



## Revisión

# Mecanismo de acción de abatacept: concordancia con su perfil clínico

Gabriel Herrero-Beaumont<sup>a,\*</sup>, María José Martínez Calatrava<sup>a</sup> y Santos Castañeda<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Patología Osteoarticular, Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, IIS-Princesa, Hospital de la Princesa, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2011

Aceptado el 24 de agosto de 2011

On-line el 21 de noviembre de 2011

### Palabras clave:

Abatacept  
Artritis reumatoide  
CD28  
Células T  
CTLA4  
Mecanismo de acción

## R E S U M E N

La interacción molecular doble y simultánea entre las células presentadoras de antígeno (CPA) y los linfocitos T es imprescindible para la activación óptima de la respuesta inmunitaria y requiere de la participación de dos grupos de receptores de membrana. El abatacept es una proteína de fusión que modula selectivamente una de estas dos vías, uniéndose a los receptores CD80 y CD86 de las CPA. De esta forma el fármaco inhibe la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28 y como consecuencia inhibiendo la proliferación de las células T y la respuesta inmunitaria de las células B. Esta acción farmacológica se traduce en la normalización de los niveles de los mediadores inflamatorios en los enfermos con artritis reumatoide y en una respuesta clínica segura y eficaz. El abatacept, en combinación con metotrexato, evita la progresión de la lesión articular y mejora la función física en enfermos con artritis reumatoide.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile

### A B S T R A C T

The double and simultaneous molecular interaction between antigen-presenting cells (APC) and T lymphocytes is essential for the optimal activation of the immunological response and requires the participation of two membrane receptor groups. Abatacept is a fusion protein that selectively modulates one of these two ways, by binding to CD80 and CD86 receptors on APC. In this way, the drug inhibits T cell activation, selectively blocking the specific interaction of CD80/CD86 receptors to CD28 and, therefore, inhibiting T cell proliferation and B cell immunological response. This pharmacological action results in the normalization of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis patients and in a safe and efficacious clinical response. Abatacept in combination with methotrexate prevents the progression of joint damage and improves physical function in rheumatoid arthritis patients.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Abatacept  
Rheumatoid arthritis  
CD28  
T-cell  
CTLA4  
Mechanism of action

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, de carácter poligénico, caracterizada por una poliartrosis con manifestaciones sistémicas y una elevada y grave morbilidad<sup>1,2</sup>. La AR afecta del 0,5 al 1% de la población, ocasionando una disminución de la calidad de vida, importante discapacidad física y un cuantioso coste económico<sup>3–6</sup>. La expresión clínica de la enfermedad es muy variada, abarcando desde formas autolimitadas leves a otras

