



Revisión

Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 2/2)

Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva, Alina L. Boteanu, Ana Lois Iglesias y Antonio C. Zea Mendoza*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de diciembre de 2011

Aceptado el 4 de enero de 2012

On-line el 6 de abril de 2012

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Patogenia

Tratamiento

Terapias biológicas

R E S U M E N

Glucocorticoides, aspirina, antipalúdicos e inmunosupresores convencionales constituyen la base del tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Hasta recientemente, los 3 primeros eran los únicos agentes aprobados para su tratamiento. El mejor conocimiento de la fisiopatología del sistema inmunitario ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. De hecho, belimumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor de BlyS, se ha convertido hace pocos meses en el primer fármaco aprobado para el tratamiento del LES desde 1957, lo que subraya las dificultades de todo tipo, incluyendo las económicas y organizativas, inherentes a los ensayos clínicos sobre esta enfermedad. Otras muchas moléculas se encuentran en distintas fases de desarrollo y en poco tiempo dispondremos de resultados concretos. En esta revisión repasamos el mecanismo de acción y los datos clínicos más relevantes de estas moléculas.

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

New targets in systemic lupus (part 2/2)

A B S T R A C T

Glucocorticoids, aspirin, conventional antimalarials and immunosuppressants are the mainstay of treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Until recently, the first three were the only agents approved for treatment. A better understanding of the pathophysiology of the immune system has identified new therapeutic targets. In fact, belimumab, a human monoclonal antibody to BlyS inhibitor has become, in recent months, the first drug approved for the treatment of SLE since 1957, underscoring difficulties of all kinds, including economic and organizational ones inherent to clinical trials on this disease. Many other molecules are in various stages of development and soon will have concrete results. In this review, we examined the mechanism of action and most relevant clinical data for these molecules.

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

Inhibición de factores de supervivencia B

La segunda vía para producir una depleción de linfocitos B es la inhibición de los factores de diferenciación y supervivencia de estas células, APRIL y BlyS, también conocido como BAFF (*B cell activating factor*), 2 citocinas de la superfamilia del TNF. BlyS puede unirse a 3 receptores distintos sobre la superficie del linfocito B (LB), que son el receptor de BlyS (BlySr o BR3), TACI (*transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor*) y BCMA (*B cell maturation antigen*); por su parte APRIL puede unirse solo a 2 de ellos: TACI y BCMA. Tanto BlyS como APRIL promueven diferenciación B y supervivencia, de manera que su inhibición conduce a una depleción B, fundamentalmente por apoptosis, y a una disminución de la tasa

de anticuerpos¹. Se han desarrollado 3 inhibidores específicos de BlyS (belimumab, AMG-623 y briobacept) y una proteína de fusión, atacicept, que inhibe tanto a BlyS como a APRIL¹.

Belimumab (Benlysta®, LymphoStat-B®). Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la actividad biológica de BlyS (BAFF). Aunque su mecanismo de acción no es totalmente entendido, parece que inhibe la estimulación del LB y restablece el potencial de los LB autorreactivos para sufrir apoptosis. Se logra así una reducción del número de LB circulantes, pero menos profunda y prolongada que la que producen los anti-CD20.

El desarrollo clínico del belimumab ha pasado por 2 estadios: inicialmente un ensayo fase II llevado a cabo en 449 pacientes con LES no renal y no neurológico, incluyendo un 28% de pacientes AAN negativo, no encontró diferencias en la variación del SLEDAI ni en el número de brotes en comparación con el grupo placebo²; sin embargo, un segundo análisis *post hoc* (literalmente: después de hecho), en el que se excluyó a los pacientes AAN negativos y se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: azea.hrc@salud.madrid.org (A.C. Zea Mendoza).

utilizó un nuevo índice de respuesta, el SRI (SLE response index) —definido por mejoría ≥ 4 puntos en el SLEDAI, no nuevo BILAG 1A/2B y no empeoramiento de la valoración global por el médico— permitió establecer que los pacientes con LES AAN positivos tratados con belimumab añadido a la terapia estándar durante 5 años tenían una mejoría sostenida de la actividad del LES, menor frecuencia de brotes (incluidos los graves), disminución de los niveles de autoanticuerpos y todo ello sin aumento de los eventos adversos. Esos nuevos resultados sustentaron el desarrollo de dos ambiciosos ensayos fase III, con valoración a las 52 semanas en 865 pacientes (BLISS-52) y a las 76 semanas en 826 pacientes (BLISS-76), encontrándose una mejoría de la actividad clínica, aunque no muy superior, respecto del placebo (57% vs. 43%), pero sí un llamativo cambio en los parámetros inmunológicos con normalización de la hipergammaglobulinemia y reducción significativa de los títulos de autoanticuerpos. Esto condujo finalmente a su aprobación por la FDA en marzo de 2011 como tratamiento para el LES en combinación con el tratamiento estándar, convirtiéndose así en el primer fármaco aprobado para el tratamiento de esta enfermedad desde 1957³.

Briobacept (BR3-Fc). Se trata de una glucoproteína recombinante con 2 moléculas del receptor de BlyS (BR3) unidas al dominio Fc de una IgG1 humana. BR3-Fc se une a BlyS (BAFF) pero no a APRIL. Estudios experimentales en monos demostraron un efecto de BR3-Fc en las subpoblaciones B: la subpoblación CD21^{high}, homóloga a las células B humanas de la zona marginal y a las células B naïve, resultó más deplecionada que las células B memoria. Se ha realizado un ensayo en LES humano cuyos resultados no han sido aún publicados.

