

**Mecanismos moleculares implicados en la artritis reumatoide y su posible relación con la terapia antirreumática**

Aliena Núñez González1

1Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Manzanillo, Cuba. Correo electrónico: alienangzalez937@gmail.com Número de teléfono móvil: 55966573. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-7942>

Resumen

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio que afecta a las articulaciones, principalmente a las extremidades. Se caracteriza por una inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones que conlleva a una destrucción del cartílago, incluso del hueso, provocada por una respuesta autoinmunitaria. A pesar de que la etiología de la enfermedad es incierta, los factores genéticos y ambientales parecen desempeñar un papel importante en la activación del sistema inmunológico y sus respuestas inflamatorias. El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, así como evitar la progresión de las lesiones articulares y prevenirlas, en la medida de lo posible. Con la intención de describir desde el punto de vista molecular cuáles son los mecanismos implicados en el desarrollo de la artritis reumatoide y su relación con la terapia antirreumática, se realizó esta investigación de tipo revisión bibliográfica. Desde el análisis realizado se consideró que el tratamiento de la artritis reumatoide debe ir dirigido a su posible casuística siendo un baluarte los nuevos conocimientos sobre genética y biología molecular a fin de realizar un mejor manejo terapéutico, así como evitar posibles complicaciones en la evolución de los pacientes.

Palabras claves: artritis reumatoide, respuesta inmune, inflamación, antirreumáticos.

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio que afecta a las articulaciones, principalmente a las extremidades. Se caracteriza por una inflamación en la membrana sinovial de las articulaciones que conlleva a una destrucción del cartílago, incluso del hueso, provocada por una respuesta autoinmunitaria. En la mayoría de casos el curso es progresivo y conduce al daño articular irreversible, generando la incapacidad funcional de los pacientes y en consecuencia, un deterioro de la calidad de vida.1

La fisiopatología de la AR involucra numerosos tipos celulares, como linfocitos B activados, linfocitos T, macrófagos y osteoclastos, entre otras células inflamatorias, así como numerosas citoquinas que actúan en cascada, contribuyendo a la destrucción de las articulaciones.1 A pesar de que la etiología de la enfermedad es incierta, los factores genéticos y ambientales parecen desempeñar un papel importante en la activación del sistema inmunológico y sus respuestas inflamatorias. Es característica la producción de anticuerpos como el Factor Reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (ACPA) contra los autoantígenos comunes que se expresan en las articulaciones.1, 2

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, así como evitar la progresión de las lesiones articulares y prevenirlas, en la medida de lo posible. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, el tratamiento para la enfermedad se basa en los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Además, encontramos otros agentes biológicos que en los últimos tiempos han mejorado el transcurso de la AR, demostrando eficacia en cuanto a la inhibición de la pérdida de función, siempre y cuando sean utilizados en combinación con los FARME.3

El objetivo de este trabajo es describir desde el punto de vista molecular cuáles son los mecanismos implicados en el desarrollo la artritis reumatoide y su relación con la terapia antirreumática.

Métodos

Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultaron bases bibliográficas como PubMed/Medline, Elsevier y Cochrane incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se desarrolló un análisis cualitativo, según el propósito trazado en esta investigación.

Discusión/Resultados

Se ha observado un fuerte componente génico en estudios de enfermedades autoinmunes. De todos los genes que se asocian a la autoinmunidad, las asociaciones más fuertes se encuentran en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II4. Es la única región del genoma que ha demostrado estar asociada con la Artritis Reumatoide de manera consistente, contribuyendo con aproximadamente el 30% de la susceptibilidad genética a la enfermedad. Luego encontramos otros loci responsables de enfermedades concretas, pudiendo afectar a algún órgano o a linfocitos autorreactivos específicos. No obstante, la relación de varios genes entre sí junto con factores ambientales, sigue siendo motivo de desconocimiento.4

Se ha sospechado durante mucho tiempo que los factores genéticos y ambientales trabajan juntos para el desarrollo de la enfermedad. La discordancia en el desarrollo de la enfermedad reumatoide entre gemelos idénticos sugiere que los factores no genéticos son también importantes, entre ellos la dieta, la exposición a toxinas o incluso el estatus socioeconómico.4, 5

Muchos factores ambientales se han asociado con la AR, pero sólo el tabaquismo ha mostrado evidencias significativas de interacción con ciertos genes. Los primeros estudios sobre esta interacción mostraban que el riesgo de padecer la enfermedad estaba fuertemente influenciada por el tabaquismo. Posteriormente, estudios específicos que examinaron el impacto del tabaquismo en función de la intensidad, la duración o el cese, corroboraron que fumar incrementa también el desarrollo de la enfermedad, basándose en la interacción significativa entre un polimorfismo del gen GSTT1 y el tabaquismo intensivo.5

