de IL-1 (IL-1RI)

La IL-1 $\alpha$  y  $\beta$ , son producidas como una proproteína que es procesada y liberada en respuesta a una injuria celular, por lo que se puede ver incrementada en patologías tan variadas como la artritis reumatoide y la enfermedad de Alzheimer. La experiencia sin embargo muestra que su actual nicho como diana terapéutica, está centrada en las llamadas condiciones autoinflamatorias<sup>(7)</sup>.

### Interleuquina 6 (IL-6)

Esta enzima tiene un rol central en la fisiopatología de la enfermedad autoinmune, encontrándose en gran cantidad en el suero y el líquido sinovial de los pacientes con AR, más aún se ha podido establecer una buena correlación entre los niveles de esta interleucina y la actividad y el daño estructural de la enfermedad. De manera similar a otras citocinas actúa estimulando la migración de neutrófilos, la maduración de osteoclastos acelerando la osteoporosis y las erosiones y en la formación del pannus a través del factor de crecimiento vascular endotelial. Está involucrada también en la producción de anemia al impedir el ingreso del hierro en la circulación al estimular la liberación de hepcidina. Otro aspecto notable de esta interleucina es la inducción y la perpetuación del proceso autoinmune mediante la maduración de las células B y la diferenciación del TH-17<sup>(8)</sup>.

### CD-20

Es una fosfoproteína glicosilada expresada en la superficie de todas las células B desde la fase pro-B tardía, incrementándose en concentración conforme va madurando, no se le encuentra en las células pro-B tempranas y en las células plasmáticas. Al activarse actúa como un canal de calcio que facilita la respuesta de la célula a los antígenos, sobre todo a los no dependientes de linfocitos T, la inhibición de este receptor impide la unión con el antígeno activador, impidiendo la expresión de la célula como productora de anticuerpos y citocinas, esta activación a diferencia de los antígenos dependientes de células T, no requiere de coestimulación para llevarse a cabo.

Cuando ocurre un reconocimiento anómalo de las células B de antígenos propios, se producen las manifestaciones de la autoinmunidad que se dan en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades<sup>(9)</sup>.

### CTLA-4

Normalmente expresada por las células T activadas, esta proteína tiene un efecto inhibitorio sobre otros linfocitos T, esto se consigue al ser homóloga a otra proteína llamada CD28, cuya función es activar el linfocito al unirse al CD 80 y CD 86 de su membrana, al ser CTLA-4 mucho más afin se produce una competencia por estos receptores teniéndose como efecto final la inhibición de la llamada coestimulación que normalmente da el CD 28, siendo la segunda señal para la estimulación del linfocito (la primera señal se da con las células presentadoras del antígeno). Las variaciones en el gen que expresa esta proteína están asociadas a la diabetes mellitus insulino dependiente, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad celiaca, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar primaria y otros padecimientos autoinmunes<sup>(10)</sup>.

### Interleukina 17 (IL-17)

Hasta la década pasada se conocían 2 tipos de células T colaboradoras (Helper), las Th1 diferenciadas en presencia de IL 12, producen grandes cantidades de IF $\gamma$  y activan macrófagos en contra de patógenos intracelulares; y las Th2 que se diferencian en presencia de IL 4, produciendo más IL 4, IL 5 e IL 13 encargándose de los patógenos extracelulares. Más recientemente, se ha encontrado un tercer grupo de células T colaboradoras, las cuales se diferencian en presencia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (GTF  $\beta$ ) y la IL 6 y que se caracterizan por producir grandes cantidades de IL 17A y se les ha denominado células Th17 $\gamma$  que vienen demostrando un papel inclusive más preminente que sus predecesoras en la génesis de las enfermedades inflamatorias<sup>(11)</sup>.

La investigación de los distintos subtipos de células T colaboradoras está en el momento actual en pleno desarrollo y otros subtipos como el Th9, T<sub>H</sub>17, Treg se incluyen en esta lista, la discusión de ellos escapa talvez a los alcances de este artículo

pero podemos decir que todos actúan de manera coordinada así que por ejemplo la IL 17 tiene un efecto retroalimentador negativo en la activación de los Th17 pero positivo en los Th1, se propone que la manera como este equilibrio se distorsiona señala el tipo de enfermedad autoinmune que se presenta y en algunos casos en una misma enfermedad la severidad o las características particulares como se manifiesta<sup>(12)</sup>.

La IL17A es una citocina proinflamatoria, tiene entre sus principales funciones regular las actividades de la proteína NF-kappaB, que al controlar la transcripción del ADN interviene en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación ultravioleta, las LDL oxidadas y los antígenos bacterianos o virales<sup>(13)</sup> y la proteína cinasa mitógena activada, relacionada al direccionamiento de las respuestas celulares a estímulos tan diversos como mitógenos, estrés osmótico, golpe de calor y citocinas proinflamatorias. Estimula así mismo la expresión de la IL 6 y la COX-2, incrementando la producción de óxido nítrico<sup>(14)</sup>.

Lo dicho anteriormente implica una importante participación en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación, algo muy estudiado por ejemplo en psoriasis e inmunidad tumoral, además de participar en la defensa del hospedero en contra de infecciones bacterianas y fúngicas

### Cinasas de Janus (JAKs)

Este blanco terapéutico configura una nueva modalidad de tratamientos, todas las demás dianas descritas requieren para su inhibición o activación de la interacción con una molécula proteica de gran peso molecular, en este caso la situación es distinta.