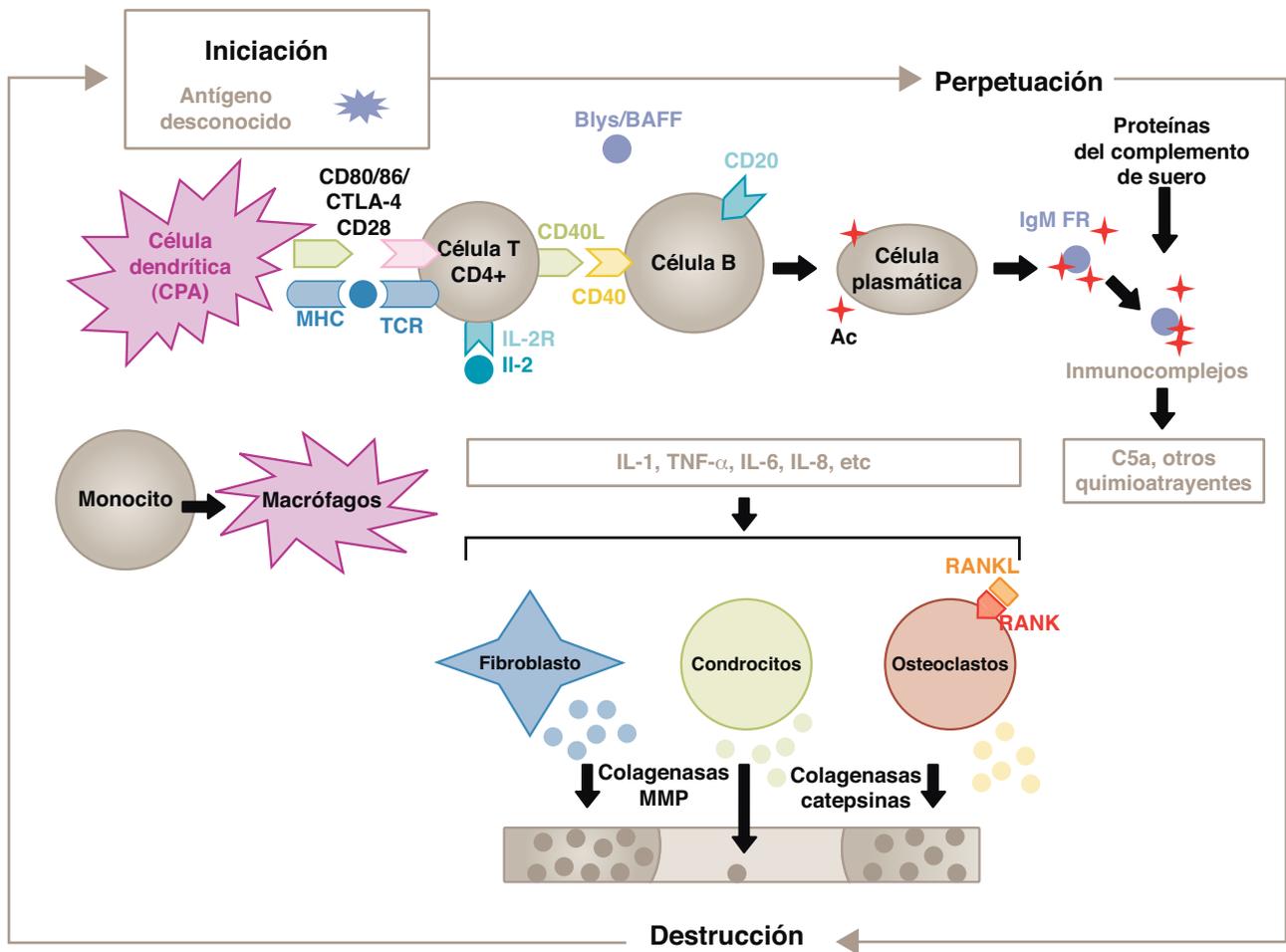
muy agresivas, que experimentan una rápida evolución que culmina con la destrucción de la articulación afectada y la consiguiente limitación funcional<sup>7</sup>.

Los estudios genéticos han confirmado la existencia de un sustrato genético, asociado en parte a determinados genes codificadores de proteínas que participan en la respuesta de los linfocitos T<sup>1</sup>. Estos hallazgos refuerzan la importancia del papel atribuido a las células T en el inicio y perpetuación anómala de la respuesta inmune en esta enfermedad<sup>8</sup>.

La patogenia de la AR es compleja y en ella intervienen diferentes poblaciones celulares implicadas en la respuesta inmune innata y adquirida. En su patogenia participan células residentes en la membrana sinovial, como los sinoviocitos B de estirpe fibroblástica o los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gherrero@fjd.es](mailto:gherrero@fjd.es) (G. Herrero-Beaumont).



**Figura 1.** Fisiopatología de la artritis reumatoide. Esquema fisiopatológico general de la artritis reumatoide. AC: anticuerpo; BAFF: factor activador de células B; Blys: estimulador de linfocitos B; CD: cúmulo de diferenciación; CPA: célula presentadora de antígeno; CPH: complejo principal de histocompatibilidad; CTLA4: antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; C5a: fracción 5a del complemento; FR: factor reumatoide; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; MMP: metaloproteasas de la matriz; RANK: receptor activador del factor nuclear kappa B; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B; RCT: receptor de linfocitos T; TNF: factor de necrosis tumoral.

macrófagos de la íntima, y las células inflamatorias provenientes de la sangre como los linfocitos T, los linfocitos B y los monocitos<sup>9</sup>. Todas ellas contribuyen a la transformación agresiva del fenotipo de los sinoviocitos B y al desarrollo de un intenso infiltrado inflamatorio cuyo resultado final es la destrucción del cartílago y del hueso subcondral<sup>10,11</sup> (fig. 1).

