

## **INMUNOPATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA. CONCEPTOS ACTUALES**

*Virginia Torres Lima,<sup>1</sup> Ana María Torres Lima,<sup>2</sup> María Victoria Hernández Cuéllar<sup>3</sup> y Roberto Amaro Relova<sup>4</sup>*

**RESUMEN:** Se informa que la artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune inflamatoria y sistémica, cuya causa aún no se ha precisado, pero es de suponer varios factores que son importantes en su patogenia, entre ellos, factores ambientales, genéticos (asociados con el complejo principal de histocompatibilidad y con los genes que codifican la síntesis de inmunoglobulina, del receptor de célula T, citocinas y moléculas de adhesión). Estos factores, al interactuar, median el daño articular propio de la enfermedad, con participación de los sucesos de la respuesta inmune. También se mencionan otros mecanismos de daño articular por activación de oncogenes, que regulan tanto la apoptosis, como la activación de enzimas proteolíticas que contribuyen a la formación del pannus.

Descriptores DeCs: **ARTRITIS REUMATOIDEA/inmunología; ARTRITIS REUMATOIDEA/genética**

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad sistémica, caracterizada por inflamación crónica, respuestas inmune humoral y celular anormales e hiperplasia sinovial. Afecta como promedio del 1 al 3 % de la población mundial con predominio femenino y comienza generalmente en la cuarta década de la vida. Su causa aún no se ha precisado, aunque se ha establecido que en su patogenia intervienen una combinación de múltiples factores.<sup>1</sup>

Dentro de estos factores se encuentran:

### 1. Factores ambientales.

La lista de probables mecanismos por los que un número creciente de hipotéticos microorganismos causales que pueden demostrarse en algunos pacientes, incluye:<sup>2</sup>

- Inducción o alteración de los antígenos del huésped por antígenos exógenos.

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico "Dr. Diego Tamayo". Ciudad de La Habana.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Inmunología. Servicio Nacional de Reumatología. Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre". Ciudad de La Habana.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Inmunología. Servicio Nacional de Reumatología. Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre." Ciudad de La Habana.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Geriátria. Hospital Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán". Ciudad de La Habana.

- Mimetismo molecular.
- Activación policlonal del sistema inmune por algunos virus o superantígenos.

En fecha reciente, la probable implicación de virus pertenecientes a la familia de los retrovirus tipo C, con actividad de transcriptasa inversa, cuyas partículas se han encontrado en los sinoviocitos de pacientes con AR, ha cobrado gran importancia.<sup>3</sup>

## 2. Factores genéticos.

- Asociados al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase II.

Resulta bien conocida la asociación existente entre la presencia del alelo HLA-DRB1, con el dominio conocido como "epítoto compartido" (en los aminoácidos del 69 al 74 de la tercera región hipervariable del receptor de célula T (RCT)) y la AR.<sup>4</sup>

Se ha demostrado que la presencia de este epítoto es crucial, no sólo en el surgimiento de la enfermedad sino en la severidad y progresión de ésta; demostrándose cómo existe un denominado efecto dosis-genético, en el que la severidad de los síntomas depende de la presencia de este alelo y es así como individuos homocigóticos para éste, tendrán una enfermedad más agresiva, con erosión articular y participación sistémica.

Aunque se ha comprobado que en poblaciones no caucásicas, son otras las especificidades del HLA-DR (B1-0101, B1-0114), las que se asocian con la AR, el patrón de agresividad en presencia de estos alelos, se comporta de la misma forma que en el caso del epítoto crítico que ya mencionamos.<sup>5</sup>

Retomando los estudios más numerosos, donde se demuestra la asociación AR-DR B1, se ha comprobado, que en la

posición 71 del epítoto crítico, si el aminoácido presente es lisina, cuando se produzca la cooperación celular entre estas células T auxiliaadoras, portadoras del DRB1, las células dB segregarán factores reumatoideos (FR) y la enfermedad será más agresiva; mientras que si el aminoácido presente en posición 71 es una arginina, el paciente no segregará FR y su enfermedad tendrá un mejor pronóstico.<sup>4</sup>

La asociación HLA-AR, no está sólo restringida a los genes DR, sino que se propone un denominado haplotipo extendido, que involucra también a algunos genes DQ y a los genes TAP (que están codificados en la región III del CPH) y que son importantes en el procesamiento y transporte del antígeno, para su presentación adecuada; así se ha comprobado en la AR, una frecuencia mayor de los genes TAP20101-1693, asociada con DRB1 y que participa en la instrucción postmítica del RCT.<sup>4</sup>