Atacicept (TACI-Ig). TACI-IgG es una proteína de fusión recombinante que simula al receptor soluble TACI y bloquea la actividad tanto de BlyS como de APRIL. Los modelos preclínicos demostraron que atacicept produce una profunda depleción de células plasmáticas, por lo que se desarrollaron ensayos clínicos fase I con resultados que parecen ser concordantes con lo esperado por su mecanismo de acción, además de tener una aplicación cómoda subcutánea semanal⁴. Un ensayo clínico fase II en combinación con mofetilo para el tratamiento de la NL fue suspendido debido al incremento del número de infecciones. Sin embargo, actualmente está en marcha un ensayo fase III en LES no renal (APRIL-SLE).

AMG 623 (blisimimod). Es un *peptibody* (híbrido compuesto por un pequeño péptido y un anticuerpo) que actúa como señuelo de BlyS, uniéndose a este e impidiendo la interacción con su receptor en las células B, sobre el que hay un ensayo fase II en marcha.

Inhibidores de la coestimulación de células T

La producción de autoanticuerpos por las células B exige la activación y la colaboración de los linfocitos T (LT) y esa activación requiere al menos 2 señales originadas en las células presentadoras de antígenos (APC). La llamada «primera señal» tiene lugar a través del reconocimiento del antígeno por parte del receptor de la célula T (TCR), cuando le es presentado a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de las APC. Siguiendo a esta señal, el LT expresa en su superficie la molécula CD28, la cual a su vez interactúa con sus ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), presentes en la superficie de la APC, siendo esta «segunda señal» CD28/B7, la que completa la activación T. Siguiendo a esta segunda señal, el LT prolifera, se diferencia, produce citocinas y expresa en su superficie nuevas moléculas coestimuladoras, las cuales, interactuando con sus correspondientes ligandos en las APC, dan lugar a una sucesión de señales inhibitorias y estimuladoras cuya finalidad es controlar las acciones efectoras del LT. Sin embargo, la interacción CD28/B7 no solo envía señales coestimuladoras a los LT, sino que la propia APC también recibe una «información de retorno»

a la que, como ocurría en los LT, responde con la expresión de sucesivos ligandos inducibles en su superficie y con la síntesis de citocinas, entre otras IL-6, citocina de conocido perfil «inflamatorio» directo o indirecto a través de la diferenciación de linfocitos T naïve a Th17. De manera que la inhibición de las moléculas de coestimulación tiene consecuencias múltiples sobre la inmunidad y ello hace que estén bajo un intenso programa de investigación como dianas terapéuticas. Entre los pares receptor/ligando coestimuladores los hay con acción agonista facilitadora de la activación, como el mencionado CD28/B7 o los constituidos por CD40/CD40L, ICOS/ICOS-L, OX40/OX40L y 4-1BB/4-1BBL, y los hay con efecto inhibitorio, como el que forman CTLA-4 (antígeno de linfocitos T citotóxicos 4), también llamado CD152, con B7-1 y B7-2, que inhiben o atenúan el proceso autoinmunitario⁵.

Bloqueo CD28-B7-1/B7-2

Tras la primera señal se induce la expresión sobre el LT de CD28, que interaccionará con sus ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), presentes en la APC; la señalización intracelular que sigue tiene un efecto agonista que conduce a la activación de los factores de transcripción que culminarán en la producción de IL-2 y en la proliferación de los LT.

Anti-CD28 (TGN1412). La estrategia inicial para bloquear la coestimulación vía CD28 consistió en la administración de un anticuerpo monoclonal anti-CD28, con la intención de inhibir la unión a sus ligandos naturales de la familia B7; sin embargo, la unión anti-CD28/CD28 tuvo un potente efecto agonista sobre los LT, con producción masiva de citocinas que dio lugar a un cuadro sistémico grave con fallo multiorgánico conocido como «tormenta de citocinas» y que llevó a la suspensión de este fármaco⁶.

CTLA4-IgG (abatacept, Orencia®). Más conocido por su utilización en la AR, es una proteína de fusión formada por un dominio extracelular de CTLA-4 unido al fragmento Fc de la IgG1 humana. Abatacept se une a B7-1 (CD80) y a B7-2 (CD86), por los que muestra mayor afinidad que por CD28 y actúa como un inhibidor competitivo de la interacción CD28/B7, impidiendo la coestimulación de la célula T a través de CD28 y, por tanto, la señalización que conduciría a la proliferación T y a la producción de citocinas; la consecuencia es que la célula T queda en estado de anergia o sufre apoptosis. El único estudio fase II de abatacept en el LES no alcanzó los objetivos propuestos, que eran la disminución del número de brotes, el tiempo hasta la aparición de un brote y el número de brotes durante el período de corticoterapia; además, los efectos adversos fueron más frecuentes en el brazo activo que en el placebo⁷. Sin embargo, de nuevo un análisis *post hoc*, en el que la definición de brote se cambió de un nuevo BILAG A o B a solo un nuevo BILAG A, consiguió que el número de brotes disminuyera significativamente respecto del grupo placebo. Ello animó a los promotores a plantear un nuevo ensayo, en esta ocasión sobre NL, que está ya en marcha.

Belatacept (LEA29Y). Molécula que tiene el mismo fundamento que abatacept, del que puede considerarse una modificación; ofrece la ventaja de tener una afinidad por sus ligandos B7-1 y B7-2 mucho mayor. Se ha ensayado en la AR pero no en el LES

Bloqueo CD40/CD40L

La interacción de CD40, molécula expresada en linfocitos B, células dendríticas y otras APC, con su ligando CD40L (CD154, gp39), expresado en las células T CD4 y T CD8 activadas y en las NK entre otras, es esencial para que se genere la respuesta B dependiente de células T. Este par coestimulador transmite señales tanto a la célula T como a la APC para que expresen moléculas B7 y, por tanto, conduce a la proliferación T. En consecuencia, la interrupción de la coestimulación CD40/CD40L es una estrategia

terapéutica, que se ha intentado con 3 monoclonales anti-CD40L: ruplizumab, toralizumab y ABI 793.