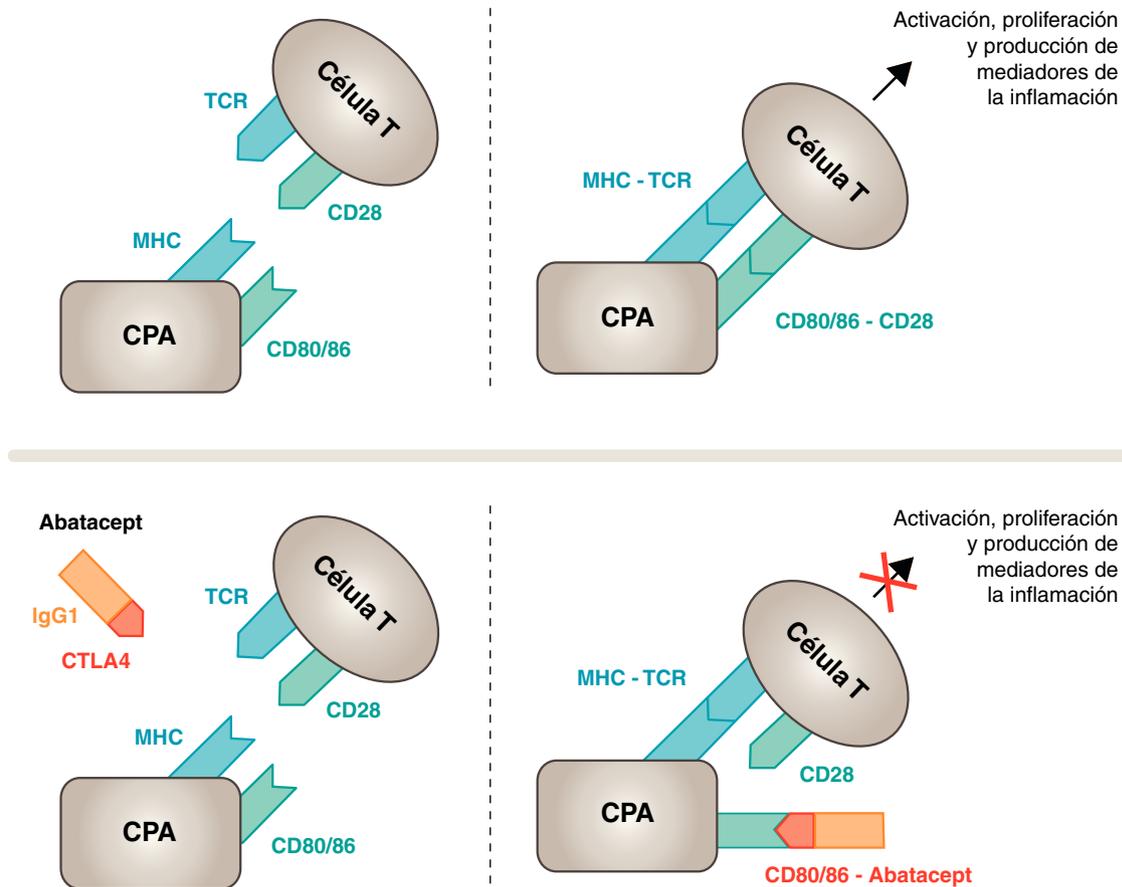
El tratamiento actual de la AR se basa en la administración de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) utilizados en monoterapia o en combinación<sup>12</sup>. Estos fármacos retrasan la destrucción articular, es decir, son capaces de modificar el curso natural de la enfermedad<sup>4,13</sup>. No obstante, el porcentaje de enfermos con una respuesta clínica satisfactoria es bajo y a menudo obliga a la adición de un FAME biológico en un elevado porcentaje de pacientes<sup>9,13-15</sup>.

En los últimos años se han identificado nuevas moléculas y dianas terapéuticas cuyo bloqueo podría aminorar o suprimir la respuesta inflamatoria crónica. Una de estas nuevas moléculas es abatacept. El abatacept es un constructo proteico, totalmente humanizado, formado por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito-T citotóxico humano (CTLA4) y un fragmento genéticamente modificado de la región Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), que inhibe la coestimulación de las células T actuando sobre el verdadero núcleo inicial de la respuesta inmunitaria y, por tanto, en el inicio de la enfermedad.

