

---

---

## TRABAJOS DE REVISIÓN

---

---

### *INMUNOTERAPIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA*

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

**RESUMEN:** La inmunoterapia en la artritis reumatoidea incluye el uso de moléculas producidas por células del sistema inmune, o que participan en reacciones inflamatorias así como formas recombinantes de dichas moléculas. El desarrollo de anticuerpos monoclonales condujo al ensayo de terapias anticélulas T sin resultados alentadores. El tratamiento con anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa resulta prometedor actualmente; así como el uso de citocinas recombinantes que condicionen el predominio de células T cooperadoras tipo 2. Sin embargo, en el futuro el uso de la terapia génica podría ser el arma más poderosa para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

*Descriptor DeCS:* IMMUNOTERAPIA; ARTRITIS REUMATOIDE/terapia; ANTICUERPOS MONOCLONALES.

El tratamiento de las enfermedades reumáticas se ha desarrollado empíricamente con escasa relación con los mecanismos etiopatogénicos,<sup>1,2</sup> sin embargo los avances en la inmunología y la biología molecular, permiten encontrar medios para interferir estos mecanismos a través del uso de diversos agentes biológicos naturales y/o formas recombinantes de los mismos.<sup>3-6</sup>

La artritis reumatoidea (AR) constituye uno de los modelos más estudiados en el plano de la inmunoterapia en la actualidad, y se han encontrado diversas propuestas en dependencia del blanco terapéutico.

El complejo trimolecular formado por el antígeno, las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA clase II) y el receptor específico para el antígeno so-

---

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

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

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Geriátrica y Gerontología. Hospital Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán". Ciudad de La Habana.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Inmunología. Hospital Clínicoquirúrgico "10 de Octubre". Servicio Nacional de Reumatología Ciudad de La Habana.

bre el linfocito T (RCT), constituyen el blanco terapéutico más importante para prevenir y tratar en un futuro la AR.

La inmunoterapia se ha orientado además al uso de anticuerpos monoclonales (AcM) dirigidos contra los marcadores de superficie de linfocitos T, aunque los resultados no han sido muy esperanzadores<sup>7-9</sup> y por lo tanto en la actualidad parece obtenerse el mejor beneficio clínico alterando el balance de las citocinas,<sup>10-12</sup> ya que existe una relación entre diversas enfermedades y los patrones de citokina que producen los linfocitos T cooperadores (Th), que como sabemos, se clasifican en T<sub>H1</sub> (productores de interleucina-2 e interferón gamma) y T<sub>H2</sub> (productores de interleucinas.<sup>4,5,10,13</sup> Estas poblaciones linfocitarias pueden regular sus actividades entre ellas en un proceso dinámico, por lo que está demostrado que en la AR predomina la presencia de citocinas T<sub>H1</sub> o proinflamatorias, que inducen y mantienen la activación de macrófagos con producción de interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF), por lo que sería razonable que desplazar el balance de citocinas hacia el área de citocinas antiinflamatorias (T<sub>H2</sub>) provocaría mejoría clínica de los pacientes.

### *Propuestas terapéuticas*

Considerando como blanco terapéutico la célula presentadora de antígeno (CPA) se ha experimentado el uso de AcM contra moléculas HLA clase II, pero éstos han disminuido notablemente la población linfocitaria B e interfieren la presentación fisiológica de los antígenos, además de resultar muy tóxicos. Con resultados alentadores se ensayan AcM anti-HLA DQ en animales con artritis inducida por colágeno. Por otra parte se usan vacunas con péptidos

sintéticos basados en la estructura de las moléculas HLA clase II (DR4), pues el desarrollo de anticuerpos contra estas estructuras bloquearía la presentación de los probables antígenos relacionados con la enfermedad.<sup>4,5</sup>

Al referirnos al antígeno como blanco de tratamiento, independientemente de que antígenos de origen infeccioso podrían relacionarse con la AR, en el plano de los antígenos propios la modalidad terapéutica más prometedora sería la tolerancia por vía oral; es decir la capacidad de suprimir la respuesta inmune a un antígeno administrado por vía oral.<sup>13,14</sup> En este caso algunos ensayos clínicos<sup>13</sup> muestran que la administración oral de colágeno tipo II en bajas dosis podría hipotéticamente inducir células T<sub>H2</sub> en el intestino y éstas migrar al tejido del órgano afectado y suprimir localmente a los linfocitos T patogénicos mediante la liberación de citocinas inhibitorias (interleucinas 4, 10, factor transformante del crecimiento beta) que actuarían sobre cualquier célula adyacente.

