

## Perspectivas con dianas para el tratamiento de la artritis reumatoide

### Perspectives with targets for the treatment of rheumatoid arthritis

Nervo David Domínguez Freire<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9596-9866>

Pamela Elizabeth Alban Fierro<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7405-6478>

Ximena Consuelo Freire Oña<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5525-7992>

Jennifer Katherine Núñez López<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6604-6269>

<sup>1</sup>Hospital General Alfredo Noboa Montenegro. Bolívar, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital de la Policía Quito. Pichincha, Ecuador.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Chimborazo, Hospital General IESS. Ambato, Tungurahua, Ecuador.

<sup>4</sup>Hospital Básico San Miguel. Bolívar, Ecuador.

\* Autor para la correspondencia: [davidd2907@gmail.com](mailto:davidd2907@gmail.com)

## RESUMEN

La artritis reumatoide se clasifica como una enfermedad articular autoinmune crónica poliarticular sistémica que afecta principalmente a manos y pies. El objetivo de este trabajo es mostrar información publicada que contribuye a direccionar el manejo de la artritis reumatoide con nuevos fármacos, a partir del conocimiento de aspectos novedosos relacionados con la fisiopatología y los avances recientes sobre un grupo importante de dianas para el tratamiento de esta enfermedad. Las modificaciones epigenéticas pueden regular la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La regulación de los ARN no codificantes (ncRNA), la metilación del ADN, la metilación del ARN y las modificaciones de las histonas se consideran los principales mecanismos de las regulaciones epigenéticas. Numerosas investigaciones han establecido que varias anomalías en estos mecanismos terminan en el desarrollo de la AR. Este trabajo resume nuevas dianas, que incluyen proteínas, pequeños metabolitos moleculares y reguladores de la epigenética. Son dianas

moleculares prometedoras para el descubrimiento de fármacos que alivien la aparición de enfermedades y resuelvan la falta de respuesta y las respuestas parciales, así como los efectos adversos de los FARME actuales. Es innegable que aún se necesitan mayores esfuerzos para definir con mayor precisión las vías de señalización subyacentes afectadas por estas moléculas recién descubiertas y para desarrollar métodos de terapia apropiados.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; perspectivas con dianas; nuevos fármacos; epigenética.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is classified as a systemic polyarticular chronic autoimmune joint disease that mainly affects the hands and feet. The objective of this work is to show published information that contributes to directing the management of RA with new drugs. Epigenetic modifications can regulate gene expression without altering the DNA sequence. Regulation of non-coding RNAs (ncRNAs), DNA methylation, RNA methylation, and histone modifications are considered the main mechanisms of epigenetic regulations. Numerous investigations have established that various abnormalities in these mechanisms lead to the development of RA. This work summarizes new targets, including proteins, small molecular metabolites and regulators of epigenetics. They are promising molecular targets for drug discovery to alleviate disease onset and resolve non-response and partial responses, as well as adverse effects of current DMARDs. It is undeniable that further efforts are still needed to further define the underlying signaling pathways affected by these newly discovered molecules and to develop appropriate therapy methods.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; perspectives with targets; new drugs; epigenetics.

Recibido: 12/04/2022

Aprobado 27/05/2022

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) se clasifica como una enfermedad articular autoinmune crónica poliarticular sistémica que afecta principalmente a manos y pies. La AR se manifiesta

patológicamente como infiltración de células inmunitarias, hiperplasia del revestimiento sinovial, formación de pannus y destrucción del cartílago articular y el hueso. Aunque la etiología exacta de la AR no está clara, es seguro que los factores genéticos y ambientales influyen en la aparición de la AR.

Como se supone para otras enfermedades autoinmunes, es probable que el establecimiento inicial de la AR requiera dos eventos separados<sup>(1)</sup> predisposición genética del paciente respectivo que resulta en la generación de células T y B autorreactivas,<sup>(2)</sup> y un evento desencadenante, como infecciones virales y bacterianas o lesiones tisulares, proporcionando las células presentadoras de antígeno (APC) activadas para activar los linfocitos autorreactivos generados previamente, lo que da como resultado una tolerancia alterada y la subsiguiente destrucción de tejidos y órganos. Por lo tanto, es probable que la AR se desarrolle en individuos genéticamente predispuestos debido a una combinación de variación genética, modificación epigenética y factores ambientales iniciados por un evento estocástico.

Los factores de riesgo para el desarrollo de AR incluyen tabaquismo, obesidad, exposición a luz ultravioleta, hormonas sexuales, fármacos, cambios en el microbioma del intestino, boca y pulmón, enfermedad periodontal (periodontitis) e infecciones.<sup>(1)</sup> Entre estos factores, el vínculo entre las enfermedades periodontales y el desarrollo de la AR es especialmente interesante.