### Activación de las células T

La activación inmunitaria eficaz de las células T requiere de la participación de dos grupos de receptores de membrana en las células presentadoras de antígeno (CPA)<sup>14</sup> (figs. 1 y 2). El primero es el vehículo que utilizan las CPA para ofrecer a la célula T un antígeno específico previamente procesado por la célula. A pesar del enorme esfuerzo dedicado a esta investigación, todavía no se ha podido identificar el/los antígenos artritogénicos desencadenantes de la AR<sup>8</sup>. La presentación por la CPA de un antígeno, frente al que desencadenar una respuesta inmunitaria específica, al linfocito T se organiza a través de un complejo trimolecular que conforman: moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) presentes en las CPA, el antígeno frente al que se desarrolla la respuesta inmunitaria y un receptor de membrana en la célula T (RCT) específico para ese antígeno<sup>15</sup> (señal o vía de señalización 1 de la respuesta inmunitaria).

Para promover la activación completa de la célula T es necesario un segundo bloque de comunicación intercelular entre las CPA y los linfocitos T, que se produce a través de las vías coestimuladoras y constituyen la denominada señal 2 de la respuesta inmunitaria<sup>14</sup>. Aunque existen varias vías coestimuladoras, una fundamental es la que resulta de la unión de los receptores CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2) en la membrana de las CPA y el receptor CD28 en los linfocitos T<sup>10,16</sup>.



**Figura 2.** Mecanismo de acción del abatacept. El fragmento del abatacept constituido por el dominio extracelular del CTLA4 se une a los receptores CD80/CD86, evitando o desplazando su interacción con el receptor CD28. De esta forma se bloquea selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28, lo que equivale, fisiopatológicamente, a bloquear la segunda señal de la activación inmunitaria y, por tanto, la activación de las células T. CPA: célula presentadora de antígeno; CPH: complejo principal de histocompatibilidad; RCT: receptor de células T.

La activación simultánea de ambas señales, 1 y 2, desencadena una intensa señalización intracelular en los linfocitos T, imprescindible para su activación completa, proliferación, supervivencia y producción de citocinas<sup>8</sup>. A las 24-48 h de producirse la activación de los linfocitos T, la misma señalización intracelular inicia un mecanismo regulador que tiene como objetivo la desactivación de la propia respuesta. Así se induce la expresión en la membrana celular linfocitaria del CTLA4<sup>11</sup>, con la misión de competir con el CD28 dada su mayor afinidad de unión al CD80/CD86<sup>17,18</sup>.

La activación de los dos subgrupos de células T, CD4+ y CD8+ depende de la coestimulación del receptor CD28. Las células T CD4+ son las células T colaboradoras. Éstas, reconocen los péptidos ofrecidos por las moléculas de la clase II del CPH presentes en las CPA. Estos antígenos se originan a partir de la vía exógena que procesa patógenos como las bacterias. Muchas enfermedades autoinmunes se asocian a una respuesta patológica de las células T CD4+.

Por su parte, las células T CD8+ son los linfocitos citotóxicos (LCT). Los receptores de las células T CD8+ reconocen antígenos, principalmente virales y tumorales, presentados por moléculas de clase I del CPH. Tras su activación, las células CD8+ median la destrucción de las células diana mediante la producción de perforina, granzimas e interferón (IFN)- $\gamma$ .

Ambos subtipos de células T son activados mediante la coestimulación con CD28<sup>15</sup>, aunque la activación de las células T CD8+ es menos dependiente de esta vía de coestimulación. De hecho, mientras todas las células CD4+ expresan el receptor CD28 en su membrana, esto sólo ocurre en alrededor del 50% de las CD8+<sup>19</sup>. Además, las células CD4+ han demostrado exhibir una mayor respuesta a la unión a CD28<sup>20</sup>. Por otra parte, el activador CD28 no

es un requisito absoluto para la activación de LCT<sup>21</sup>. Todo lo cual aportaría un doble beneficio terapéutico en la práctica clínica. Por un lado, abatacept actúa preferentemente sobre la célula diana de la patogenia de la enfermedad. Por otro, la acción reducida sobre la actividad de los linfocitos CD8+ aseguraría un mejor perfil de seguridad en cuanto a complicaciones virales y tumorales.

