



Nuevas dianas terapéuticas en artritis psoriásica

Carlos Montilla Morales*, Susana Gómez-Castro, Mariola Sánchez, Ruth López, Cristina Hidalgo y Javier Del Pino-Montes

Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de noviembre de 2011

Aceptado el 18 de enero de 2012

Palabras clave:

Artritis psoriásica

Diana terapéutica

Tratamiento

R E S U M E N

Los registros estiman que un tercio de los pacientes con artritis psoriásica (Aps) son «resistentes» a los bloqueantes del TNF-alfa. Por ello, la búsqueda de nuevos abordajes terapéuticos de la enfermedad es un objetivo que se puede considerar justificado. Actualmente las opciones terapéuticas que han probado su eficacia, son las vinculadas a la inhibición de la vía coestimuladora del linfocito T (abatacept y alefacept) y el bloqueo de la fracción P40 de la IL-12 e IL-23 (ustekinumab). Una novedosa vía de inhibición, que merece especial atención, es la que ofrece Apremilast. Esta molécula inhibe la fosfodiesterasa IV encargada de hidrolizar la adenosina monofosfato cíclica a adenosina monofosfato, lo que provoca un aumento de la cAMP. Este metabolito se relaciona con una disminución del TNF alfa. Capaz de provocar una modesta eficacia (respuesta ACR 20 del 43%), estudios posteriores han demostrado una mejoría en la escala visual analógica y en el SF36 respecto al grupo placebo. Actualmente hay en marcha 5 ensayos clínicos en fase III que evaluarán su eficacia en parámetros de inflamación y de progresión radiográfica. El espectro de posibilidades, ante el fracaso terapéutico con anti-TNF alfa, se amplía con la aparición de diversos reportes donde se ha mostrado eficacia en la utilización individual con agentes inhibidores del CD20 y de la IL-1. Se está demostrando en pacientes con artritis reumatoide (AR) la eficacia de las moléculas que inhiben la transducción de las señales de las citocinas (Anti-JAK), por lo que es posible que en un futuro sean utilizadas en pacientes con Aps.

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

New therapeutic targets in psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Registries estimate that one third of patients with psoriatic arthritis (PsA) are “resistant” to of TNF-alpha blockers. Therefore, the search for new approaches to treatment of this disease may be justified. Currently the treatment options that have proven effective are associated with inhibition of the T cell costimulatory pathway (abatacept and alefacept) and blocking the P40 fraction of IL-12 and IL-23 (ustekinumab). A novel pathway inhibition, which deserves special attention is offered by apremilast. This molecule inhibits phosphodiesterase IV, responsible for hydrolyzing cyclic adenosine monophosphate to adenosine monophosphate, which causes an increase in cAMP. This metabolite is associated with decreased TNF-alpha. It has a modest efficacy (ACR 20 response of 43%), and subsequent studies have shown an improvement in visual analog scale and the SF36 compared to placebo. Currently there are five clinical trials in phase III to assess its effectiveness in parameters of inflammation and radiographic progression. The spectrum of possibilities before treatment failure with anti-TNF alpha, is augmented by the appearance of several reports that show efficacy with the individual use of CD20 inhibitors and IL-1. In patients with rheumatoid arthritis (RA) the effectiveness of molecules that inhibit signal transduction of cytokines (Anti-JAK) has been proven, so it is possible that in the future they may be used in patients with PsA.

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

Keywords:

Psoriatic arthritis

Therapeutic target

Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montillamorales.carlos@gmail.com (C. Montilla Morales).

¿Se necesitan nuevas dianas terapéuticas en pacientes con Aps?

La utilización de los agentes bloqueantes del TNF-alfa ha supuesto una indudable mejoría en las opciones terapéuticas de los pacientes con Aps. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los casos responden de forma inadecuada a estos tratamientos¹. Por este motivo es pertinente preguntarse si necesitamos nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de estos pacientes. En la misma línea, un reciente estudio danés estimó la media de supervivencia de los anti-TNF en 2,9 años. Con un cociente de supervivencia del 70% en el primer año y del 59% el segundo². Estos datos son similares a los documentados en otros registros^{3,4}. Por otro lado, si repasamos los principales ensayos clínicos de los anti-TNF en pacientes con Aps encontramos que la respuesta ACR20 de todos ellos está alrededor del 50%. En resumen, ya sea por el análisis de los resultados en situaciones de práctica clínica real o por los datos derivados de los ensayos clínicos estaría justificada la necesidad de buscar nuevas dianas terapéuticas para los pacientes con Aps.