Ruplizumab (BG9588). Utilizado en un pequeño ensayo en 28 pacientes con NL tipo IV, hubo de interrumpirse por una alta incidencia de eventos tromboembólicos como infarto de miocardio, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares, incluyendo algún caso fatal. El análisis de los resultados en el momento de la interrupción mostró una reducción de la hematuria y de la tasa de anti-DNA y un aumento de C_3 ⁸.

Toralizumab (IDEC-131, E6040, anti-gp39). En un ensayo controlado de toralizumab frente a placebo en pacientes con LES leve o moderado no se encontraron eventos tromboembólicos, pero tampoco eficacia clínica⁹. El desarrollo del fármaco fue abandonado después de que en otro ensayo sobre enfermedad de Crohn un paciente sufriera un evento tromboembólico.

ABI 793. De nuevo los eventos cardiovasculares dieron al traste con este anticuerpo monoclonal completamente humanizado, sugiriendo que las complicaciones tromboembólicas son un efecto de clase de los anticuerpos anti-CD40L.

Bloqueo OX40/OX40L e ICOS/ICOS-L

OX40 se expresa en las células T y OX40L en las células dendríticas, células B y macrófagos. La interacción del par OX40/OX40L estimula la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de las APC. Actualmente, existe un ensayo fase II con un anticuerpo anti-OX40L en pacientes con asma, pero no se ha ensayado en el LES.

Por su parte, la interacción de ICOS, molécula expresada en los LT, con ICOS-L (CD275), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B, desemboca en la síntesis de IL-4 e IL-10. El bloqueo ICOS/ICOS-L se está ensayando en la actualidad con un anticuerpo anti-ICOS-L (AMG 557) en un ensayo fase I con pacientes lúpicos.

Moléculas de adhesión

La unión entre el TCR y la APC es altamente específica pero de baja afinidad y la estabilización de esta unión se lleva a cabo mediante las moléculas de adhesión celular (MAC), las cuales también se han considerado dianas terapéuticas para las enfermedades autoinmunitarias, aunque ninguna de ellas se ha probado en el LES.

Efalizumab (Raptiva®). Efalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-LFA1 que inhibe la interacción ICAM1/LFA1. Puesto que LFA1 media la unión de los leucocitos al endotelio y su subsecuente migración a los tejidos, del tratamiento con anti-LFA1 cabría esperar la reducción de los acúmulos de células inflamatorias en los tejidos lesionados. Efalizumab llegó a ser aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas; sin embargo, la EMEA suspendió su comercialización en Europa por provocar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Alefacept (Amevive®). Se trata de una molécula de fusión LFA3-IgG que se utiliza para el tratamiento de la psoriasis. Alefacept interfiere la activación T al impedir la interacción entre CD2, sobre las células T, y LFA-3 (CD58), sobre las APC, unión que aporta la estabilidad necesaria para que la célula T y la APC interactúen.

Natalizumab (anti- α 4-integrina, Tysabri®). Inhibe la interacción entre la integrina y VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule 1*). Aprobado para el tratamiento de la EM y de la enfermedad de Crohn, aunque bajo ciertas restricciones por pesar sobre él la sospecha de poder provocar también leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, no exclusiva de este grupo pero sí relativamente frecuente en él, eleva la sospecha de que estos fármacos disminuyen la

vigilancia inmunitaria sobre el virus JC y facilitan la expansión de una infección latente preexistente.

Linfocitos T

Los LT tienen un papel protagonista en el desarrollo de la tolerancia y en la autoinmunidad. En el LES se han descrito diversas anomalías en la señalización intracelular de estas células, entre otras, un cambio en el complejo formado por el TCR y su molécula asociada CD3 (*TCR complex*), que condiciona un aumento de los eventos iniciales de la señalización, que conducen a una transducción exagerada y, en consecuencia, a una anormal expresión de citocinas. Ello justifica la elevada capacidad de las células T para estimular a los LB a producir autoanticuerpos y puede explicar la supervivencia de LT autorreactivos a través de una reducida tasa de muerte celular, conduciendo todo ello a la pérdida de tolerancia que caracteriza al LES¹⁰. Estas y otras varias razones han hecho que el LT sea considerado como una diana de interés en las enfermedades autoinmunitarias¹¹. Sin embargo, nos encontramos ante una célula de difícil abordaje, tanto por las múltiples subpoblaciones que la integran como por las complejas interacciones que establecen entre sí y con otros elementos del sistema inmunitario. Las diversas estrategias utilizadas frente al LT persiguen alcanzar un estado de tolerancia específica mediante terapias deplecionantes, bloqueo de las moléculas de coestimulación, que ya han sido comentadas, o actuando sobre los LT reguladores.

Depleción T

Se han desarrollado varios agentes biológicos para obtener una depleción de LT, todos ellos estudiados en la AR, donde no obtuvieron resultados satisfactorios por lo que, aunque hipotéticamente podrían ser de utilidad en el LES, no han llegado a ensayarse en esta enfermedad.