La activación de las células T CD4+ es el punto de partida de una cascada de fenómenos proinflamatorios con producción de gran cantidad de citocinas y proliferación celular que, en caso de perpetuarse de forma mantenida, como ocurre en la AR, da lugar a una inflamación crónica muy activa, capaz de destruir los tejidos en los que se desencadena, principalmente en las articulaciones en el caso de la AR<sup>8</sup> (fig. 1). En la membrana sinovial comienzan a proliferar las células infiltrantes provenientes de la sangre, como los propios linfocitos T y sus subtipos, y también los linfocitos B. Los monocitos se diferencian en macrófagos y osteoclastos y, además, activan a los condrocitos articulares. En este medio se producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) entre otras muchas. Las células B producen también autoanticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos antipéptidos citrulinados. Todo lo cual conduce a la destrucción no sólo de la membrana sinovial, sino también del hueso subyacente y del cartílago articular<sup>22</sup>.

### La biotecnología en el tratamiento de la artritis reumatoide

Como consecuencia de las investigaciones previamente mencionadas, se han ido desarrollando y comercializando varias moléculas de fabricación biotecnológica dirigidas a bloquear dianas

específicas. En una primera generación aparecieron los fármacos neutralizantes del TNF: etanercept, infliximab y adalimumab y otro, el anakinra, para inhibir la acción de la IL-1. Posteriormente, han surgido nuevas moléculas, como el abatacept, para modular la coestimulación de la respuesta inmunitaria; el certolizumab y el golimumab para bloquear el TNF; el rituximab contra el receptor CD20 de los linfocitos B, y el tocilizumab frente al receptor de la IL-6<sup>7,23-26</sup>.

A pesar del enorme salto cualitativo en lo que respecta a la eficacia terapéutica que ha supuesto la introducción de estos fármacos, un porcentaje sustancial de enfermos, estimado entre el 25 y 40%, no responde a los fármacos biológicos actualmente comercializados o deben ser interrumpidos por la aparición de acontecimientos adversos<sup>27-32</sup>. La necesidad de mejorar esta situación mantiene el estímulo en la búsqueda y el desarrollo de nuevas moléculas dirigidas a regular o tratar dianas terapéuticas diferentes que puedan mejorar la eficacia terapéutica como es el caso de abatacept, que modula selectivamente la activación de las células T<sup>33</sup>.

El abatacept es un constructo proteico que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster<sup>34,35</sup>. Esta molécula fue diseñada para interferir con la regulación de las vías de coestimulación de las células T, que tienen un papel importante en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes, infecciones, rechazo de órganos trasplantados e inmunidad tumoral<sup>36</sup>.

El abatacept se utiliza en combinación con metotrexato en pacientes con AR que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluidos metotrexato (MTX) o un inhibidor del TNF-alfa. En artritis idiopática juvenil poliarticular está indicado en pacientes pediátricos de 6 o más años con una respuesta inadecuada a otros FAME, incluidos al menos un neutralizante del TNF<sup>35</sup>.

### Mecanismo de acción del abatacept

El abatacept es un modulador selectivo de la señal coestimuladora CD80/86:CD28 que, como se ha comentado previamente, es imprescindible para la activación de las células T. El abatacept inhibe la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 de las CPA al CD28 del linfocito T (fig. 2)<sup>22,37</sup>. La estrategia farmacológica buscaría desactivar la respuesta inmuno/inflamatoria acelerada, característica de la enfermedad, y reponer la homeostasis normal en el sistema inmune. De hecho, la competencia entre el CD28 y el CTLA4 endógeno por la unión al CD80/86 es el mecanismo fisiológico que permite regular y, en su caso, concluir con la respuesta inmunológica normal. Abatacept, al bloquear la unión de CD80/86 al CD28 inhibe la transmisión de la segunda señal de la respuesta inmunitaria, lo que indirectamente produce una señal negativa sobre la activación de las células T. Además, abatacept tiene probablemente un mayor efecto en prevenir la formación de la señal coestimuladora que en desactivar a la célula T ya activa, ya que no está unido al CTLA4 de las células T.