### 1. Genes no asociados con el CPH.

#### a) Genes de inmunoglobulinas (Igs).

Varias anomalías asociadas con la AR, se encuentran en los genes que codifican para la síntesis de Igs:

- El ya conocido defecto genético en la glicosilación de las moléculas de IgG, que pueden convertirla en antigénica.<sup>6</sup>
- Así como en los genes que codifican para la síntesis de FR (el principal autoanticuerpo que aparece en la enfermedad), y se demuestra que la mayoría de los genes que codifican para FR, se encuentran en configuración de línea germinal (lo que pudiera asociarse con activación policlonal de linfocitos B).<sup>7</sup>
- La presencia en pacientes con AR, de mutaciones somáticas adicinales, en el gen que codifica a la cadena ligera kappa, en células sinoviales, con variaciones inesperadas en la longitud de la tercera re-

gión determinante de complementariedad (que forma el sitio de combinación con el antígeno).<sup>8</sup>

- Existe además, diferencia en la selección de los segmentos variables, en la síntesis genética de los FR, entre sujetos sanos y pacientes con AR.<sup>7</sup>

#### b) Genes del receptor de célula T (RCT).

En varios estudios se ha comprobado el uso preferencial de algunos segmentos variables beta V<sup>3,10,14,17</sup> como expresión de la expansión oligoclonal de células T artríticas, lo que pudiera relacionarse con la presencia de un antígeno, aún no demostrado;<sup>8</sup> aunque, en otros estudios, estos segmentos preferenciales aún no se han demostrado, sí parece evidente que el repertorio del TCR, en los pacientes con AR, puede estar incluido por el proceso conformacional postmítico, en relación con las moléculas del CPH.<sup>4</sup>

- Genes que codifican citocinas.

En la AR se ha comprobado que existe un predominio de las acciones de las citocinas segregadas por células Th-1 y células proinflamatorias, con un aumento en la expresión de algunos factores que intervienen en los procesos de transcripción genética de las mismas (Por ejemplo: el microsatélite del Factor de Necrosis Tumoral alfa).<sup>10</sup>

- Genes que codifican moléculas de adhesión.

En el proceso inflamatorio que media el daño articular, hay participación de numerosas moléculas de adhesión que facilitan el tránsito y las interacciones celulares, es así que existe un manifiesto incremento de ICAM-1, VLA-4 y otros, mediados por la acción de citocinas proinflamatorias.<sup>11</sup>

De esta forma, encontramos que el daño articular en la AR, puede estar mediado por 2 vías fundamentales:

1. Vía T-dependiente, (con la participación crítica de los sucesos de la respuesta inmune).
2. Vía T-independiente (que veremos más adelante).

En el primer caso, aunque se piensa que las células T autorreactivas, están involucradas en los mecanismos efectores de destrucción articular, los intentos por aislar los clones específicos de células T autoreactivas no han tenido éxito.

La mayoría de las células que infiltran el tejido sinovial son células T CD4, que expresan el fenotipo de células de memoria (CD 29 CD 45 Ro).<sup>12</sup>

Estos linfocitos T, se piensa que son una población que infiltra constantemente la sinovial, a partir del flujo de células T y posiblemente de antígeno de la circulación. Esta migración es facilitada por la presencia de moléculas de adhesión, tanto en las células endoteliales, como en los propios linfocitos, dando lugar a la activación de las células T en el espacio sinovial. Estas moléculas de adhesión se encuentran sobreexpresadas en el sitio de inflamación, como el caso de ICAM-1 e ICAM-3 y su ligando linfocitario LFA-1.<sup>11-12</sup>

De acuerdo con el patrón de citocinas que segregan estas células T CD 4/, ya vimos que hay predominio en la expresión de citocinas proinflamatorias (patrón Th-1), sin embargo, las células Th-2 (CD 30), también segregan citocinas que pueden ejercer efectos, tanto inmunopatológicos, como inmunorregulatorios. Estas poblaciones efectoras Th-2 son las que cooperan con las células B, para la producción de autoanticuerpos, dentro de los cuales, los

FR son los más numerosos y se vinculan patogénicamente con la AR.<sup>13</sup>

La presencia de FR en las células B, puede ser importante en la perpetuación de la respuesta inmunopatológica secundaria en la AR, ya que además de formar complejos inmunitarios, activadores de complemento, pueden comportarse, como moléculas de superficie, que internalizan dichos complejos inmunitarios y presentan el antígeno contenido en ellos. La secreción de los FR, así como de otros autoanticuerpos, característicos de la AR, como los anti-keratina y anticólagena tipo II, pueden estar relacionados con la activación policlonal de las células B, en estadios tempranos de la enfermedad.<sup>7</sup>

Se ha demostrado además que la destrucción articular puede estar mediada por vías, que son independientes del control del sistema inmune; entre las cuales, la activación de oncogenes que regulan, tanto la apoptosis, como la activación de enzimas proteolíticas, que degradan al cartílago articular, contribuyendo a la progresión de la inflamación crónica y al crecimiento invasivo y destructivo del pannus, con ex-

presión de fenotipos transformados en las células que participan en éste.<sup>14</sup>

Cuando se investiga la expresión de proteínas codificadas por los denominados oncogenes, se comprueba que aparecen alteraciones en la denominada "red de oncogenes" que junto a las alteraciones en la "red de citocinas", constituyen, las vías T-independiente y T-dependiente en la AR.