El objetivo de este artículo es revisar la situación actual de nuevos agentes biológicos dirigidos al control de esta entidad.

Las dianas terapéuticas más investigadas son las siguientes

- Bloqueo de la coestimulación del linfocito T
- Bloqueo de las citocinas proinflamatorias
- Intervención sobre la señalización intracelular
- Terapias de depleción del linfocito B
- Sobre mediadores óseos, metaloproteasas, promotores de la vascularización y otras moléculas

Bloqueo de la coestimulación del linfocito T

La proliferación y diferenciación de los linfocitos T precisan 2 señales proporcionadas por moléculas que están en la superficie las células presentadoras de antígeno (CPA). La primera es el reconocimiento por parte del receptor de la célula T del antígeno presentado por la CPA. La segunda señal, llamada coestimuladora, se produce por la unión de moléculas presentes en la CPA y sus ligandos en el linfocito T.

La vía coestimuladora mejor conocida en la activación de los linfocitos T implica la unión de CD28 a las moléculas CD80 y CD86 de la CPA.

Otros miembros de las familias CD28 son el coestimulador inducible (ICOS), proteína de muerte programada (PD-1) y CTLA-4. Las 2 últimas participan en la regulación de la respuesta autoinmune transmitiendo señales inhibitorias a los linfocitos T. CTLA-4 tiene una estructura similar a CD28 y es receptor de CD80 y CD86 por lo que inhibe la respuesta del linfocito T al competir con CD28 en la unión a CD80/CD86. Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de CTLA-4Ig y la porción Fc de la IgG humana que se une al receptor CD80/CD86 bloqueando la segunda señal mediada por CD28. Recientemente se ha confirmado su eficacia en un ensayo clínico dirigido a pacientes con Aps activa. En este estudio, utilizando la dosis mensual de 10 mg/kg, se obtuvo a los 6 meses una respuesta ACR20 en el 46% de los pacientes en comparación con el 19% del grupo placebo ($p = 0,006$). No hubo diferencias en la eficacia en relación a la prescripción previa de Anti-TNF⁵.

Otro anticuerpo humanizado anti-CD80 (galiximab) está en fase de estudio en pacientes con psoriasis con esperanzadores resultados preliminares⁶.

Aunque la familia mejor estudiada de los receptores coestimuladores de los linfocitos T es CD28, no es la única proteína que contribuye a la activación de los linfocitos T. El CD2, una glucoproteína que aparece en más de 90% de los linfocitos maduros. El

principal ligando de CD2 es una molécula denominada antígeno asociado a la función leucocitaria 3 (LFA3). Alefacept es una proteína de fusión humana que inhibe la activación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la coestimulación provocada por la unión CD2-LFA3. Con estos antecedentes se realizó un ensayo clínico con la inclusión de pacientes con Aps activa (más de tres articulaciones activas y dolorosas). El 54% de los pacientes que recibieron 15 mg semanales de Alefacept y metotrexate tuvieron una respuesta ACR20 en comparación con el 23% del grupo que habían tomado únicamente metotrexate ($p < 0,001$)⁷.

Por último, otra de las estrategias es el bloqueo de la adhesión de las CPA con el linfocito T. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado que impide la unión del antígeno asociado a la función leucocitaria 1 (LFA1) y la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) de la CPA. Efalizumab es eficaz en el tratamiento de psoriasis moderada-grave aunque no ha resultado útil en el tratamiento de la Aps⁸.

Otras estrategias que actúan sobre el linfocito T

Las moléculas CD3 asocian el reconocimiento del antígeno por el receptor del linfocito T con los acontecimientos bioquímicos que producen su activación. Su papel es vital debido a que tiene la actividad fosforilasa de la que carece el receptor del linfocito T.