### Respaldo farmacológico para su uso

1. ¿Por qué se incluye en el grupo de fármacos inmunorreguladores? Fundamentalmente, porque no produce depleción celular, especialmente de células T sobre las que ejerce la acción farmacológica ni tampoco bloquea selectivamente una citocina particular, evitando la supresión radical de efectores esenciales para un adecuado funcionamiento de la respuesta inmunitaria<sup>8</sup>.

2. ¿Cómo se ha evitado la unión de la molécula a los receptores Fc? La región Fc del abatacept está genéticamente modificada, de forma que no se une a los receptores CD16 y CD32, y lo hace muy débilmente, a los receptores CD64. Este diseño permite soslayar

las respuestas celulares mediadas por el receptor Fc como son la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)<sup>18</sup>. Ambas se asocian a lisis celular, con los potenciales efectos adversos que puedan ocasionar en tratamientos prolongados<sup>38</sup>. Por tanto, el fragmento modificado de la IgG1 no parece ser activo con lo que evitaría los acontecimientos adversos resultantes de la CCDA y la CDC<sup>39</sup>.

3. *Efecto antiinflamatorio del abatacept.* El abatacept reduce de forma significativa muchos de los mediadores inflamatorios en pacientes con AR, restituyéndolos a la normalidad; hecho demostrado en varios ensayos clínicos utilizados para el registro del fármaco.

En un estudio en fase II-b, de 1 año de duración, controlado con placebo, en pacientes con AR y respuesta inadecuada al MTX, se obtuvieron muestras en los días previos a la infusión y se determinaron niveles séricos de marcadores seleccionados con el objetivo de estudiar el efecto del abatacept en los mediadores y citocinas proinflamatorias. Un grupo de enfermos recibió MTX y abatacept 10 mg/kg, según pauta habitual. El grupo control, por su parte, fue tratado con MTX y placebo. Al año de tratamiento, los marcadores biológicos en el grupo de abatacept 10 mg/kg se habían normalizado, mientras que los del grupo placebo seguían elevados (TNF: 7,4 vs. 10,3 pg/ml; FR: 159 vs. 225 U/l; sIL-2R: 1.228,3 vs. 1.697,1 pg/ml; IL-6: 7,3 vs. 19,9 pg/ml)<sup>40</sup>.

4. *Inmunogenicidad.* Según datos procedentes del registro del fármaco, sólo 187 de 3.877 (4,8%) pacientes con AR tratados durante períodos de hasta 8 años con abatacept desarrollaron anticuerpos frente al fármaco durante el tratamiento<sup>41</sup>. En los pacientes en los que se evaluaron los anticuerpos frente a abatacept después de interrumpir el fármaco (> 42 días después de la última dosis), 103 de 1.888 (5,5%) fueron seropositivos. Por el contrario, en otro estudio en 2.000 pacientes no se detectaron anticuerpos contra abatacept. Ciertamente, el abatacept presenta un bajo nivel inmunogénico<sup>42,43</sup>.

5. *Abatacept y tuberculosis.* El TNF participa de forma destacada en la respuesta inflamatoria e inmunopatológica de la tuberculosis (TB). Los estudios *in vitro* muestran que el TNF aumenta la actividad fagocitaria y micobactericida de los macrófagos, mientras que *in vivo* interviene en la fase inicial de formación y el posterior mantenimiento de los granulomas, formaciones que controlan el crecimiento de las micobacterias y limitan su propagación. En un modelo crónico de reactivación de TB latente en ratones, se ha estudiado la evolución de la infección en ratones tratados con abatacept frente a otro grupo tratado con un monoclonal anti-TNF murino<sup>42</sup>. A los 4 meses de infectar los ratones C57BL/6 con *Mycobacterium tuberculosis* y, una vez confirmada la TB latente, los ratones recibieron tratamiento durante 16 semanas con una de las dos intervenciones experimentales. Al cabo de este tiempo, todos los ratones tratados con el anti-TNF habían muerto por una TB diseminada con una supervivencia media de 44 días. Por el contrario, no murió ninguno de los ratones tratados con abatacept.

Mientras que la concentración de IFN- $\gamma$  en suero no se modificó en el grupo con abatacept, ésta se encontró elevada en los ratones con anti-TNF. Dicha elevación fue atribuida a la mayor infiltración de células CD4+ y CD8+ originada por la dispersión generalizada del número de colonias bacterianas.

