

## Nuevas dianas terapéuticas en artritis reumatoide

José Luis Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

### Introducción

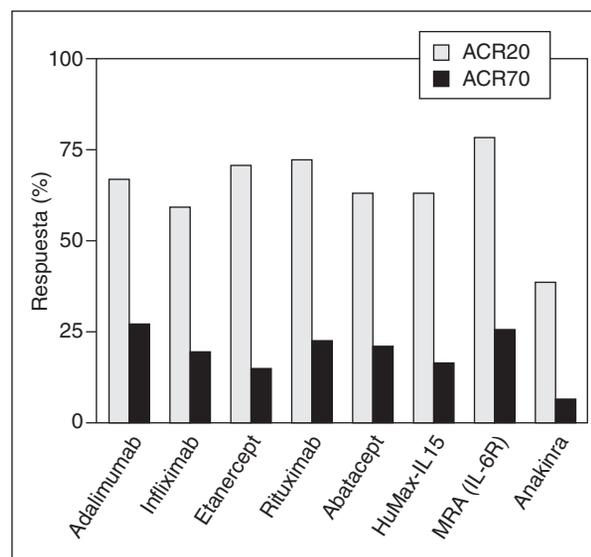
La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes e invalidantes. En nuestro país, afecta al 0,5% de la población adulta y genera un coste sociosanitario muy elevado. Los objetivos terapéuticos actuales para esta enfermedad se basan en aliviar sus síntomas, fundamentalmente el dolor, frenar la inflamación crónica de la sinovial y prevenir la destrucción del hueso y el cartílago articulares. En cambio, no se considera que la curación definitiva de la enfermedad y la reparación de las lesiones osteocartilaginosas sean un objetivo alcanzable a corto plazo.

El desarrollo de la biología celular y molecular de las últimas décadas ha permitido avanzar en el conocimiento de las bases biológicas de la AR y ha supuesto un cambio radical en el desarrollo de nuevas terapias. Independientemente de su eficacia, el exitoso desarrollo de terapias específicamente “dirigidas” hacia los factores celulares o moleculares implicados en la patogenia de la AR ha supuesto un cambio conceptual y un extraordinario estímulo en todos los ámbitos relacionados con la investigación de esta enfermedad y su tratamiento. A pesar de este avance, las terapias de que disponemos actualmente tienen una eficacia parcial y un elevado coste y no están exentas de graves efectos colaterales, por lo que, en conjunto, no se puede considerar satisfactorio el tratamiento de la AR y la identificación de nuevas dianas o un mejor aprovechamiento terapéutico de las conocidas siguen siendo necesarios.

Generalmente, en el estudio de la patología celular o molecular de esta enfermedad, y en menor medida en la genética, suele estar el origen del interés por una determinada diana, y los modelos animales son el campo de confirmación y desarrollo inicial de las intervenciones dirigidas. Así, hay gran profusión de hipótesis fisiopatológicas obtenidas de este tipo de estudios, cuyos auto-

res suelen concluir señalando al factor estudiado como diana a abatir en la AR. Esta abundancia de dianas se enfrenta al largo y difícil tramo final del desarrollo farmacológico clínico, y existen numerosas razones que explican la abundancia de dianas y la escasez de fármacos reales. De forma muy general, la enorme distancia entre los modelos animales y la enfermedad humana, la incertidumbre sobre la seguridad de las intervenciones dirigidas a dianas con funciones nunca específicas ni exclusivas del medio reumatoide y las limitaciones de los agentes desarrollados en modular de forma farmacológicamente eficaz sus dianas son obstáculos frecuentemente difíciles de resolver en este camino.