Se ha procesado un anticuerpo monoclonal antiCD3 que se utilizó en 7 pacientes con Aps activa. Seis tuvieron una disminución al mes de al menos el 75% de las articulaciones inflamadas. Dos de estos pacientes mantuvieron esta mejoría a los 90 días. No se describieron efectos adversos⁹. Actualmente hay un ensayo clínico en marcha en paciente con psoriasis.

La interacción de CD40 con su ligando en la CPA potencia la activación del linfocito T, mejorando la expresión del CD80/86 e incrementando la secreción de IL-12. Aunque se ha descrito un incremento en la expresión de CD40L en pacientes con Aps¹⁰, el ensayo clínico con anti-CD40 se cerró por un pobre reclutamiento.

Bloqueo de las citocinas proinflamatorias

La respuesta de los linfocitos T colaboradores es diferente según el antígeno y la CPA con la que interaccionan. Cada una de las respuestas se debe a un subtipo de célula Th que produce un conjunto definido de citocinas. Las respuestas más conocidas son la Th1 y la Th2 a las que se ha unido recientemente la Th17 caracterizada por la producción de IL-17. Las células Th-17 son potentes inductoras de la inflamación en varias enfermedades autoinmunes, entre ellas las espondiloartropatías. En pacientes con Aps se ha descubierto un mayor número de células Th17 circulantes que en pacientes con psoriasis¹¹. Las células Th-17 expresan un único factor de transcripción (ROR γ c) que regula la expresión génica de IL-17 y del receptor de la IL-23 (IL-23R). La IL-23 influye en las respuestas autoinflamatorias favoreciendo la diferenciación y el mantenimiento de los linfocitos Th-17. Por otro lado, se ha demostrado un incremento de la expresión de la IL-12 en las placas de psoriasis y en la sinovial de pacientes con Aps, lo que indica la participación de los linfocitos Th-1 en la patogenia de la enfermedad. Por ello, una interesante diana terapéutica es el bloqueo de las interleucinas 12 y 23. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la fracción P40 de las IL-23 e IL-12. En un reciente estudio, utilizando dosis de 90 mg/semanales, Ustekinumab tuvo una eficacia medida en respuesta ACR20, 50 y 70 superior al grupo placebo¹². El fármaco fue bien tolerado. Briakimumab, otro anticuerpo monoclonal que bloquea la fracción p40, se está investigando en pacientes con psoriasis. Apilimod que actúa sobre la fracción p19 de la IL-23 se está probando en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

La IL-17 es un importante mediador de la inflamación actuando sobre los macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, condrocitos y osteoclastos. Por ello, el bloqueo de esta interleucina puede ser una importante diana terapéutica. Sekukinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-17, se ha utilizado en pacientes con espondilitis. En un ensayo clínico aleatorizado se obtuvo una mejor respuesta ASAS20 en el grupo tratado con el fármaco¹³. Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos en pacientes con Aps activa.

Otras citocinas

En la sinovial de los pacientes con Aps se ha comprobado una mayor expresión de IL-1, IL-6, IL-12 e IL-15 cuyo bloqueo puede ser utilizado en la terapéutica.

El antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra) se ha usado en pacientes con Aps. En un estudio con 20 pacientes y enfermedad activa (3 articulaciones tumefactas y dolorosas junto con al menos una de la siguientes: VSG > 25, PCR > 15 mg/dl o una rigidez matutina por encima de 45 minutos), 5 tuvieron una respuesta EULAR moderada en la cuarta semana; en la semana 24 solo cuatro mantuvieron esta respuesta¹⁴. Debido a las características del estudio y a los pobres resultados, no parece que Anakinra pueda ser una opción terapéutica para los pacientes con Aps activa.

La IL-6 tiene varias acciones. En la inmunidad innata estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos. En la inmunidad adaptativa estimula la proliferación de los linfocitos B. Hay muy pocas reseñas bibliográficas, anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la IL-6, del uso de Tocilizumab en pacientes con Aps¹⁵.