Así pues, mientras que los ratones tratados con terapia anti-TNF mostraron una mortalidad del 100%, el abatacept no alteró la capacidad de los ratones para organizar una respuesta inflamatoria capaz de controlar la diseminación tuberculosa. No obstante, todavía no se dispone de datos clínicos suficientes que confirmen estos mismos hallazgos en humanos.

6. *Efecto antirresortivo del abatacept en el remodelado óseo.* La actividad osteoclástica está incrementada en la AR, tanto en la articulación, provocando erosiones óseas, como a nivel sistémico, asociada a una osteoporosis generalizada<sup>44,45</sup>.

De hecho, se ha demostrado un incremento del ligando del receptor activador del factor nuclear NF- $\kappa$ B (RANKL) en la membrana sinovial<sup>45,46</sup>. El abatacept inhibe de forma dependiente de la dosis la formación de osteoclastos murinos, así como la actividad osteoclastogénica valorada *in vitro*. Esta fue estudiada en cultivos de osteoclastos murinos sobre placas de dentina, en las que se midió el número de hoyos de resorción a los 6 días de añadir diferentes dosis del abatacept<sup>47</sup>. El fármaco disminuyó significativamente el área de resorción ósea.

Estos datos sugieren que abatacept es una molécula antiosteoclastogénica que se une directamente a las células precursoras del osteoclasto, inhibiendo su diferenciación. Este mecanismo podría explicar el efecto anti-erosivo del fármaco en enfermos con AR. De hecho, los enfermos tratados con abatacept muestran una tendencia a la disminución del RANK, así como de su ligando RANKL en la membrana sinovial, todo ello asociado a un aumento de la osteoprotegerina<sup>48</sup>. Aunque no está claro el mecanismo exacto subyacente a esta observación, estos hallazgos se correlacionan bien con la mejoría radiológica observada en enfermos tratados con abatacept.

**7. Efecto del abatacept en otras células inmunitarias.** A pesar de que la CPA es la célula diana a la que se une el abatacept y que el macrófago expresa también en su superficie receptores CD80/86, existen pocos estudios que investigan la acción del fármaco en la actividad de estas células. En efecto, un estudio reciente *in vitro* ha demostrado que los macrófagos exhiben una marcada expresión de receptores CD80/86 y que su tratamiento con abatacept reduce sustancialmente la producción de citocinas<sup>49</sup>. Estos resultados sugieren que el mecanismo de acción del fármaco podría ampliarse a la regulación de la estirpe macrófaga, célula clave en la patología de la enfermedad.

El abatacept suprime también la migración folicular de las células T específicas de antígeno y, consecuentemente, la colaboración entre la célula T folicular y la célula B en el ganglio linfático. Este hallazgo se ha observado *in situ* en ganglios linfáticos de ratones BALB/c<sup>50</sup>. Tras transfundir a dichos ratones linfocitos T preestimulados con un antígeno específico, una posterior inmunización de los ratones mostró proliferación de las células T y su migración al área linfática B. En los ratones tratados con abatacept se bloqueó la proliferación de las células T y también su migración, limitándose su presencia, en la mayoría de los casos, a la zona paracortical ganglionar. En consecuencia, el tratamiento prolongado con abatacept disminuiría la proliferación, la movilidad y la distribución intraganglionar de los linfocitos con memoria de autoantígeno, lo cual podría dar lugar al descenso de autoanticuerpos.

## Conclusiones sobre el mecanismo de acción de abatacept

El abatacept es un constructo proteico, totalmente humanizado, formado por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito-T citotóxico humano (CTLA4) y un fragmento genéticamente modificado de la región Fc de la IgG1, diseñado para interferir con la regulación de la vía de coestimulación de los linfocitos T. El fármaco inhibe la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 al CD28 y, como consecuencia, inhibiendo la proliferación de las células T y de la respuesta inmunitaria de los linfocitos B. Esta acción farmacológica se traduce en la disminución de los niveles de los mediadores inflamatorios en los enfermos con AR y en una respuesta clínica segura y eficaz.

## Conflicto de intereses

El Dr. Gabriel Herrero-Beaumont ha recibido ayudas para investigación de Bristol-Myers-Squibb. El Dr. Santos Castañeda ha

recibido ayudas de educación e investigación de los laboratorios Abbott, MSD y Pfizer.