Todas las terapias dirigidas ya ensayadas comparten 2 interesantes aunque desafortunados fenómenos: en primer lugar, un efecto “techo”, tanto en la proporción de pacientes con alguna respuesta como en el grado de respuesta en los respondedores (fig. 1); y en segundo lugar, que la respuesta es transitoria, y el proceso clínico-patológico rea-



**Figura 1.** Magnitud de la respuesta (ACR) de diferentes terapias dirigidas a diferentes factores implicados en la patogenia de la artritis reumatoide en ensayos clínicos controlados<sup>1-6</sup>. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), del receptor CD28 (abatacept) y las interleucinas (IL) -1 (anakinra), -6 y 15<sup>7-8</sup>.

Correspondencia: Dr. J.L. Pablos Álvarez.  
Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: jlpablos@h12o.es

parece al interrumpir la terapia<sup>1-8</sup>. Las razones de este relativo fracaso de terapias dirigidas a dianas celulares o moleculares diferentes son desconocidas y deben hacernos replantear los esquemas patogénicos actuales, si no queremos renunciar a "curar" esta enfermedad en el futuro.

## Etiopatogenia de la artritis reumatoide

La etiología de la AR no es completamente conocida, y esto parece un claro obstáculo en la búsqueda de terapias curativas. El modelo se ajusta al de las enfermedades poligénicas, donde una compleja combinación de variantes alélicas de múltiples genes determinan la susceptibilidad y las características fenotípicas de la enfermedad. Mucho menos evidentes son las posibles influencias ambientales, aunque su exhaustiva e infructuosa búsqueda revela como improbable que haya agentes o factores específicos de la enfermedad, y es más probable que múltiples factores ambientales inespecíficos, por tanto poco modificables, puedan tener alguna influencia en el desarrollo de la AR.

Identificar los factores genéticos de susceptibilidad o protección o los modificadores de la gravedad de la enfermedad es una de las fuentes para determinar dianas terapéuticas. Un claro ejemplo son los polimorfismos en genes de las citocinas (interleucina [IL] 1 o factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$ ]) o quimiocinas (CCR5, SDF-1) entre otros<sup>9-13</sup>. Uno de los hallazgos procedentes de la genética que más interés han despertado en el pasado año es la contundente relación de la AR, confirmada por numerosos grupos independientes, con variantes genéticas relacionadas con una hiperfunción de la PTPN22, una tirosinfosfatasa paradójicamente inhibidora de la activación de células T<sup>14,15</sup>. Es fácil entender que esta observación convierte a sus inhibidores enzimáticos en potenciales agentes terapéuticos.

La patología celular de la AR consiste en la formación de una masa de tejido sinovial infiltrado por células T, B, dendríticas y macrófagos, frecuentemente organizadas como estructurasseudolinfoides inmunocompetentes, y en una hiperplasiaseudotumoral de células fibroblásticas (sinoviocitos) capaces de invadir y degradar el cartílago y el hueso adyacentes<sup>16</sup>. Este proceso genera un medio crónicamente hipóxico, acompañado de una respuesta de neangiogénesis muy activa, y los cambios en el lecho vascular son un factor necesario para el reclutamiento celular<sup>17</sup>. La importancia relativa de algunos elementos celulares y de los diferentes factores moleculares implicados en este complejo proceso determinan el éxito de las posibles intervenciones.

Aunque todos los elementos de la respuesta inmunitaria innata y adquirida están presentes en la sinovial reumatoide, las aproximaciones inmunológicas al tratamiento, orientadas a identificar y bloquear antígenos-respuestas T/B específicas siguen aún lejos de la clínica.

Algunas razones son la incertidumbre acerca de los antígenos específicos y su relevancia en la enfermedad, particularmente en fases de AR establecida o avanzada, y la complejidad de las intervenciones inductoras de tolerancia<sup>18</sup>.