La IL-15 es una citoquina de estructura parecida a la IL-2 cuya función principal es estimular la proliferación de las células natural killer. El análisis de las biopsias pre y postratamiento con metotrexato reveló una disminución de los niveles de IL-15 coincidiendo con la disminución de la actividad de la enfermedad¹⁶. Un estudio piloto con anti-IL15 ha mostrado una pobre eficacia en un grupo de pacientes con Aps¹⁷.

A diferencia de las IL analizadas previamente, IL-10 tiene capacidad de inhibir muchas de las funciones de los macrófagos activados mediante la inhibición de la síntesis de IL-12 lo que provoca una disminución del IFN-gamma con una menor respuesta Th-1. La IL-10 se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con psoriasis con buenos resultados¹⁸.

Intervención sobre la señalización intracelular

Sobre la traducción de las señales del complejo formado por el receptor del linfocito T.

La unión de los receptores del linfocito T a los complejos de la CPA pone en marcha vías de transmisión de señales intracelulares, que dan lugar a la producción de factores de transcripción que activan diversos genes en los linfocitos T. La transmisión de señales intracelulares se puede dividir en fenómenos de membrana, vías de transmisión de señales citoplasmáticas y transcripción nuclear de genes.

Los fenómenos de membrana incluyen el reclutamiento y la activación de las tirosina-cinasas de la familia Src, la fosforilación de los constituyentes del complejo de los receptores del linfocito T y el reclutamiento de tirosinas-quinasa (especialmente ZAP-70 y Syk). Las vías de transmisión de señales citoplasmáticas llevan a la activación de enzimas efectoras como la cinasa regulada por señal extracelular (ERK), la cinasa N-terminal c-Jun (JNK), la proteín-cinasa (PKC) y la calcineurina. Estas enzimas contribuyen a la activación de factores de transcripción como NFAT, AP-1 y NF-kB que actúan potenciando la expresión génica en los linfocitos T estimulados por el antígeno.

Actualmente, las vías terapéuticas más desarrolladas son la inhibición de las tirosina-cinasa (Syk/ZAP-70). Fostamatinib, un inhibidor de Syk, ha mostrado resultados dispares en pacientes con AR. Con una dosis de 300 mg al día obtuvo una respuesta superior a placebo en la duodécima semana (ACR20 65% versus 38%, ACR50 49% versus 19%; $P < 0,01$)¹⁹. Sin embargo, un estudio reciente con dosis de 200 mg al día tuvo una respuesta ACR20 del 38% similar a la obtenida por el placebo²⁰.

Otra de las vías más estudiadas es la transmisión de las señales por la vía de la proteín-cinasa activada por mitógenos (MAP-cinasas). El prototipo de estas enzimas es la ERK. Una vez activada y translocada al núcleo conduce a la fosforilación de la proteína Elk responsable de la transcripción de Fos, un componente del factor de la transcripción de la proteína de activación-1 (AP-1). Actualmente hay estudios en fase I con un inhibidor de ERK en pacientes con AR²¹.

La calcineurina activada por los complejos calmodulina-calcio, producto final de la activación de las ZAP-70, también ha resultado ser una diana terapéutica en otros procesos inflamatorios. Tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina, ha demostrado ser eficaz en pacientes con AR²².

Por último, la coestimulación provocada por el CD28 coopera con las señales iniciadas por el receptor del linfocito T potenciando la activación de los factores de transcripción. La agregación de CD28 a CD80 activa la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) que a su vez activa a la serinatreonina proteín-cinasa (Akt) que fosforila a la molécula mTOR con capacidad para inhibir, a su vez, diversas proteínas proapoptóticas. Estas señales se están investigando debido a su importancia en la proliferación de linfocitos, la producción de citocinas y la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se está estudiando las implicaciones terapéuticas de la molécula AS605240 debido a que interfiere la activación de PI3K²³.

Sobre la transducción de las señales de las citocinas

Los receptores de las citocinas que activan las vías de transducción de señales son unas enzimas denominadas cinasas Janus (JAK) y unos factores de transcripción denominados transductores de señales y activadores de transcripción (STAT). La vía JAK-STAT participa en las respuestas a muchas citocinas. Hay 4 cinasas Janus conocidas (JAK 1-3 y TYK2) y 7 proteínas STAT.