Respecto al RCT como blanco terapéutico deben considerarse el uso de AcM anti-RCT y la vacunación usando idiotipos del RCT. En este sentido, a pesar de que en algunos animales los estudios sobre la expansión clonal de células T infiltrantes en la membrana sinovial han demostrado una respuesta oligoclonal de la población linfocitaria T, en humanos no han resultado exitosos los intentos de aislar clones de células T autorreactivas específicas para la AR, y en ocasiones se ha propuesto la existencia de poblaciones policlonales de células T sinoviales, por lo que el éxito terapéutico dependerá de definir estas poblaciones de células T artritrógenicas.<sup>15</sup>

La terapia anti-células T está dirigida al uso de AcM contra marcadores de superficie de los linfocitos T e incluye el uso de: anti CD7, anti CD5, anti CD52 y anti CD4.

Estos estudios en general han sido desalentadores pues la terapia provoca una marcada depleción celular que no corresponde al beneficio clínico, un efecto importante sobre los monocitos, marcada toxicidad y aún no se ha determinado si existe eficacia de estos anticuerpos sobre el comportamiento sinovial o si llegan en forma adecuada.<sup>7-9</sup> Por todo ello aún no se recomienda el uso completo de los agentes evaluados.

Por otra parte se ensaya el uso de AcM contra las moléculas de adhesión, ya que en la actualidad se conoce que la interacción de múltiples estructuras de superficies celulares de los leucocitos circulantes, con los receptores celulares endoteliales, desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria.

En la AR las moléculas de adhesión ICAM-1, presentes en macrófagos y células endoteliales, interactúan con el ligando LFA-1 (leucocitos y linfocitos) y rigen las interacciones endotelio-leucocitos en la respuesta inflamatoria sinovial. El uso experimental de AcM anti CD54 (anti ICAM-1) interfiere el reclutamiento linfocitario en la articulación, y reporta mejoría clínica de los pacientes.<sup>16</sup>

Otra posibilidad terapéutica actual es el uso de citocinas recombinantes con actividad antiinflamatoria, que al desplazar el balance de citocinas hacia el área T cooperadora 2 ( $T_{H2}$ ), podría obtenerse beneficio. En este sentido deben señalarse los efectos y propiedades inmunorregulatorias de las interleucinas 4 y 10 que constituyen potentes inhibidores del interferón gamma, estimulan la producción del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1) e inhiben la actividad de la colagenasa y la resorción ósea. Ambas citocinas tienen efectos sinérgicos y aditivos, recomendándose su uso simultáneo.<sup>10-12</sup>

Otros agentes biológicos en estudio son los inhibidores de las citocinas con

capacidad inflamatoria: IL-1, el receptor soluble de interleucina 1 (IL-1rs), el receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y los AcM dirigidos contra el TNF alfa.<sup>3-16,17</sup>

Los AcM anti TNF alfa constituyen la aplicación práctica más exitosa en la inmunoterapia en AR, y se han usado en ensayos clínicos en dosis desde 1-10 mg/kg endovenoso reportándose notable mejoría. El TNF alfa es una monokina devastadora de cartílago, observándose niveles elevados en líquido y membrana sinovial. El bloqueo de TNF alfa conduce a importantes disminuciones de la producción de citocinas proinflamatorias, (IL-1, IL-6, IL-8). La escasa duración de los efectos del tratamiento en relación con la aparición de anticuerpos anti-idiotipos y la posibilidad del desarrollo de nuevos autoanticuerpos, sumado al alto costo de producción de los AcM, ha condicionado a evaluar la posibilidad de inhibir farmacológicamente la producción del TNF alfa, y se ha comprobado que la transcripción del gen que codifica para esta monokina podría ser inhibida por agentes antioxidantes (N acetilcisteína), inhibidores de la fosfodiesterasa (pentoxifilina, teofilina) y algunos fármacos (sales de oro, cloroquina, ciclosporina A, glucocorticoides) de uso habitual en la AR.<sup>17,18</sup>

Por último debemos considerar la terapia génica en el tratamiento de la AR, o sea la posibilidad de expresar en las articulaciones de los pacientes genes específicos que codifican la síntesis de proteínas con gran potencial antiartrítico (inmunosupresor, antiinflamatorio, condrorreparador, condroprotector). Estas proteínas podrían ser: citocinas (IL-1, IL-4, IL-10, IL-13), anticitocinas (IL-1, TNF alfa Rs), inhibidores de las metaloproteínas, entre otras. En modelos animales ha sido posible expresar estos genes *in vivo*.<sup>19,20</sup>