Si bien la asociación entre la periodontitis y el desarrollo de AR se reconoció ya en el siglo XIX, estudios recientes han demostrado que las infecciones con la bacteria periodontal común *Porphyromonas gingivalis* pueden provocar la inducción de respuestas autoinmunes a través de la citrulinación de los péptidos del huésped.<sup>(2)</sup> Durante este proceso, que es catalizado por la enzima proteína arginina deiminasa (PAD), los residuos de arginina cargados positivamente de las proteínas “propias” se convierten en residuos de citrulina neutrales, lo que resulta en una pérdida neta de carga superficial, una mayor susceptibilidad de las proteínas “propias” citrulinadas.<sup>(2)</sup>

Esta violación de la tolerancia local por *P. gingivalis* que expresa PADi4 (que facilita la conversión de arginina en citrulina) promueve respuestas autoinmunes, así como la generación posterior de anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA).<sup>(3)</sup> Además, se sugirió que otras infecciones virales (virus de Epstein-Barr) y bacterianas (*Proteus mirabilis*,

*Escherichia coli*) desencadenan el desarrollo de AR por mecanismos de mimetismo molecular causado por similitudes entre las secuencias de aminoácidos de los antígenos "propios" y ciertas proteínas bacterianas o virales.<sup>(1)</sup>

Además de la citrulinación, la carbamilación de los residuos de lisina también contribuye a la generación de neoepítomos a partir de varias proteínas "propias" (ej., colágeno, fibrinógeno o vimentina) y la posterior ruptura de la "autotolerancia" inmunológica.<sup>(4)</sup>

Dado que tanto los antecedentes familiares de AR aumentan el riesgo de desarrollar AR de tres a cinco veces y las tasas de riesgo de concordancia en gemelos idénticos aumentan en comparación con los grupos de control no relacionados y los gemelos no idénticos, debemos asumir que los factores genéticos también contribuyen al desarrollo de AR.<sup>(1)</sup>

Los estudios de asociación del genoma que utilizan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han sugerido que más de 100 loci están asociados con el desarrollo de la AR.<sup>(1)</sup> Como era de esperar, muchos de estos loci están implicados en la inducción, regulación y mantenimiento de respuestas inmunes y se comparten con otras enfermedades inflamatorias crónicas. Algunos de los factores de riesgo de AR son la presencia de ciertos alelos HLA,<sup>(5)</sup> alteraciones en las vías coestimuladoras (ej., a través de cambios en la expresión de CD28 o CD40), así como cambios en la activación de las células inmunitarias innatas,<sup>(6)</sup> umbrales de activación de linfocitos (PTPN22)<sup>(7)</sup> o señalización de citocinas.<sup>(1)</sup>

La finalidad de este trabajo es mostrar información publicada que contribuye a direccionar el manejo de la AR con nuevos fármacos, a partir del conocimiento de aspectos novedosos relacionados con la fisiopatología y los avances recientes sobre un grupo importante de dianas para el tratamiento de esta enfermedad.

## Desarrollo

En la actualidad, la AR afecta aproximadamente del 0,5 % al 1,0 % de la población mundial<sup>(8)</sup> y, en particular, las mujeres tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad (dos o tres veces más que los hombres). Los pacientes con AR suelen experimentar rigidez matutina. Si no se tratan, pueden aparecer pequeñas necrosis focales, adherencia de granulación y tejido fibroso en la superficie articular, lo que conduce a anquilosis articular progresiva, destrucción, deformidades y discapacidad.<sup>(9)</sup>

Hasta la fecha, científicos y médicos han realizado una gran cantidad de ensayos clínicos para probar diferentes tipos de agentes en el tratamiento de la AR. Algunos de estos agentes han sido aprobados para la práctica clínica diaria. En primer lugar, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que incluyen acetilsalicilato, naproxeno, ibuprofeno y etodolaco, se utilizan para aliviar el dolor, la hinchazón y disminuir la inflamación. Los AINE ejercen sus acciones inhibiendo la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX) involucrada en la síntesis de prostaglandinas.

La inhibición de COX-2 por los AINE bloquea la producción de prostaglandinas en los sitios de inflamación, mientras que la inhibición de COX-1 en otros tejidos (plaquetas y la mucosa gastroduodenal) conduce a efectos adversos comunes de los AINE, como hemorragia y ulceración gastrointestinal. Además, los corticosteroides, como los glucocorticoides, son otro tipo de fármaco antiinflamatorio potente, que modula la expresión génica al unirse a los receptores de glucocorticoides para mostrar efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Sin embargo, sus efectos secundarios incluyen náuseas, dolor abdominal, úlceras, osteoporosis y diabetes.<sup>(10)</sup>

Debido a los efectos adversos de los AINE y los corticosteroides, se desarrollan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), una clase de agentes inmunosupresores e inmunomoduladores, para prevenir y aliviar la agresión de la AR. Como primera estrategia de tratamiento, los FAME sintéticos (cs) convencionales como metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, cloroquina y sales de oro deben usarse tan pronto como se diagnostique AR. En particular, se prefiere el uso de metotrexato en pacientes. Los csDMARD son populares debido a su bajo precio y su eficacia. Sin embargo, sus mecanismos de acción no se comprenden completamente y podrían estar involucradas múltiples vías de señal.