## Dianas celulares

Desde el punto de vista de la terapia dirigida a la depleción celular, la primera diana ensayada fue la célula T, aunque hasta ahora la depleción global de células CD4 o su bloqueo no han demostrado ser claramente eficaces, en parte por limitaciones derivadas de sus efectos colaterales<sup>18</sup>. Las terapias inmunosupresoras clásicas basan su eficacia en la anulación funcional de las respuestas T, esenciales en el rechazo de órganos. Sin embargo, y aunque algunos de los fármacos más específicos de las células T como la ciclosporina o el tacrolimus tienen un efecto terapéutico en la AR, su eficacia no es particularmente destacable comparada con la de otras terapias. Una nueva estrategia relacionada que se ha mostrado clínicamente eficaz es el bloqueo del receptor coestimulador CD28 mediante una proteína de fusión CTLA4 (abatacept), lo que ha reactivado el interés por la célula T como diana celular, aunque es posible que las funciones del CD28 excedan las de las células T e impliquen otros tipos celulares, como las células de estirpe fibroblástica, células B o células cebadas<sup>7,19,20</sup>.

La depleción de células B con el anticuerpo anti-CD20 (rituximab) también ha demostrado un éxito terapéutico notable, con un perfil de seguridad favorable, lo que ha hecho que se replantee la participación de las células B hacia posiciones más relevantes en la patogenia de la AR<sup>5</sup>. De hecho, algunas observaciones clínicas y experimentales indican que la función de las células B es jerárquicamente superior a la de las células T en la patogenia de la AR o el lupus eritematoso sistémico, dentro de la compleja relación bidireccional de estos dos componentes celulares<sup>21,22</sup>.

Del resto de las dianas celulares en la AR, tal vez la más atractiva sea el sinoviocito, o fibroblasto sinovial. Las múltiples funciones proinflamatorias (como la síntesis de citocinas y quimiocinas o sus efectos celulares directos en los linfocitos) y destructivas (invasividad local, síntesis de proteasas, factores proangiogénicos y diferenciadores de osteoclastos) de esta célula, junto a su expansiónseudotumoral en la sinovial reumatoide, la convierten en una clara diana celular, aunque actualmente difícil de alcanzar. Esta célula carece de marcadores específicos (comparte los de su estirpe estromal o mesenquimal), y esto dificulta las intervenciones orientadas a su depleción directa. La identificación de factores implicados en su supervivencia, activación y expansión como potenciales dianas de intervención es un objetivo más realista<sup>23</sup>.

## Procesos tisulares relevantes en la patogenia de la artritis reumatoide

Existe una serie de procesos tisulares complejos de probada contribución a la patogenia de esta enfermedad, de forma que los factores que los regulan son claros elementos de intervención. Entre ellos, un claro objetivo es los factores implicados en el reclutamiento y la organización de las células que infiltran la sinovial, linfoides, mieloides y probablemente mesenquimales. La activación del endotelio y los elementos que participan en este proceso: selectinas, quimiocinas e integrinas, es un perseguido campo de intervención<sup>24-27</sup>. La multiplicidad de estas familias, su redundancia funcional y sus variadas funciones en múltiples procesos normales y patológicos son dificultades que salvar. Algunas terapias dirigidas hacia este grupo de factores están en ensayo y van llegando a la clínica, aunque aún no decididamente a la AR (tabla 1).

Un grupo numeroso de estos factores es el de las quimiocinas, cuyo estudio y el desarrollo farmacológico de sus inhibidores han tenido un enorme impulso por sus implicaciones en amplias áreas de la medicina como el sida o el cáncer<sup>26</sup>. La AR comparte para este proceso la utilización tanto de factores implicados en el tráfico celular fisiológico linfóide o hematopoyético (SDF-1, BCA, SLC, etc.) como de factores inducibles durante la respuesta inflamatoria (MCP-1, MIP-1 $\beta$ , RANTES, etc.) y, por tanto, es necesario conocer la importancia relativa de estos factores en la enfermedad humana antes de apuntar a dianas concretas<sup>28</sup>. Algunos de estos factores, como SDF-1 (CXCL12), ejercen funciones patogénicas más amplias que la selección celular y participan en fenómenos de activación y supervivencia celular, la angiogénesis y el proceso destructivo osteocartilaginoso, y esta multifuncionalidad es un factor positivo en su utilización como posible diana<sup>13,29</sup>. Es esperable que los inhibidores de este sistema que ya han

alcanzado el uso clínico en la movilización para el trasplante medular sean ensayados en la AR<sup>30</sup>.