## Bibliografía

1. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: the role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev*. 2008;8:76-82.
2. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61.
3. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:1-12.
4. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Rev Drug Discov*. 2003;22:473-88.
5. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs*. 2010;70:121-45.
6. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
7. Choi SI, Brahn E. Rheumatoid arthritis therapy: advances from bench to bedside. *Autoimmunity*. 2010;43:1-15.
8. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907-16.
9. Singh R, Robinson DB, El-Gabalawy HS. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:274-9.
10. Martín E. Abatacept. *Desarrollo clínico*. *Reumatol Clin*. 2006;2:35-7.
11. Perkins D, Wang Z, Donovan C, He H, Mark D, Guan G, et al. Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. *J Immunol*. 1996;156:4154-9.
12. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate -how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:175-8.
13. Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510-8.
14. Yamada A, Salama AD, Sayegh MH. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:559-75.
15. Janeway CA, Travers P. The immune system in health and disease. En: Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchik MJ, editores. *Immunobiology, The immune system in health and diseases*. New York: Garland Science Publishing; 2005. p. 461-613.
16. Dubois EA, Cohen AF. New drug mechanisms. Abatacept. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:480-1.
17. Chambers CA, Allison JP. CTLA-4—the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1999;64:303-12.
18. Linsley PS, Brady W, Urness M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med*. 1991;174:561-9.
19. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:233-58.
20. Rochford R, Riggs JE, Clavo A, Ernst DN, Hobbs MV. Differential effects of CD28 costimulation upon cytokine production by CD4+ and CD8+ T cells. *Immunobiology*. 2004;209:513-22.
21. Van Gool SW, Zhang Y, Kasran A, De Boer M, Ceuppens JL. T helper-independent activation of human CD8+ cells: the role of CD28 costimulation. *Scand J Immunol*. 1996;44:21-9.
22. Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104:276-84.
23. Nam J, Emery P. Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20:325-30.
24. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976-86.
25. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med*. 2010;267:260-77.
26. Weaver AL. Differentiating the new rheumatoid arthritis biologic therapies. *J Clin Rheumatol*. 2003;9:99-114.
27. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586-93.
28. Criscione LG, St Clair EW. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:204-11.
29. Hyrich KL. Assessing the safety of biologic therapies in rheumatoid arthritis: the challenges of study design. *J Rheumatol*. 2005;72 Suppl:8-50.
30. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987;1:1108-11.
31. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol*. 1990;17:994-1002.
32. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1274-9.

33. European Public Assessment Report (EPAR) and summary of product characteristics for ORENCIA® [consultado Oct 2010]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human\\_med.000958.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med.000958.jsp&jsenabled=true).
34. Schiff M, Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:583–91.
35. Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW. Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5:1245–54.
36. Dall'Era M, Davis J. CTLA4lg: a novel inhibitor of costimulation. *Lupus.* 2004;13:372–6.
37. Moreland L, Bate G, Kirkpatrick P. Abatacept. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:185–6.
38. Davis PM, Abraham R, Xu L, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Rheumatol.* 2007;34:2204–10.
39. Ostör AJ. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1343–53.
40. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2162–6.
41. Bristol-Myers Squibb Summary of product characteristics 2010 [consultado Feb 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf).
42. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2557–65.
43. Moreno-Rubio J, Herrero-Beaumont G, Tardio L, Alvarez-Soria MA, Largo R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and prostaglandin E(2) modulate the synthesis of osteoprotegerin and RANKL in the cartilage of patients with severe knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:478–88.
44. Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone lesions in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:226–31.
45. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000;43:250–8.
46. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, Simmen BR, Gay RE, Gay S. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2523–30.
47. Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1603–9.
48. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev.* 2005;208:30–49.
49. Cutolo M, Soldano S, Montagna P, Sulli A, Serio B, Villaggio B, et al. CTLA4-Ig interacts with cultured synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients and downregulates cytokine production. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R176.
50. Platt AM, Gibson VB, Patakas A, Benson RA, Nadler SG, Brewer JM, et al. Abatacept limits breach of self-tolerance in a murine model of arthritis via effects on the generation of T follicular helper cells. *J Immunol.* 2010;185:1558–67.