Si un paciente no responde a los csDMARD, se deben agregar DMARD biológicos (b) o DMARD sintéticos (ts) específicos. Los bDMARD (es decir, adalimumab, infliximab, certolizumab, canakinumab, tocilizumab, sarilumab y secukinumab) son anticuerpos monoclonales y tienen objetivos especiales como el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , interleucina (IL) -6, IL-1b e IL- 1710. Los tsDMARD también tienen objetivos especiales, por ejemplo, janus kinases (JAK) es el objetivo especial de tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib y decernotinib.<sup>(11)</sup>

Aunque los FARME mencionados anteriormente han tenido bastante éxito en la mitigación de la AR, sigue siendo un hecho innegable que una proporción significativa de pacientes podría experimentar el fracaso del tratamiento, incluida la falta de respuesta y la eficacia limitada. Para lograr la máxima efectividad terapéutica, los reumatólogos recomiendan el uso de terapia combinada para pacientes con AR. Por ejemplo, la combinación de metotrexato y glucocorticoide puede aliviar la AR en aproximadamente el 25 % de los pacientes en 6 meses. Si el metotrexato más el glucocorticoide es insuficiente, se puede recomendar cualquier bDMARD o tsDMARD para agregar a csDMARD, como metotrexato más tocilizumab, metotrexato más rituximab, metotrexato más tofacitinib, etc. Además de la falta de respuesta, algunos FARME causan efectos clínicos adversos, como estomatitis, exantema, diarrea, anemia, neumonía y nefritis, que agravan aún más la enfermedad.<sup>(12)</sup>

Con la profundización de la investigación y la exploración, se identifican muchas moléculas para ejercer funciones importantes y aportar conocimientos novedosos para prevenir la AR. Por ejemplo, se ha revelado que las dianas proteicas emergentes como IL-4, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, cinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK) -4 tienen una fuerte implicación con la respuesta inmune innata y adaptativa en la AR.<sup>(13)</sup> Los metabolitos moleculares pequeños, que incluyen prostaglandinas, lipoxinas, factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrienos, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (ROS), también son participantes y mediadores vitales en la fisiopatología de la AR.<sup>(14)</sup>

Un número creciente de estudios muestra que los reguladores epigenéticos desempeñan funciones importantes en la AR, como los ARN no codificantes, la metilación del ADN, la metilación del ARN y las modificaciones de histonas.<sup>(15)</sup> Hasta ahora, los investigadores han explorado y desarrollado algunos agentes nuevos para la AR de acuerdo con estos objetivos clásicos o emergentes.

### **Dianas proteínicas para el tratamiento de la artritis reumatoide**

Actualmente, se han explorado y probado muchos agentes que apuntan a diversas dianas proteicas para facilitar la progresión de la AR, y algunos agentes se han utilizado en la clínica para tratar pacientes con AR. Además de las dianas de las citocinas y las dianas de las quimiocinas, varias proteínas importantes también participan en las vías celulares inflamatorias, como JAK e IRAK-4.<sup>(16)</sup>

## Dianas de citocinas

Las citocinas se han explorado y estudiado durante mucho tiempo como posibles objetivos de la AR porque las citocinas están directamente involucradas en el proceso de la AR, que pueden clasificarse como citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en función de sus diferentes funciones contra la respuesta antigénica.<sup>(16)</sup>

### Citocinas proinflamatorias

Se ha descubierto que el factor estimulante (GM-CSF) gobierna la inflamación en la aparición de AR. El nivel de estas citocinas se eleva en la membrana sinovial, el líquido sinovial, el suero o la sangre periférica de los pacientes con AR.<sup>(17)</sup> Además, IL-15, IL-17, IL-23 y GM-CSF tienen una fuerte relación con el factor reumatoide (FR), la seropositividad del péptido citrulinado (CCP) anticíclico y la actividad de la AR, que podrían convertirse en biomarcadores de diagnóstico para AR17. La IL-7 también se tomaría como un biomarcador de diagnóstico para la AR temprana debido a los diferentes niveles en las etapas de aparición de AR.<sup>(18)</sup>