Anti-CD52 (CAMPATH-1, alentuzumab). La molécula CD52 se expresa en la superficie de las células B, células T CD4, T CD8, NK, células dendríticas, timocitos, monocitos-macrófagos y eosinófilos. El anticuerpo monoclonal anti-CD52 se emplea sobre todo en la leucemia linfocítica crónica pero ha demostrado también cierta utilidad en enfermedades autoinmunitarias, como la EM. A pesar de su abundante expresión en los más diversos tipos celulares, alentuzumab conduce a una depleción especialmente intensa y prolongada en los LT CD4+, lo que conlleva efectos adversos graves y limita su utilización.

Anti-CD3. CD3 se expresa en todos los LT y junto al TCR forma el complejo TCR. El primer biológico aprobado hace 25 años para el rechazo de órganos fue OKT3 (muronomab), un anticuerpo monoclonal murino, que vio muy limitado su uso tanto por el frecuente desarrollo de anticuerpos antirratón como porque el estímulo recibido por el TCR desencadenaba una activación T con liberación masiva de citocinas. Visilizumab representa una nueva generación de anti-CD3, que por un lado es un anticuerpo humanizado y, por otra, ha sufrido una manipulación en su Fc para reducir la interacción con su receptor y, por tanto, disminuir la activación T y la producción masiva de citocinas. Su mecanismo de acción, además del bloqueo de CD3, incluye la inducción de apoptosis en los LT activados por un estímulo mantenido sobre el TCR, mientras que no tiene efecto aparente en las células T vírgenes. Visilizumab fue ensayado en la colitis ulcerosa, donde no resultó efectivo y produjo efectos adversos cardiovasculares que han restringido el desarrollo ulterior del fármaco, sin que haya llegado a ser ensayado en el LES.

Otras terapias de depleción T. En este grupo pueden incluirse un anti-CD7, un anti-CD5 (CD5 Plus) de origen murino y un anticuerpo anti-CD4 (cM-T₄₁₂) también de origen murino, todos ellos deplecionadores de LT, no probados en el LES.

Células T reguladoras

Tras la estimulación antigénica, los linfocitos T CD4 vírgenes proliferan y se diferencian, de acuerdo con el ambiente local de citocinas, en diferentes subtipos efectores: Th1, Th2, Th17 o T reguladoras (Treg). Las células Treg se caracterizan por la presencia de los marcadores CD4, CD25 y el factor de transcripción FOXP3 (T CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺). Estas células, en parte correspondientes a las antes conocidas como T supresoras, contribuyen a la homeostasis del sistema inmunitario y al mantenimiento de la tolerancia periférica¹², por lo que un posible objetivo terapéutico consistiría en buscar una acción agonista sobre ellas. A pesar de que dentro de las células Treg existen varias subpoblaciones cuyas funciones no están aún bien perfiladas, se han desarrollado ya al menos 3 estrategias para influir agonísticamente sobre ellas.

Varinostat y *entinostat* (MS-275). Inhibidores de la histona-deacetilasa, que induce la expresión de FOXP3, marcador de las células Treg. Aprobado para su empleo en linfomas cutáneos.

BT-061 (tregalizumab). La unión del anticuerpo monoclonal humanizado tregalizumab a un único epítipo de CD4 induce una ruta de señalización en las células Treg, de la que resulta su activación; este efecto agonista sobre Treg mostró algún beneficio y buena tolerancia en estudios fase IIa sobre AR y psoriasis. No ha sido ensayado en el LES.

Rapamicina (sirolimús, Rapamune®). Antibiótico natural utilizado como citostático por su efecto inhibidor sobre la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), un regulador fundamental del crecimiento celular y de la proliferación de muchos tipos celulares. Recientemente se ha visto que aumenta la activación de los linfocitos Treg CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ y, por tanto, podría ser una vía para restaurar/incrementar la actividad T supresora. En un pequeño estudio llevado a cabo en 9 pacientes con LES que no habían respondido al tratamiento inmunosupresor¹³, se administró rapamicina y se observó una disminución en la actividad de la enfermedad (BILAG y SLEDAI) y en el uso de glucocorticoides. Un estudio prospectivo más amplio está actualmente en fase de reclutamiento.

IL-2 (aldesleukina, Proleukin®). La IL-2 es el principal factor de supervivencia de las células Treg; sin embargo, otros de sus efectos, como estimular la producción del TNF- α , el IFN- γ y la IL-6, no lo hacen una diana atractiva en el LES.

Otra estrategia favorecedora de las células Treg que se ha planteado es la posibilidad de transfusiones de estas células previamente extraídas y expandidas *in vitro*.

Citocinas

Múltiples citocinas han sido investigadas como dianas terapéuticas en el LES, persiguiendo la interrupción de la comunicación intercelular en distintos pasos clave de su fisiopatología.

Factor de necrosis tumoral *alfa*

El TNF- α tiene múltiples efectos proinflamatorios que favorecen la autoinmunidad, pero también funciones reguladoras que pueden inhibirla. De hecho, en distintas cepas de ratones autoinmunes se ha descrito que el TNF puede tanto empeorar como mejorar la autoinmunidad, de manera que de la utilización de inhibidores del TNF en el lupus humano cabría esperar esa misma dualidad de efectos. Efectivamente, en los escasos estudios que se han realizado en pacientes, los resultados han sido variables y parecen depender del tiempo, de manera que la respuesta es positiva a corto plazo pero deja de serlo transcurridos unos meses. Por otra parte, cuando se utilizan antagonistas del TNF en la AR se observa una positividad de AAN hasta en la mitad de los casos, aunque el desarrollo de un LES inducido completo alcanza probablemente a menos de un 1%¹⁴.