La incorporación de genes (que codifican para estas proteínas) en las células de la membrana sinovial permitiría que estos productos sean secretados directamente al espacio articular, y así al alterar genéticamente la articulación enferma, ésta se convertiría en el sitio de síntesis de su propio agente terapéutico. Esta terapia génica puede ser local o sistémica y en esta última forma la inyección intramuscular de deter-

minados genes derivaría la terapéutica a localizaciones extrarticulares.<sup>19,20</sup>

En realidad aunque aún estos tratamientos con determinados agentes biológicos no ha cumplido el anhelo de cambiar totalmente el curso y desarrollo de la AR, son consideradas nuevas áreas de investigación que aportarán conocimientos esclarecedores sobre esta compleja enfermedad.

**SUMMARY:** The immunotherapy in the rheumatoid arthritis includes the use of molecules produced by cells of the immune system or that take part in inflammatory reactions as well as recombinant forms of such molecules. The development of monoclonal antibodies led to the trial of anti T cell therapies without encouraging results. The treatment with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibodies is promising at present, as well as the use of recombinant cytokines that condition the predominance of type II helper-T-cells. However, in the future the use of gene therapy could be the most powerful weapon to treat rheumatoid arthritis.

*Subject headings:* IMMUNOTHERAPY; ARTHRITIS, RHEUMATOID/therapy; ANTIBODIES, MONOCLONAL.

## Referencias Bibliográficas

1. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL. A controlled trial comparing sulphasalazine, gold sodium thiomalate and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:702-13.
2. Wilske KR. Remodeling the pyramid. A concept whose time has come *J Rheumatol* 1989;16:565-7.
3. David AF. Biological therapies: a novel approach to the treatment of autoimmune disease. *Am J Med* 1995;99:82-8.
4. Koopman WJ. The future of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(6 Suppl 2):50-8.
5. Elliot MJ, Maini RN. New directions for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:112-25.
6. Isaacs JD, Watts RA. Humanised monoclonal antibody, therapy for rheumatoid arthritis. *Lancet* 1992;340:748-52.
7. Gabrielle K, Lanchbury J Panayi G. Immunotherapy in rheumatic disease: an idea whose time has come-or gone? *Immunol Today* 1996;17(1):9-12.
8. Moreland LW, Bucy RP, Tilden A. Use of a chimeric monoclonal antibody (anti CD4) in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:307-18.
9. Adorini L, Guery JC. Selective Immunosuppression *Immunol today* 1993;14(6): 285-9.
10. Roon JAG, Van Joahnan LAM, Fritz HJ, Floris PJG. Prevention and reversal of cartilage degeneration in rheumatoid arthritis by interleukin-10 and interleukin-4. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):829-35.
11. Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin-10 rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;174:1517-27.
12. Powrie F, Coffman RL. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993;270-4.
13. Sieper J, Kary S, Sörensen H, Alten R, Egens U, Hüge W, et al. Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):41-51.
14. Kagnoff MF. Oral tolerance: mechanism and possible role in inflammatory joint diseases. *1996;10(1):41-54.*

15. Goronzy JJ, Weyand CM. T cells in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(3):655-73.
16. Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum* 1994;37:992-9.
17. Sander O, Rolf R, Piet van Riel, Leo van de Putte. Neutralization of TNF by LENERCEPT (TNF<sub>R55</sub>-IgG<sub>1</sub>, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: results of a european phase II trial *Arthritis Rheum* 1996;39(9):S242.
38. Kellner H. Allelic polymorphisms of TNF-genes in rheumatoid arthritis patients treated with a TNF receptor construc. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):S 160.
19. Evans C, Robbins PD. Prospects for treating arthritis by gene therapy. *J Rheumatol* 1994; 21-779-82.
20. Tomita T, Hashimoto H, Tomita N. Potential gene therapy for rheumatoid arthritis: transfection of NF $\kappa$ B Decoy inhibited production of interleukin ? 1 from synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):S 123.

Recibido: 3 de junio de 1998. Aprobado: 17 de noviembre de 1998.

*Dra. Virginia Torres*, Calle Cárdenas # 58, primer piso, Habana Vieja, Ciudad de La Habana, Cuba.