Hay evidencias de que la autoinmunidad y la inflamación sistémica relacionada con la AR comienzan mucho antes de que se produce la inflamación articular evidente. Los datos sugieren que la autoinmunidad relacionada con la AR podría iniciarse en algún sitio muchos años antes del inicio de los síntomas articulares típicos. No obstante, se necesitan más investigaciones para determinar dónde y cuándo comienza la AR, incluyendo estudios preclínicos, que podrían proporcionar información sobre la relación entre la producción de autoanticuerpos relacionados con la enfermedad y la posterior inflamación.6

Desafortunadamente, una limitación importante para desarrollar estrategias preventivas eficaces para la AR ha sido el escaso conocimiento de los mecanismos de desarrollo de la enfermedad, concretamente en la identificación de dónde y cuándo comienza la AR. Sin embargo, en los últimos años, ha habido una mayor comprensión de los mecanismos de desarrollo temprano.6

Los marcadores sanguíneos y serológicos tienen ventajas sobre las pruebas radiológicas en el diagnóstico de la enfermedad, ya que pueden ser detectados antes de las primeras manifestaciones físicas. La AR está asociada con la presencia de diferentes autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR), el anticuerpo cíclico citrulinado (ACPA), la proteína C reactiva (PCR), la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y los anticuerpos antinucleares (ANA).7

Los estudios de metaanálisis revelan una mayor especificidad del ACPA en cuanto a la predicción del desarrollo de la enfermedad, ya que el FR no es exclusivo de esta. En el caso de la PCR y la ESR, sus niveles se usan para seguir la actividad de la enfermedad y la respuesta a la medicación, ya que son potenciales marcadores de inflamación.6, 7

El hecho de no tolerar antígenos propios, llamados autógenos, da lugar a respuestas inmunitarias. Dichas reacciones las conocemos como autoinmunidad, y las enfermedades causadas por este fenómeno son las llamadas enfermedades autoinmunes, de las que es un ejemplo la Artritis Reumatoide. Al identificar genes que puedan asociarse a la autoinmunidad en animales y humanos, ha sido posible averiguar algunos mecanismos de la tolerancia frente a lo propio. Sin embargo, se desconoce qué es exactamente lo que fracasa y da lugar a las enfermedades autoinmunes frecuentes.8

Las citoquinas son proteínas secretadas por las células de la inmunidad innata y adaptativa involucradas en casi todos los procesos biológicos importantes, incluyendo el crecimiento y activación celular, la inflamación, la inmunidad y la diferenciación. Por lo tanto, no es de extrañar que tengan un papel importante en una enfermedad autoinmune como la AR, en la que hay inflamación crónica, con una eventual destrucción de cartílago y hueso.

Se cree que las citoquinas activan las células sinoviales para que produzcan enzimas hidrolíticas que median la destrucción del cartílago, ligamentos y tendones de las articulaciones. Muchas de las citoquinas implicadas probablemente se produzcan a consecuencia de la activación local de células T y macrófagos.9

La AR exhibe una infiltración masiva de células inmunes inflamatorias innatas, incluyendo macrófagos, neutrófilos, mastocitos y células dendríticas en la articulación afectada. Estas células inmunes innatas producen citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y enzimas degradadoras de la matriz que impulsan la fase inflamatoria de la artritis.9

Aunque el mayor daño de esta patología se produce en la membrana sinovial, el líquido sinovial es más fácilmente accesible, y se ha observado la presencia de la IL-1, junto a una mezcla de numerosos componentes, que podrían inhibir o agravar la acción de las citoquinas. No obstante la expresión de citoquinas en la membrana sinovial es probablemente de mayor relevancia para la patogénesis de la AR, ya que este es el sitio principal de la actividad inmune e inflamatoria.10

Las citoquinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor*) y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar en conjunto. El TNF-α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios, mientras que la IL-1 media la destrucción del cartílago y el hueso. El TNF estimula en las células endoteliales y los macrófagos la secreción de citoquinas que inducen el reclutamiento de leucocitos y la estimulación de la secreción de IL-1.10, 11