Es así que el hallazgo de partículas de retrovirus tipo C, en los sinoviocitos, pudiera ser el elemento desencadenante de ambas vías.<sup>3</sup>

Es de interés enfatizar que las alteraciones encontradas en los genes que regulan la apoptosis (Fas y bcl-2), tienen una contribución crucial y que la sobreexpresión, de uno o ambos, puede determinar el desbalance encontrado en el recambio celular, que lleva a la formación del pannus.<sup>15</sup>

Aunque de todo este amplio espectro de elementos que hemos revisado, no sería desacertado pensar, que la AR, además de constituir una enfermedad, a la que contribuyen diversos factores patogénicos, pudiera encontrarse más de un factor causal, concomitando, en el surgimiento y/o perpetuación de los síntomas.

**SUMMARY:** It is reported that rheumatoid arthritis is a systemic autoimmune inflammatory disease whose causes are yet unclear but several factors are supposed to be important in its pathogenesis such as environmental factors and genetic factors (linked to the main histocompatibility complex and to coding genes for the synthesis of immunoglobulin, T-cell receptors, cytokines and adhesive molecules). When these factors interact, they mediate the articular damage inherent to the disease where immune response events also participate. Additionally, other mechanisms of articular damage by oncogene priming are presented. They regulate both apoptosis and proteolytic enzyme priming contributing to pannus formation.

Subject headings: ARTHRITIS RHEUMATOID/immunology; ARTHRITIS, RHEUMATOID/genetics.

## **Referencias bibliográficas**

1. Muñoz-Gómez J. Artritis reumatoidea. En: Reumatología clínica. Barcelona:ESPAXS, 1983:75-97.
2. Karopoulos C, Rowley MJ, Handley CJ, Strugnell RA. Antibody reactivity to microorganism relevance to autoimmunity. *J Autoimmun* 1995;8(2):235-48.
3. Drevlow BE, Eberl G, Machold KP. Retroviral risk factors in patients with autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55(5):345-50.
4. Lacaillle D, Combe JM, Bresolle F, Sany J. HLA-DRB1 frequency, gene polymorphism and disease severity in patients with Rheumatoid arthritis. *Arch Rheum* 1997;40(9):S77.
5. Teller K, Braakman T, Rascu A. HLA-DRB1 and DQB typing of non caucasian patients with Rheumatoid arthritis: the Shared Epitope hypothesis may not be apply. *J Rheumatol* 1996;23(8):1226-9.
6. Kjeldsen-Kragh J, Sumar N, Bodman-Smith K. Changes in glycosylation of IgG in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:117-9.
7. Mc Gee B, Williams RC, Rowley MG. B lymphocytosis clonal expansion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(1):45-51.
8. Sasso EH, Suzuki LA. Somatic mutation increases polymorphism in the repertoire of Immunoglobulins in rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 1997;40(9):S135.
9. Lanchbury JS, Hall MA. T cell receptor usage in rheumatic diseases. *Br Med Bull* 1995;51(2):346-58.
10. Goronzy JJ, Weyand CM. T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Dis Clin North Ame* 1995;21(3):655-73.
11. Weissman G, Cronstein B. Molecular biology of adhesion in rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(3):201-9.
12. Davis LS, Lipsky PE. Rheumatoid synovial memory T cells have been primed in vivo. *Ann Rev Immunol* 1996;14:397-415.
13. Feoldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Arch Rheum* 1997;40(9):S119.
14. Boyle DL, Zvaifer NJ, Barbosa M. Regulation of synoviocyte proliferation, apoptosis and invasion by oncogenes. *Arth Rheumatol* 1997;40(9):S116.
15. Mountz JD, Talal N. Retroviruses, apoptosis, autogenes. *Immunol Today* 1993;14(11):532-36.

Recibido: 17 de marzo de 1998. Aprobado: 21 de abril de 1998.

Dra. Virginia Torres Lima. Calle Cárdenas No. 58, 1<sup>er</sup> piso, Habana Vieja, Ciudad de La Habana, Cuba.