En un pequeño estudio en 6 pacientes con NL o artritis lúpica refractaria se utilizó infliximab (IFX, Remicade®) en dosis de 5 mg/kg en combinación con azatioprina o metotrexato, lo que condujo a una mejoría de la proteinuria y de la artritis; aunque en 4 pacientes se observó un aumento de los anticuerpos anti-ADN y anticardiolipina, en ninguno empeoró la enfermedad ni se observaron eventos trombóticos¹⁵.

Otro estudio de IFX en lupus con afectación renal no consiguió reclutar el número necesario de pacientes y otro de etanercept (Enbrel®) fue interrumpido antes de finalizar. En la actualidad, está en marcha un ensayo con etanercept en lupus discoide.

Interleucina 6

La IL-6 es una citocina con múltiples funciones proinflamatorias, de las cuales tienen especial relevancia en la patogenia del lupus estimular a las células plasmáticas para producir inmunoglobulinas, promover la diferenciación T virgen a Th17, lo cual a su vez conduce a la producción de 2 nuevas IL inflamatorias, IL-17 e IL-10, e inhibir la diferenciación T virgen a Treg mediante la supresión de la transcripción de FOXP3, el marcador que caracteriza a las células Treg. De manera que tanto la inhibición de IL-6 como la de IL-17 y la de IL-10, en principio deberían ser una buena diana terapéutica en el LES.

Anti-IL-6r (tocilizumab, RoActemra®). Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor soluble y de membrana de IL-6. Se ha utilizado en un pequeño estudio con 16 pacientes en el que resultó eficaz pero con muchas infecciones¹⁶; aunque la mayoría de las infecciones fueron leves y algunas se resolvieron sin antibioterapia, se necesitan estudios controlados para estimar el riesgo real de infección con TCZ. Hasta la fecha, no se han hecho nuevos intentos con este fármaco.

Una nueva generación de anticuerpos monoclonales completamente humanos frente a la IL-6r (REGN88, SAR153191) se encuentra en sus primeras fases de desarrollo.

Anti-IL-6 (ALD518). Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a IL-6, no a su receptor, con el que se ha realizado un ensayo fase II en 132 pacientes con AR y fallo al metotrexato¹⁷, pero no utilizado en el LES.

Interleucina 17

La IL-17, que incluye 6 miembros denominados IL-17A a IL-17F, es una citocina proinflamatoria entre cuyas funciones está la de participar en la respuesta inmunitaria contra bacterias extracelulares y hongos, y la de activar la producción de quimocinas (QC) por parte de las células vecinas, que a su vez reclutan monocitos y neutrófilos. La IL-17 está anormalmente elevada en los pacientes con LES. En esa hiperproducción están implicadas las células Th17, diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ en presencia de TGF- β (factor de crecimiento tumoral β) y de otras citocinas, como la IL-6, la IL-21 y la IL-23. Otros elementos celulares que contribuyen a una mayor generación de células Th17 son las CDP, a través de la producción de citocinas como la IL-6 y la IL-23, y las células T, que infiltran los órganos afectados por la enfermedad, como el riñón y la piel¹⁸. La IL-17 así elevada, además de su actividad proinflamatoria, ejerce otro efecto en el LES y es la estimulación de los LB y, por lo tanto, una mayor producción de autoanticuerpos. En conjunto estas funciones crean un nuevo circuito reverberante en el que los niveles altos de IL-17 activan el reclutamiento de células del sistema inmunitario innato, como las CDP; la acción local de IL-17 en los órganos afectados genera más autoantígenos procedentes de las células dañadas y ello da lugar a una mayor formación de inmunocomplejos al existir también una mayor producción de autoanticuerpos a cuya formación también ha contribuido la IL-17¹⁹. En vista de ello, se están

probando anticuerpos frente a la IL-17A y frente al receptor de IL-17 en la AR y en la psoriasis.

Secukinumab (AIN457). Anti-IL17A humano que se ha ensayado en la AR, la psoriasis y la uveítis²⁰, pero no en pacientes con LES. Actualmente, hay un estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de secukinumab en pacientes con AR que no toleraron anti-TNF o con una respuesta inadecuada a los mismos.

LY2439821. Es un anticuerpo monoclonal anti IL-17 humanizado, también utilizado en la AR²¹.

Interleucina 10

La IL-10 es una citocina preferentemente antiinflamatoria, que tiene un potente efecto supresor sobre las APC y los LT, inhibe la síntesis de citocinas inflamatorias, la secreción de QC y la expresión de moléculas de coestimulación, como CD80 y CD86, funciones todas de las que cabría esperar un efecto atenuador sobre la autoinmunidad. Sin embargo, en determinadas circunstancias, la IL-10 muestra efectos proinflamatorios, ya que promueve la proliferación, la diferenciación y la producción de anticuerpos por parte de los LB. De hecho, los pacientes con LES muestran niveles anormalmente elevados de IL-10 que se correlacionan con la actividad de la enfermedad y en modelos murinos IL-10 acelera el desarrollo de nefritis, mientras que el tratamiento con anti-IL-10 la retrasa. Recientemente, se ha demostrado que tanto la presencia de IC como el IFN- α , ambos abundantemente presentes en el suero de los pacientes lúpicos, disminuyen la capacidad antiinflamatoria de la IL-10, lo cual explicaría el paradójico comportamiento de esta citocina en el LES²².

Anti-IL-10 (B-N10). Intentando contestar a esa cuestión, se ha ensayado en un pequeño grupo de 6 pacientes con LES activo y corticoddependiente un anticuerpo monoclonal murino anti-IL-10 (B-N10), en los que mostró una reducción en la actividad de la enfermedad hasta 6 meses después de su administración durante 21 días²³; todos los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-B-N10. Hay ensayos fase I esperando con un anticuerpo monoclonal anti-IL-10 completamente humano.