Otra serie de procesos más distales en la patogenia reumatoide, pero con claras implicaciones como diana, son la angiogénesis y los efectores de la destrucción osteocartilaginoso, ya que de ellos dependen en buena parte el deterioro tisular irreversible y la discapacidad funcional causada por esta enfermedad. Algunos factores que emergen de este campo son los relacionados con la angiogénesis: factores de crecimiento y receptores, cinasas asociadas, moléculas de adhesión, etc. Éste es un campo de acción muy activo en cáncer y algunos inhibidores están en fase de ensayo o han sido aprobados para este uso, como el antagonista del VEGF bevacizumab (Avastin)<sup>31</sup>. El VEGF también contribuye directamente al reclutamiento celular, pero su acción no ha sido evaluada aún en las enfermedades inflamatorias crónicas.

Los inhibidores de las metaloproteasas también son una terapia atractiva en la AR y el cáncer, pero hasta ahora ninguno ha conseguido un perfil de seguridad y eficacia favorable en ninguno de los dos frentes, a pesar de los numerosos intentos realizados. Un factor fundamental en la erosión ósea es el sistema RANK, y su inhibidor natural, la osteoprotegerina (en forma de proteína de fusión Fc-OPG), o un anticuerpo anti-RANK-L (AMG162) son potenciales terapias dirigidas únicamente a este proceso<sup>32</sup>. Aunque esta serie de factores desempeña funciones más distales y es posible que sólo alcancen efecto terapéutico combinados con otros agentes, su interés en áreas como la artrosis y la osteoporosis son un estímulo para su desarrollo.

## Señalización intracelular: proteincinasas

De todos los factores que participan en la fisiología celular —y por tanto en los cambios celulares que ocurren en la enfermedad, de los que dependen todos los procesos citados: respuesta inmunitaria, crecimiento y diferenciación celular, angiogénesis, osteoclastogénesis, etc.—, tal vez los más dinámicos y atractivos son aquellos con actividades enzimáticas de fosforilación y desfosforilación de proteínas (cinasas y fosfatasas). Estos cambios explican la transmisión de señales mediante cadenas intracelulares de proteínas desde el estímulo hasta los cambios funcionales, y generalmente implican cambios finales en la expresión génica. La mutación o la actividad excesiva de determinadas cinasas explican los cambios celulares tan profundos como la transformación neoplásica, y éste es un campo de desarrollo de sus inhibidores muy activo<sup>33</sup>.

Algunas de estas cascadas intracelulares están estrechamente implicadas en los procesos inflamatorios, como los sistemas de MAPK, NF- $\kappa$ B y Jak/STAT, u otras más recientemente involucradas como los sistemas Akt

**TABLA 1. Inhibidores de diferentes moléculas implicadas en la adhesión y la migración leucocitaria que han alcanzado fases de desarrollo clínico humano con algún resultado positivo**

Fármaco	Diana	Ensayos
R411	Integrina $\alpha_4\beta_1/\alpha_4\beta_7$	Asma
Efalizumab	Integrina $\alpha_L\beta_2$	Psoriasis
Natalizumab	Integrina $\alpha_4$	EII <sup>a</sup> , EM <sup>b</sup>
MLN02	Integrina $\alpha_4\beta_7$	Asma
TBC1269	Selectinas	Asma, psoriasis
CP-481715	CCR1	AR
AMD3100	CXCR4	Trasplante <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Enfermedad inflamatoria intestinal. <sup>b</sup>Esclerosis múltiple. <sup>c</sup>Mobilización de progenitores hematopoyéticos para su trasplante.

y PI3K $\gamma$ <sup>34,35</sup>. La inhibición de las cinasas intracelulares con pequeñas moléculas se enfrenta a obstáculos de especificidad, seguridad y efectos colaterales, derivados de la naturaleza química de estos inhibidores, de la enorme multiplicidad de familias y miembros de estas proteínas y de sus vastas implicaciones en fisiología, que se debe superar antes de su aplicación terapéutica. Como ejemplo se pueden citar los inhibidores de la p38 $\alpha$ , una molécula de la familia MAPK implicada en la producción de citocinas y en sus respuestas celulares, actualmente en fases de desarrollo clínico I-II en la AR.