Los principales objetivos de la terapia administrada a los pacientes con AR son el alivio del dolor, la disminución de la inflamación, el mantenimiento de la función y la protección de las estructuras específicas. Las últimas dos décadas han marcado un cambio drástico en el tratamiento de la AR con considerables mejoras en el número y la calidad de los tratamientos disponibles, dictados en gran medida por una mayor comprensión de la patogénesis de la enfermedad. Destacar también los esfuerzos de la industria farmacéutica para identificar nuevos objetivos y aumentar la eficacia farmacológica.11

*Glucocorticoides*

La verdadera esperanza para la cura de la AR llegó en la década de los 50 con los glucocorticoides (GC). Las dosis de GC durante un periodo de tiempo relativamente largo fueron rechazadas a principios de los 60, siendo nuevamente aceptados en los 80 en forma de dosis más bajas. No obstante, su uso sigue siendo motivo de controversia.12 Es evidente que los GC tienen efectos antiinflamatorios, lo cual proporciona cierto alivio sintomático. Por otro lado, también tiene un papel inmunomodulador notable, destacando la inhibición de la transcripción de citoquinas.12

También se especula que la terapia con GC a dosis bajas puede atrasar la progresión de la erosión ósea. Además, las recomendaciones del Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) subrayan la importancia de la administración de GC en las primeras horas de la mañana, ya que esto podría influir en su eficacia, ya que los síntomas y niveles de citoquinas proinflamatorias muestran un ritmo circadiano. A causa de la flexibilidad de su uso y su bajo coste, los GC continuarán seguramente desempeñando un papel importante en el tratamiento de la AR.12

*Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)*

El tratamiento de la AR se basa en inmunosupresores específicos, denominados Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME, en inglés Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). Estos actúan haciendo más lento o incluso deteniendo la evolución de la enfermedad. Aparentemente, dichos fármacos modifican el sistema inmunológico y son utilizados principalmente para tratar la AR.13

Además, tienen la capacidad de disminuir el nivel elevado de factor reumatoide. Normalmente, se comienza con un tratamiento precoz y agresivo con FARME con el objetivo de retrasar la evolución de la enfermedad y prevenir un mayor daño de las zonas afectadas, ya que la mayoría ha demostrado convincentemente que alteran el curso de la destrucción de las articulaciones.13 Los agentes distintos a dichos FARME que pueden utilizarse para tratar la AR incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides.

Estos pueden utilizarse como terapia transitoria hasta que los DMARDs proporcionen el alivio esperado. No obstante, los AINE no se consideran modificadores de la enfermedad, de manera que no deben utilizarse como monoterapia. Estos se limitan a ejercer un papel antiinflamatorio.Los fármacos pertenecientes a la categoría DMARD más destacados son el Metotrexato (MTX) y, en menor medida, la Leflunomida (LEF).13

*Terapias biológicas modificadoras de la enfermedad (FARME biológicos)*

Entre los desafíos que se abordarán en un futuro próximo está la posibilidad de obtener mejores resultados en el control de la AR mediante la terapia de combinación. Además de los de los DMARDs convencionales, entran en juego los Biologic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs (bDMARDs), los cuales han mejorado enormemente el manejo de la enfermedad, demostrando eficacia respecto al alivio de los síntomas y la inhibición de la erosión ósea. Existen varias clases de bDMARDs disponibles para el tratamiento de la AR. Estos agentes biológicos van dirigidos a alterar vías específicas de la respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad.14

Concretamente, se proyectan hacia la inhibición de citoquinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) o varias interleucinas (IL) involucradas, entre otros mecanismos. La incorporación de terapias con agentes biológicos ha hecho posible detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el MTX sigue siendo la principal terapia de inicio y la clave para el tratamiento de la AR. De manera que los bDMARDs deben administrarse en combinación con el agente principal, en caso de responder adecuadamente a él.14, 15

A diferencia de los DMARDs (de síntesis química), los bDMARDs son productos elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular que actúan específicamente contra vías específicas importantes en el proceso de patogénesis de la enfermedad.16

Los inhibidores de TNF (anti-TNF) fueron los primeros bDMARDs aprobados, pero a día de hoy destacan otros que actúan como inhibidores de la activación de células T (Abatacept), destructores de células B (Rituximab) e inhibidores de interleucinas como la IL-1 e IL-17 (Anakinra, Secukinunab, Brodalumab).16

El conocimiento de los antecedentes genéticos puede ser clave para el desarrollo de agentes terapéuticos para la AR. Debido a que las citoquinas juegan un papel fundamental en la enfermedad, es esencial desarrollar las terapias dirigidas a ellas. Sería muy beneficioso que estas terapias anticitoquinas apuntaran a múltiples vías implicadas en la patogenia, en lugar de dirigirse a una sola vía inflamatoria.17