Interleucinas 12 y 23

La IL-12 y la IL-23 son secretadas por macrófagos y células dendríticas e intervienen en la diferenciación de las células T: la IL-12 se compone de una subunidad p35 y otra p40, y es una inductora de linfocitos Th1, mientras que la IL-23 consta de esa misma subunidad p40 y otra subunidad p19, y contribuye a la polarización Th17.

Ustekinumab (CNTO 1275, anti-p40). En modelos murinos se ha observado que los ratones que carecen de la subunidad común p40 están protegidos frente a la aparición de artritis, de manera que se ha desarrollado un anticuerpo humano contra esa subunidad, que ha mostrado una eficacia y una seguridad favorables en la enfermedad inflamatoria intestinal²⁴, en la psoriasis y en la artritis psoriásica.

Interleucina 21

La IL-21 es una molécula clave en la diferenciación de las células T hacia células productoras de IL-17, citocina de perfil inflamatorio. Adicionalmente, los niveles de IL-21 en el plasma de los pacientes lúpicos están elevados respecto de los controles sanos y estudios *in vitro* muestran una proporción aumentada de células T IL-21⁺ que se correlaciona con la proporción de células T IL17⁺²⁵. En el modelo de lupus murino BXS-B-Yaa, los ejemplares *knockout* para el receptor de IL-21 (IL-21R) desarrollan un lupus atenuado. Además, la IL-21 tiene un potente efecto en la proliferación B y su diferenciación a células plasmáticas. Junto a estos efectos, que apoyarían una

intervención terapéutica antagonista de IL-21, se sabe que esta citocina tiene también un efecto proapoptótico en las células B vírgenes, por lo que de nuevo nos encontramos con una molécula sobre la que es difícil predecir cuál sería el balance neto de su inhibición en las enfermedades autoinmunitarias y hasta el momento no se ha ensayado en el LES.

Quimiocinas

Las QC son citocinas que se caracterizan por tener un efecto quimiotáctico sobre distintos tipos celulares, determinando el reclutamiento y la activación de los mismos. Esta capacidad para atraer células las hace necesarias en la presentación de antígenos, donde se precisa una gran concentración de APC. Hipotéticamente, la inhibición de estas moléculas conduciría a una ineficiente presentación de antígenos y podría ser útil para evitar la perpetuación de la autoinmunidad. Sin embargo, se han identificado más de 40 QC y muchas de ellas pueden unirse a más de un receptor e inversamente, muchos receptores de QC reconocen a múltiples QC, lo que plantea dificultades a la hora de abordar selectivamente a estas moléculas.

CXCR3

Es el único receptor para 3 diferentes QC pertenecientes a la familia CXC (donde X es un aminoácido que une 2 residuos de cisteína [C] presentes en la porción N-terminal de la molécula), implicadas en el mantenimiento y la amplificación de los procesos relacionados con la inmunidad.

En biopsias cutáneas y renales de pacientes con LES se ha demostrado la expresión de CXCR3 en las células T; concretamente, en el caso de la NL existe una correlación entre el número de células CXCR3⁺ y el grado de disfunción renal²⁶. Más recientemente se ha demostrado en la orina de pacientes con NL un aumento de linfocitos CD4 CXCR3⁺, que se ha sugerido podría constituir un marcador de actividad renal²⁷. En una manipulación del modelo MRL/lpr, deficiente en CXCR3 (MRL/lpr CXCR3^{-/-}), se observó una mejoría de la nefritis y, de forma importante, una atenuación de la respuesta Th1 y Th17, lo que sugiere que el bloqueo de CXCR3 puede actuar a través de 2 vías en la NL²⁸. Por lo tanto, el receptor CXCR3 constituye una diana atractiva frente a la cual se han desarrollado ya varias moléculas. Aunque un ensayo fase 2 en pacientes con psoriasis hubo de interrumpirse por ineficacia, este resultado no debería obstaculizar las expectativas puestas en CXCR3 como diana en el LES.

Rutas de señalización intracelular

Tras la unión de un receptor con su ligando en la superficie celular, se desencadena una sucesión de reacciones bioquímicas de fosforilación y desfosforilación en el medio intracelular (transducción), que van a terminar en el interior del núcleo, donde se transcribirán las órdenes precisas para sintetizar una determinada proteína (transcripción). En esa cadena de reacciones están implicadas las proteincinasas (PK), de las cuales se han identificado más de 500, por lo que las posibilidades de intervención son prácticamente ilimitadas. De las rutas a través de las cuales las PK efectúan la transducción de señales al núcleo, las *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), *tyrosine kinases* (TK), *Janus kinases* (JAK) y *nuclear factor κ B* (NF κ B) son las de mayor interés como dianas terapéuticas. En todas ellas hay moléculas que se han ensayado con distintos resultados en la AR, pero ninguna hasta ahora en el LES.

Mitogen-activated protein kinases

Señalizan actividades celulares que incluyen proliferación, supervivencia/apoptosis y producción de citocinas y metaloproteasas. La p38 es la mejor caracterizada e interviene en la producción de citocinas inflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como en la síntesis de QC. Los estudios llevados a cabo con fármacos inhibidores de p38 (pamapimod, SCIO-460, VX-702) en AR han mostrado un beneficio modesto y considerable toxicidad²⁹. Se piensa que estos resultados tan pobres son debidos a que p38 ejerce su función muy distalmente (*downstream*) y su vía de señalización puede ser fácilmente redireccionada en puntos más proximales a través de otras cinasas.