Las enzimas JAK inactivas están unidas de forma no covalente a los dominios citoplasmáticos de los receptores de las citocinas. Cuando 2 moléculas receptoras se aproximan entre sí mediante la unión de la molécula de citocina, las cinasas JAK asociadas a los receptores se activan mediante transfosforilación y fosforilan tirosinas de las porciones citoplasmáticas de los receptores agrupados. Después las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK asociadas a receptor. Los dímeros de STAT migran hacia el núcleo donde se unen a las secuencias de ADN de las regiones promotoras de los genes que responden a las citocinas y activan la transcripción génica.

CP-690,550, un inhibidor de JAK1, 3, mejoró el dolor y las escalas HAQ y SF-36 en pacientes con AR²⁴. Otro estudio mostró una respuesta ACR 20 superior al 70% en las diferentes posologías²⁵. Los efectos secundarios más frecuentes fueron, cefalea, náuseas y elevación de las LDL-colesterol. Ruxolitinib, un inhibidor de las JAK1,3, se está investigando en el tratamiento de psoriasis²⁶.

Por otro lado, las fosfodiesterasas son unas enzimas que hidrolizan la adenosina monofosfato cíclica a adenosina monofosfato. La inhibición de las fosfodiesterasas provoca un aumento del cAMP que se relaciona con una disminución de la producción de TNFalfa y otras interleucinas. Apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo iv, se ha utilizado en un grupo de pacientes con Aps obteniendo una respuesta ACR20 a la duodécima semana de un 43,5%²⁷. Un estudio posterior en pacientes con Aps activa (más de tres articulaciones dolorosas y tumefactas) mostró una mejoría significativa

respecto al grupo placebo en la escala visual analógica y en el cuestionario SF-36²⁸.

Terapias de depleción del linfocito B

En pacientes con Aps se ha encontrado un aumento de linfocitos B cuyo significado en la patogénesis de la enfermedad permanece incierto. Actualmente la utilización de las terapias de depleción del linfocito B no ocupa un lugar privilegiado en el tratamiento de la Aps aunque se han descrito algún caso aislado de eficacia.

Bloqueo del CD20

El anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino, rituximab, se une al antígeno de membrana CD20 localizado en los linfocitos B y pre-B provocando su lisis por citotoxicidad complejo-dependiente y anticuerpo-dependiente. El fármaco, de eficacia sumamente comprobada en pacientes con AR, solo muestra una referencia de uso eficaz en Aps²⁹. Actualmente está en marcha un ensayo clínico dirigido a tratar pacientes con Aps activa.

Bloqueo del CD22

Es un receptor inhibidor de los linfocitos B del que, por el momento, se desconoce su ligando natural. Sin embargo, los ratones nulos para CD22 muestran un gran aumento de la proliferación de los linfocitos B. Epratuzumab, un anticuerpo antiCD22, provoca una disminución de la proliferación de los linfocitos B. Actualmente no hay datos publicados de su empleo para el tratamiento de pacientes con AR.

Bloqueo del estimulador linfocítico B (BLYS)

BLYS es una citocina producida por monocitos y macrófagos que interacciona con los receptores antígeno de maduración de célula B (BMCA), activador transmembrana (TACI) y BR3 de los linfocitos B. Estimula la producción de Bcl-2 (factor antiapoptótico) e incrementa los niveles de NFκB. Belimumab es un anticuerpo humanizado anti-BLYS que inhibe estas funciones. Eficaz en pacientes con lupus³⁰, el ensayo clínico con AR fue suspendido por efectos adversos.