Una proteína cinasa es una enzima que transmite una señal mediante la fosforilación de una proteína que actúa como sustrato, el cambio químico operado en la proteína genera la activación o desactivación de la función biológica en la que interviene. El grupo más importante lo constituyen las tirosina-cinasas, en este caso la fosforilación se opera en el aminoácido tirosina de la proteína sustrato, unos tipos de tirosina cinasa a su vez lo constituyen las Cinasas de Janus, en este caso la señalización está destinada a la regulación de la expresión génica, la forma como se activan tiene que ver con la estructura de los receptores de hormonas (citocinas) a los que están asociados, estos receptores en su porción extracelular se unen de 2 ante la presencia de la hormona (citocina), al unirse los receptores se produce la unión de las JAK, las cuales se fosforilan mutuamente produciéndose su activación dentro del citoplasma. Cuando estas JAK están libres en estado soluble, se unen a los receptores hormonales una vez que estos están unidos o dimerizados. Cuando se produce la fosforilación

mutua de 2 JAKs, ocurre además la fosforilación de otros sustratos como las proteínas STAT encargadas de regular la expresión génica, una vez que por efecto de la activación se dimerizan, pudiendo de esta manera ingresar al núcleo celular para unirse al ADN y generar su efecto biológico mediante la activación de la transcripción. Esta señalización JAK/STAT es un importante mecanismo de la transducción de señal de citocinas en las enfermedades inflamatorias como la AR, pero también en otras moléculas controladas por hormonas como el factor estimulante de colonias, la eritropoyetina, prolactina y hormona del crecimiento<sup>(15)</sup>.

### Tipos de JAK:

JAK 1 interacciona con los receptores de las citocinas tipo I permitiendo la señalización de los receptores de la familia de IL-2, IL-4 y la familia del receptor gp 130 (IL 6, IL 11 e IL 12) y con los receptores de citosinas tipo II permitiendo las señales del Interferón tipo I y II.

JAK2 Interacciona predominantemente con los receptores de las citosinas tipo II, permitiendo la transmisión de la señal de la familia del receptor del factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos: IL 3, IL5 y la familia del receptor GP 130.

JAK3 es la más específicamente relacionada a los receptores de citosinas, expresándose principalmente en las células T y NK, permitiendo la señalización de IL-2, IL 4, IL 7, IL 15 e IL 21.

TYK2 es el primero que fue estudiado, relacionado a los receptores de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 e IL-12.

Actualmente el único inhibidor de JAK disponible para uso clínico, el tofacitinib, actúa inhibiendo competitivamente la subunidad JH1 que es el sitio activo, este dominio tiene la característica que es muy parecido estructuralmente al de otras tirosincinasas haciendo que el reto a futuro sea el desarrollo de moléculas con un potencial de inhibición más específico.

Como se puede ver, cada vez resulta más patente la necesidad de la unificación de la clínica y la fisiopatología, en este caso hasta una escala molecular. El constante descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas se encuentra sustentado no solo por la necesidad de un constante perfeccionamiento en la acción terapéutica sino también en el de reconocer diferencias inter individuos, dadas por el polimorfismo de estas y otras instancias fisiopatológicas, en lo que respecta a la seguridad y efectividad del tratamiento, aunque a nivel epidemiológico no se encuentren diferencias significativas.

### Referencias bibliográficas

1. Evans JA. Oral penicillin in the prophylaxis of streptococcal infection and rheumatic relapse. Proc R Soc Med. 1950;43(3):206-208.

2. Huamanchumo R, Calvo A, Silicani A. La reumatología y el reumatólogo. Diagnóstico 2002; 41(3). Recuperado el 02 de julio de 2017, de <http://www.fihudiagnostico.org.pe/revista/>

numeros/2002/mayjun02/116-123.html

3. **Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al.** 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68:1-25.
4. **Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I.** Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280-309.
5. **D'Aura Swanson C, Paniagua RT, Lindstrom TM, Robinson WH.** Tyrosine kinases as targets for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(6):317-324.
6. **Keystone EC, Ware CF.** Tumor necrosis factor and anti-tumor necrosis factor therapies. *J Rheumatol Suppl*. 2010;85:27-39.
7. **Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A.** The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013(39)1003-1018.
8. **Srirangan S, Choy EH.** The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010(2):247-256.
9. **Perosa F(1), Prete M, Racanelli V, Dammacco F.** CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med*. 2010;267(3):260-277.
10. **Harding FA, McArthur JG, Gross JA, Raulet DH, Allison JP.** CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature*. 1992 (6370):607-609.
11. **Flores-García Y, Talamás-Rohana P.** Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *REB* 2012;31(1):3-9.
12. **Hirahara K, Nakayama T.** CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016;28(4):163-171.
13. **Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, Armitage RJ.** Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *Journal of Immunology*. 1995(12):5483-5486.
14. **Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH.** "Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions". *Endocrine Reviews*. 2001;22(2):153-183.
15. **O'shea JJ.** Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63.



Fihunanue



@Fihunanue

# FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

CORREO ELECTRÓNICO:

[fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe](mailto:fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe)

WEB:

[www.fihu-diagnostico.org.pe](http://www.fihu-diagnostico.org.pe)