Tyrosine kinases

La tirosincinasa *spleen tyrosine kinase* (SyK) es un importante mediador de la señalización relacionada con la activación de los receptores Fc, por lo que representa una hipotética diana en el LES, ya que, al menos en parte, la autorreactividad de los linfocitos T en esta enfermedad está condicionada por una estimulación anómala en el complejo TCR-CD3 y, por otra parte, en un estudio sobre la eficacia en la AR de fostamatinib, un inhibidor de SyK, se observó una reducción precoz de los niveles de IL-6.

Fostamatinib (R788). Profármaco que, tras su administración por vía oral, es convertido en R406, un potente inhibidor de SyK. Los estudios en AR han dado resultados contradictorios^{30,31} y son necesarios estudios adicionales para evaluar su utilidad en el LES.

Imatinib (Gleevec®). Inhibidor de la tirosincinasa BCR-ABL, utilizado en la leucemia mieloide crónica, tiene ciertos efectos positivos en modelos animales de enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de los ratones NOD (no obesos diabéticos) o la artritis inducida por colágeno³². Ello ha conducido a un renovado interés por esta molécula, que ahora se está ensayando en la diabetes tipo 1 y en la esclerosis sistémica, además de en la AR.

Janus kinases

Las Janus cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, pertenecientes a la familia de las tirosincinasas, junto a la familia de factores de transcripción STAT (*signal transducer and activator of transcription*), integran el sistema JAK-STAT que canaliza señalizaciones provenientes de casi 40 citocinas y factores de crecimiento. JAK3 es crítica para la transducción de señales intracelulares desde los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, que finaliza en la activación de proteínas STAT, las cuales se desplazan al núcleo y median la transcripción genética. Estas citocinas intervienen en la activación de los linfocitos y de su supresión pueden derivarse efectos beneficiosos sobre las enfermedades autoinmunitarias.

Tofacitinib (tasocitinib, CP-690 550). Inhibidor de JAK3 que ha demostrado eficacia clínica en un ensayo fase II en AR con buenas respuestas ACR³³. Otro estudio abierto en fase II/III mostró una reducción en el DAS 28, así como una mejoría en la respuesta ACR. En ambos, las infecciones secundarias a neutropenia constituyeron el efecto adverso más frecuente.

Nuclear factor κ B

Es un complejo de proteínas que controlan la transcripción del ADN y está implicado en las respuestas celulares a estímulos como estrés, citocinas, radicales libres y antígenos bacterianos y virales. No se han ensayado en el LES moléculas inhibitoras de estas proteínas.

Otras dianas intracelulares

Tacrolimús (FK 506). Inhibidor de la calcineurina a través de alteraciones en el flujo del calcio. En modelos animales reduce la incidencia de lesiones cutáneas y se ha propuesto como alternativa para el tratamiento con corticoides tópicos en el lupus cutáneo, pero se precisan más estudios controlados pues los pocos disponibles incluyen a pocos pacientes o carecen de grupo control³⁴.

Seliciclib (CYC202). Las CDK (*cyclin-dependent kinases*) son una familia de proteincinasas reguladoras del ciclo celular. Seliciclib detiene el ciclo celular al inhibir a estas proteínas y está siendo probado en pacientes con tumores sólidos y linfomas B. En modelos de lupus murino retrasa el desarrollo de proteinuria, disminuye la producción de anticuerpos anti-ADNc y prolonga la supervivencia³⁵. La inhibición de estas proteínas podría representar una ruta atractiva para el tratamiento del LES.

Laquinimod. Es una quinoloncarboxamida de administración oral que ha resultado eficaz en varios modelos de enfermedad autoinmunitaria, incluyendo el lupus. Se desconoce la diana sobre la que actúa, pero es considerado un inmunomodulador cuya acción depende de una alteración del balance Th1/Th2, que resulta en una inhibición de las citocinas proinflamatorias y un incremento de las antiinflamatorias³⁶. Estudios de microarrays en pacientes con EM mostraron que laquinimod induce la supresión de genes relacionados con la presentación de antígenos; estos efectos fueron encontrados principalmente en la ruta de señalización NF κ B. Laquinimod se ha probado fundamentalmente en la EM y en la actualidad se está ensayando en la NL activa³⁷.

Inhibidores del proteosoma

El proteosoma es una estructura compleja encargada de la proteólisis, es decir, la degradación de las proteínas no necesarias o dañadas. En ese proceso es crucial la ubiquitina, una proteína que «marca» las proteínas que se deben degradar, de manera que puedan ser reconocidas por el proteosoma. Mientras la mayoría de las células del organismo expresan un proteosoma convencional (proteosoma constitutivo o subunidad β 5), las células del sistema inmunitario expresan un proteosoma particular (subunidad LMP7) denominado inmunoproteosoma. La inhibición del proteosoma conduce a apoptosis por la interrupción de la degradación de proteínas clave para el ciclo celular; adicionalmente, los antígenos que se unen a las APC son péptidos producto de la degradación llevada a cabo por los proteosomas y, por tanto, de una manera indirecta el proteosoma colabora en el proceso de presentación de antígenos a los LT. Por otra parte, se sabe que el inmunoproteosoma regula la producción de diversas citocinas proinflamatorias, como TNF, IL-6 e IL-23, y que la inhibición del proteosoma tiene un efecto especialmente intenso sobre las células plasmáticas, por lo que su utilización clínica hasta ahora se ha centrado en el mieloma. Sin embargo, de este efecto y de los anteriormente expuestos podrían también derivarse ventajas sobre la síntesis de autoanticuerpos en las enfermedades inflamatorias autoinmunitarias. En la actualidad, disponemos de al menos 2 inhibidores inespecíficos o duales del proteosoma (inhibidores de ambos tipos de proteosoma) (bortezomib y carfilzomib) y de un inhibidor específico del inmunoproteosoma (ONX 0914).