Sobre la remodelación del hueso

En el remodelado óseo se han implicado diversas moléculas que intervienen en el proceso de resorción y formación. El ligando de RANK (RANKL), perteneciente a la superfamilia de ligandos del TNF, es una proteína transmembrana expresada en los linfocitos T activados y en los osteoblastos. Es el factor clave en el proceso de diferenciación de los precursores de los osteoclastos. Los efectos de RANKL están mediados por RANK, un receptor de membrana expresado en las células precursoras de los osteoclastos y en los linfocitos B y T. Denosumab es un anticuerpo monoclonal que presenta alta afinidad por RANKL y por tanto bloquea la osteoclastogénesis. Se ha descrito la presencia de osteoclastos que expresan RANK en la interfaz entre el pannus y el hueso de los pacientes con AR³¹. Por ello, se ha realizado varios estudios con el objetivo de evaluar la prevención del daño estructural con Denosumab. En un estudio multicéntrico, Cohen demostró que el tratamiento con 180 mg de Denosumab redujo la puntuación de erosión medida por resonancia magnética nuclear en un grupo de pacientes con AR (cambio medio: 0,06 vs. 1,75; $p=0,007$)³².

Aunque se ha descrito un incremento en la expresión de RANKL en la sangre y en la sinovial de pacientes con Aps^{33,34}, en la

actualidad no hay reportes que evalúen la eficacia del Denosumab en la progresión del daño radiográfico en los pacientes con Aps.

En los últimos años, se ha demostrado la importancia de las proteínas Wnt en el desarrollo de la diferenciación de los osteoblastos a partir de las células mesenquimales. La activación de la vía Wnt comienza con la unión de las proteínas Wnt a los receptores de membrana (LRP5). La inhibición de esta unión viene regulada por la esclerostina y por la familia de las proteínas Dickkopf (DKK1-3). Estudios en pacientes con AR han sugerido la importancia de la DKK1 en el daño estructural³⁵, por lo que su inhibición podría ser una alternativa terapéutica en la Aps, más si cabe cuando se ha descubierto un aumento significativo en estos pacientes en relación con pacientes con psoriasis³³.

Sobre el cartílago

Las metaloproteasas de matriz (MMPs) son enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular y podrían tener un papel relevante en la destrucción del cartílago articular que se asocia a artritis. Se ha descrito su presencia en la sinovial de pacientes con Aps (especialmente la MMP-3) pudiendo considerarse atractivo su bloqueo de cara a la inhibición de la destrucción articular³⁴.

Sobre la vascularización

En las biopsias de la sinovial de los pacientes con Aps se ha hallado un aumento de VEGF un mediador del incremento de la angiogenesis³⁶. En la actualidad el bloqueo de la neovascularización con anticuerpos anti-VEGF se está utilizando como terapia efectiva en pacientes con tumores sólidos. También se está investigando este bloqueo en ratas con psoriasis³⁷.

Otras dianas terapéuticas

Pioglitazona es un fármaco utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Una de sus acciones es actuar como ligando del receptor de peroxisoma proliferador activado (PPAR-gamma) que juega un papel importante en la diferenciación del adipocito. En modelos animales se ha descrito que PPAR-gamma participa en el control de la angiogénesis y de la inflamación³⁸. Con estos antecedentes se ha publicado algún artículo del tratamiento con Pioglitazona en pacientes con Aps activa. Bongartz et al. trataron 10 pacientes observando después de la décima semana una respuesta ACR20 en la mitad de ellos. La media del número de articulaciones dolorosas decreció de 12 a 4, el número de articulaciones inflamadas disminuyó de 5 a 2 ($p<0,05$). Tres pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia o efectos secundarios³⁹.

El conocimiento de los mecanismos inmunológicos relacionados con la patogenia de la artritis ha tenido sus frutos en el conocimiento del papel clave que juegan diversas citocinas y otras moléculas en la respuesta inflamatoria. El desarrollo biotecnológico ha permitido conseguir fármacos que tienen como diana esas moléculas con unos resultados brillantes en la AR. Hay menos experiencia con estas terapias biológicas en la Aps. Pero hay un futuro esperanzador para estos últimos dadas las numerosas dianas terapéuticas que se están explorando en este momento.

Bibliografía

1. Cassel S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2005;3:6.
2. Glinborg B, Ostergaard M, Glinborg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, et al. Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382-90.