Por otro lado, en la última década, los avances en farmacogenética y farmacogenómica han desvelado la base genética de la enfermedad, basándose en diferencias interindividuales en las respuestas a los fármacos. Considerando que los genes codifican proteínas dirigidas a fármacos o enzimas que regulan el metabolismo de los mismos, el uso de predicciones farmacogenómicas en combinación con el desarrollo y mejora de las pruebas genéticas, permitiría la estratificación de pacientes en subgrupos genéticos permitiendo la prescripción de fármacos solo para aquellos sujetos que se prevé que tengan la respuesta deseada, sin toxicidad indeseada o efectos secundarios.17, 18

Concretamente, estas vertientes de estudio se han utilizado para identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que puedan estar asociados a la respuesta que el enfermo tiene frente a los DMARDs y bDMARDs.18 Estos marcadores genéticos podrían ser útiles en el futuro para prever la reacción del paciente frente a un determinado fármaco. Dichos estudios han descubierto genes que están implicados en varias vías de señalización que regulan los principales procesos inflamatorios y podrían llegar a averiguar, por ejemplo, por qué los tratamientos anti-TNF han demostrado un gran éxito en solo un 50-60% de los pacientes con AR u otros interrogantes acerca de la enfermedad.18

Conclusiones

El tratamiento de la artritis reumatoide debe ir dirigido a su posible casuística siendo un baluarte los nuevos conocimientos sobre genética y biología molecular a fin de realizar un mejor manejo terapéutico, así como evitar posibles complicaciones en la evolución de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Boissier, M. C., Semerano, L., Challal, S., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., 2012. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. Journal of autoimmunity, 39(3), 222-228.
2. Brown, P. M., Pratt, A. G., Isaacs, J. D., 2016. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nature Reviews Rheumatology, 12(12), 731-742.
3. Byng-Maddick, R., Ehrenstein, M. R., 2015. The impact of biological therapy on regulatory T cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 54(5), 768-775.
4. Delgado-Vega, A. M., Martín, J., Granados, J., Anaya, J. M., 2006. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿Qué esperar de América Latina? Biomédica, 26(4), 562-84.
5. Demoruelle, M. K., Deane, K. D., Holers, V. M., 2014. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? Current opinion in rheumatology, 26(1), 64.
6. Díaz-González, J. F., Amaro, I. F., 2007. La célula B en la patogenia de la artritis reumatoide. Reumatología Clínica, 3(4), 176-182.
7. Feldmann, M., Brennan, F. M., Maini, R. N., 1996. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annual review of immunology, 14(1), 397-440.
8. Goulielmos, G. N., Zervou, M. I., Myrthianou, E., Burska, A., Niewold, T. B., Ponchel, F., 2016.
9. Genetic data: The new challenge of personalized medicine, insights for rheumatoid arthritis patients. Gene, 583(2), 90-101.
10. Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G., Cervini, C., 1998. The clinical features of rheumatoid arthritis. European journal of radiology, 27, S18-S24.
11. Komatsu, N., Takayanagi, H., 2012. Inflammation and bone destruction in arthritis: Synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. Frontiers in immunology, 3, 77.
12. Komatsu, N., Takayanagi, H., 2012. Autoimmune Arthritis: The Interface Between the Immune System and Joints. Advances in immunology, 115, 45.
13. Kourilovitch, M., Galarza-Maldonado, C., Ortiz-Prado, E., 2014. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. Journal of autoimmunity, 48, 26-30.
14. Kumar, L. D., Karthik, R., Gayathri, N., Sivasudha, T., 2016. Advancement in contemporary diagnosticm and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. Biomedicine & Pharmacotherapy, 79, 52-61.
15. Mateen, S., Zafar, A., Moin, S., Khan, A. Q., Zubair, S., 2016. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clinica Chimica Acta, 455, 161-171.
16. Mellado, M., Martínez-Muñoz, L., Cascio, G., Lucas, P., Pablos, J. L., Rodríguez-Frade, J. M. (2015). T cell migration in rheumatoid arthritis. Frontiers in immunology, 6, 384.
17. Prete, M., Racanelli, V., Digiglio, L., Vacca, A., Dammacco, F., Perosa, F., 2011. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. Autoimmunity reviews, 11(2), 123-131.
18. Roberts, C. A., Dickinson, A. K., Taams, L. S., 2015. The interplay between monocytes/macrophages and CD4+ T cell subsets in rheumatoid arthritis. Frontiers in immunology, 6.