## Bibliografía

- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354:1932-9.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9.
- Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2686-92.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-8.
- Mulcahy B, Waldron-Lynch F, McDermott MF, Adams C, Amos CI, Zhu DK, et al. Genetic variability in the tumor necrosis factor-lymphotoxin region influences susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 1996;59:676-83.
- Carreira PE, Gonzalez-Crespo MR, Ciruelo E, Pablos JL, Santiago B, Gomez-Camara A, et al. Polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist gene: a factor in susceptibility to rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3015-9.
- Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulié P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1093-100.
- Gomez-Reino JJ, Pablos JL, Carreira PE, Santiago B, Serrano L, Vicario JL, et al. Association of rheumatoid arthritis with a functional chemokine receptor, CCR5. *Arthritis Rheum.* 1999;42:989-92.
- Joven B, Gonzalez N, Aguilar F, Santiago B, Galindo M, Alcami J, et al. Association between stromal cell-derived factor 1 chemokine gene variant and radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:354-6.
- Gregersen PK, Batliwalla F. PTPN22 and rheumatoid arthritis: gratifying replication. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1952-5.
- Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orru V, Zavattari P, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet.* 2005;37:1317-9.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423:356-61.
- Distler JH, Wenger RH, Gassmann M, Kurowska M, Hirth A, Gay S, et al. Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:10-23.
- Albani S, Prakken B. T cell epitope-specific immune therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2006;54:19-25.
- Tashiro M, Kawakami Y, Abe R, Han W, Hata D, Sugie K, et al. Increased secretion of TNF-alpha by costimulation of mast cells via CD28 and Fc epsilon RI. *J Immunol.* 1997;158:2382-9.
- Gray Parkin K, Stephan RP, Apilado RG, Lill-Elghanian DA, Lee KP, Saha B, et al. Expression of CD28 by bone marrow stromal cells and its involvement in B lymphopoiesis. *J Immunol.* 2002;169:2292-302.
- Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigiakis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:501-13.
- Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol.* 2001;167:4710-8.
- Baier A, Meineckel I, Gay S, Pap T. Apoptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:274-9.
- Yonekawa K, Harlan JM. Targeting leukocyte integrins in human diseases. *J Leukoc Biol.* 2005;77:129-40.
- Ulbrich H, Eriksson EE, Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24:640-7.
- Ribeiro S, Horuk R. The clinical potential of chemokine receptor antagonists. *Pharmacol Ther.* 2005;107:44-58.
- Haringman JJ, Kraan MC, Smeets TJM, Zwinderman KH, Tak PP. Chemokine blockade and chronic inflammatory diseases: proof of concept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:715-21.
- Koch AE. Chemokines and their receptors in rheumatoid arthritis: future targets? *Arthritis Rheum.* 2005;52:710-21.
- Pablos JL, Santiago B, Galindo M, Torres C, Brehmer MT, Blanco FJ, et al. Synovocyte-derived CXCL12 is displayed on endothelium and induces angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2003;170:2147-52.
- Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood.* 2005;106:1867-74.
- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature.* 2005;438:967-74.
- Tanaka S, Nakamura K, Takahashi 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.
- Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science.* 2002;298:1912-34.
- Hammaker D, Sweeney S, Firestein GS. Signal transduction networks in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii86-9.
- Camps M, Ruckle T, Ji H, Ardisson V, Rintelen F, Shaw J, et al. Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2005;11:936-43.