Carfilzomib y *bortezomib* (Velcade®). Son inhibidores inespecíficos del proteosoma al que inhiben reversiblemente. Utilizados en el tratamiento del mieloma, su empleo se ve limitado por producir con cierta frecuencia una neuropatía periférica. Tanto estos inhibidores inespecíficos como ONX 0914 se han probado en modelos murinos de lupus, en los que han demostrado que previenen el desarrollo de la enfermedad y disminuyen la síntesis de anticuerpos por un doble mecanismo que incluye la reducción

del número de células plasmáticas y la supresión de la producción de IFN- α por las CDP³⁸, efectos ambos que convierten a los inhibidores del proteosoma en moléculas extraordinariamente interesantes en el tratamiento del LES.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Antonio C. Zea Mendoza es IP en estudios clínicos de Abbott Lab, MSD, Astra-Zeneca y UCB Pharma.

Alina L. Boteanu es investigador colaborador en un estudio clínico de Astra-Zeneca.

Los autores Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva y Ana Lois Iglesias declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ponticelli C, Moroni G. Monoclonal antibodies for systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals*. 2010;3:300–22.
- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168–78.
- Thanou-Stavraki A, Sawalha AH. An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics*. 2011;5:33–43.
- Dall'Era M. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4142–50.
- Gizinski AM, Fox DA, Sarkar S. Co-stimulation and T cells as therapeutic targets. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010;24:463–77.
- Suntharalingman G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355:1018–28.
- Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in SLE: results of a 12-months exploratory study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2008;58 Suppl:59.
- Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:719–27.
- Kalunian KC, Davis Jr JC, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3251–8.
- Crispin JC, Kittaris V, Juang Y-T, Tsokos G. Systemic lupus erythematosus: new molecular targets. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 3:65–7.
- Pablos JL. Participación de los linfocitos T en el desarrollo y perpetuación de la artritis reumatoide [editorial]. *Reumatol Clin*. 2011;7:352–3.
- Cvetanovich GL, Hafle DA. Human regulatory T cells in autoimmune diseases. *Cur Opin Immunol*. 2010;22:753–60.
- Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2983–8.
- Oton T, Fernández Castro M, Silva Fernández L, Andréu JL. Terapia biológica en el lupus eritematoso sistémico. ¿Hay vida más allá del linfocito B? *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12:50–2.
- Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:202–6.
- Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus. Safety, preliminary efficacy and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542–52.
- Mease P, Strand V, Shalamberdize L, Dimic A, Raskina T, Xu LA, et al. Inhibition of IL-6 with ALD58 (BMS-945429), improves disease activity in rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging phase 2 clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:98.
- Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, et al. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:1–10.
- Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 producing T cells in lupus. *Cur Opin Rheumatol*. 2010;22:499–503.
- Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2:52–72.
- Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan Peter, et al. LY2439821, a humanized anti-Interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:929–39.
- Weijia Y, DiMartino SJ, Redecha PB, Ivashkiv LB, Salmon JE. Systemic lupus erythematosus monocytes are less responsive to interleukin-10 in the presence of immune complexes. *Arthritis Rheum*. 2011;63:212–8.
- Lorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel M, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1790–800.
- Sandbon WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130–41.
- Dolff S, Abdulahad WA, Westra J, Doornbos-van der Meer B, Limburg PC, Kallenberg C, et al. Increase in IL-21 producing T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R157.
- Seeger S, Banas B, Wörnle M, Schmid H, Cohen CD, Kretzler M, et al. CXCR3 is involved in tubulointerstitial injury in human glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2004;164:635–49.
- Enghard P, Humrich JY, Rudolph B, Rosenberg S, Biesen R, Khun A, et al. CXCR3+CD4+ T cells are enriched in inflamed kidneys and urine and provide a new biomarker for acute nephritis flares in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60:199–206.
- Steinmetz OM, Turner J-E, Paust H-J, Lindner M, Peters A, Heiss C, et al. CXCR3 mediates renal Th1 and Th17 immune response in murine lupus nephritis. *J Immunol*. 2009;183:4693–704.
- Bonilla-Hernán MG, Miranda-Carús ME, Martín-Mola E. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis. The kinases inhibitors. *Rheumatol*. 2011;50:1542–50.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, Musser TK, Grossbard EB, Magilavay DB. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2010;363:1303–12.
- 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.
- Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:18895–900.
- 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.
- Tzellos TG, Kouvelas D. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:337–41.
- Zoja C, Casiraghi F, Conti S, Corna D, Rottoli D, Cavinato RA, et al. Cyclin-dependent kinase inhibition limits glomerulonephritis and extends lifespan of mice with systemic lupus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1629–37.
- Gurevich M, Timan B, Hayardeny L, Achiron A. Anti-inflammatory pathways activated by laquinimod in CD4+, CD8+, CD14+, CD19+ and NK peripheral blood cells subtypes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2009;15 Suppl 9:S31–150.
- Teva Pharmaceutical Industries. Laquinimod Study in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients With Active Lupus Nephritis. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01085097>. [última actualización 14 Mar 2012].
- Ichikawa HT, Conley T, Muchamuel T, Jiang J, Lee S, Owen T, et al. Novel proteasome inhibitors have a beneficial effect in murine lupus via the dual inhibition of type I interferon and autoantibody secreting cells. *Arthritis Rheum*. 2012;64:493–503.