3. Saad Darren M, Watson KD, Symmons D, Noyce P, Hyrich K. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:52–9.
4. Gulfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LT, Petersson IF, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: Observational data during 7 years in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:352–7.
5. Mease P, Genovese M, Glastein G, Kivitz A, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:939–48.
6. Gottlieb AB, Kang S, Linden KG, Leibold M, Menter A, Abdulghani AA, et al. Evaluation of safety and clinical activity of multiple doses of the anti-CD80 monoclonal antibody, galiximab, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Clin Immunol.* 2004 Apr;111:28–37.
7. Mease P, Reich K. Alefacept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: Open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:402–11.
8. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:57–66.
9. Utset TO, Auger JA, Peace D, Zivin RA, Xu D, Jolliffe L, et al. Modified anti-CD3 therapy in psoriatic arthritis: a phase I/II clinical trial. *J Rheumatol.* 2002;29:1907–13.
10. Daoussis D, Antonopoulos I, Andonopoulos AP, Lioussis SN. Increased expression of CD154 (CD40L) on stimulated T-cells from patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:227–31.
11. Lee H, Yoo IS, Kim J, Kang SW. The role of Th17 in psoriatic arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:243.
12. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–40.
13. Baeten D, Sieper J, Emery P, Braun J, Van der Heijde D, McInnes I, et al. The anti-IL17 monoclonal antibody secukinumab showed good safety and efficacy in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:127.
14. Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, Lehmann C, Haase I, Perniok A, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol.* 2010;29:1169–73.
15. Immonen K, Kauppi M, Hakala M. Experiences on the use of biological drugs in psoriatic arthritis-associated amyloidosis. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:236–8.
16. McInnes IB. Cytokine targeting in psoriasis and arthritis psoriatic: beyond TNF alpha. *Ernst Shering Res Found Workshop.* 2006;56:29–44.
17. McInnes IB, Gracie JA. Interleukine-15: a new cytokine target for the treatment of inflammatory disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:392–7.
18. Borghi A, Fogli E, Stignani M, Melchiorri L, Altieri E, Baricordi O, et al. Soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in plasma of psoriatic patients: preliminary study on a possible correlation between generalized immune status, treatments and disease. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:551–9.
19. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3309–18.
20. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, DiCarlo J, White ML, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2011;63:337–45.
21. Vanhoutte F, Beetens J, Gheyle L. Safety and pharmacokinetic profile in healthy volunteers of GLP0259, a small molecule MAPKAPK5 inhibitor currently in a phase II RA study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:602S.
22. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010;20:478–85.
23. Camps M, Rückle T, Ji H, Ardisson V, Rintelen F, Shaw J, et al. Blockade of PI3Kγ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2005;11:936–43.
24. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:413–6.
25. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1895–905.
26. Mesa RA. Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis. *Drugs.* 2010;13:394–403.
27. Cohen SB, Dore RK, Lane NE. Apremilast is active in the treatment of psoriatic arthritis (PsA). *Arthritis Rheum.* 2009;60:S471.
28. Strand V, Vessey A, Hu A. Improved health-related quality of life with apremilast treatment in psoriatic arthritis: Result from a phase 2 randomized controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:S 249.
29. Cohen JD. Successful treatment of psoriatic arthritis with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1647.
30. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 26;377:721–31.
31. Petit AR, Walsh NC, Manning C. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1068–75.
32. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1299–309.
33. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-α- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821, 831.
34. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD. *Rheumatology.* 2010;49:1399–405.
35. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodelling. *Nature Med.* 2007;13:156–63.
36. Fink AM, Cauza E, Hassfeld W, Dunky A, Bayer PM, Jurecka W, et al. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:305–8.
37. Man XY, Yang XH, Cai SQ, Bu ZY, Zheng M. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *J Cell Mol Med.* 2008;12:649–60.
38. Klotz L, Burgdorf S, Dani I, Saijo K, Flossdorf J, Hucke S, et al. The nuclear receptor PPAR gamma selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity. *J Exp Med.* 2009;206:2079–89.
39. Bogartz M, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARγ ligand pioglitazone: an open label pilot study. *Rheumatology.* 2005;44:126–9.