Los macrófagos pueden secretar varias citocinas. El TNF- $\alpha$  puede inducir la proliferación de sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) y células sinoviales activando el factor nuclear kappa-B (NF-kB) y las proteínas quinasas reguladas extracelular (Erk) -1 / 2-E26 específicas de transformación (ETS) -1, respectivamente,<sup>(19)</sup> que da como resultado la secreción de una variedad de mediadores inflamatorios como IL-6, metaloproteinasas de matriz (MMP) -1 y MMP-3 para aumentar la inflamación.<sup>(20)</sup>

La IL-6 provoca la resorción ósea y la degeneración del cartílago al inducir la producción de MMP y receptores del ligando NF-kB (RANKL).<sup>(21)</sup> El bloqueo de IL-7 mejora la inflamación articular al reducir el tráfico de células T y los factores proinflamatorios. La IL-15 aumenta el nivel del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) -II en los macrófagos para aumentar la proliferación de células T 4+ de clúster de diferenciación (CD) específico de antígeno.<sup>(21)</sup>

La IL-18 actúa en sinergia con la IL-12 para estimular la producción de IFN-g en las células T, que a su vez estimula a los macrófagos sinoviales para que produzcan TNF-a e IL-1b, lo que provoca inflamación de las articulaciones y destrucción del cartílago. La inflamación

sinovial inducida por IL-23 está relacionada principalmente con la activación de JAK-STAT, tirosina quinasa 2, NF- $\kappa$ B y receptores huérfanos relacionados con el receptor del ácido retinoico (ROR).<sup>(22)</sup>

El IFN- $\gamma$  es producido principalmente por la naturaleza que destruye las células (NK) y aumenta el CD31 y la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM) -1, lo que resulta en la expansión de la infiltración de células inmunes innatas.<sup>(23)</sup> Las células Th1 son el subconjunto predominante de células Th para producir GM-CSF, que puede regular al alza el número de células dendríticas derivadas de macrófagos/monocitos (Mo-DC) a través de la señalización de GM-CSFR.<sup>(17)</sup> Comprender estos mecanismos es beneficioso para el desarrollo de agentes en la AR.

Se han desarrollado y aplicado en la práctica muchos agentes dirigidos a diferentes dianas de citocinas, tales como inhibidores de TNF, inhibidores de IL-6, inhibidores de IL-1, inhibidores de IL-15, inhibidores de IL-17, entre otros.

La mayoría de estos agentes actúan como inhibidores para afectar a las citocinas proinflamatorias posteriores bloqueando los objetivos correspondientes, reduciendo los síntomas y el dolor. Por ejemplo, el adalimumab como inhibidor del TNF bloquea la unión del TNF y sus receptores para reducir los procesos inflamatorios provocados por citocinas, lo que suprime la destrucción de cartílago y hueso.<sup>(20)</sup>

Por otro lado, varias citocinas ejercen efectos antiinflamatorios en la AR. Como era de esperar, el nivel sérico de IL-10 es notablemente más bajo en pacientes con AR.<sup>(23)</sup> Se descubre una mayor expresión de IL-4 e IL-13 en el líquido sinovial de la AR temprana en lugar de en la AR establecida, lo que significa que IL-4 e IL-13 serían los biomarcadores de diagnóstico para los pacientes con AR temprana.<sup>(24)</sup>

### **Dianas de quimiocinas**

Se informa que las quimiocinas están involucradas en la patogénesis subyacente de la AR al reclutar leucocitos y afectar la angiogénesis. Las quimiocinas se dividen en cuatro categorías basadas en diferentes estructuras, que son las siguientes: quimiocinas CXC, quimiocinas CC, quimiocinas XC y quimiocinas CX3C. Algunas tienen un papel prometedor en pacientes con AR activa.<sup>(25)</sup>

De manera similar a las dianas de citocinas, muchas otras proteínas importantes también desempeñan funciones notables en la patogénesis de la AR, y los agentes correspondientes se han utilizado en entornos clínicos como parte de la investigación continua sobre el tratamiento de la artritis reumatoide.

### **Metabolitos moleculares pequeños para el tratamiento de la artritis**

Investigaciones han demostrado que los metabolitos moleculares pequeños, como prostaglandinas, leucotrienos, lipoxinas, PAF, ROS y óxido nítrico, ayudan a inducir, mantener o aliviar la inflamación en la AR.<sup>(14)</sup> Por tanto, dichos compuestos podrían ser posibles dianas terapéuticas. En algunos informes, la función clave de los PG se muestra en las respuestas inmunitarias fisiológicas y las condiciones patológicas relacionadas con la inflamación y el daño tisular.

En la familia de los leucotrienos, LTB-4 y cisteinil (Cys) LT-1 están implicados en la respuesta inflamatoria de la AR. Los niveles de LTB4 en el líquido sinovial están regulados al alza en los pacientes con AR. Aunque el mecanismo subyacente de los LT no está bastante claro, algunos ensayos muestran su función en la AR. El principal efecto de LTB4 y su receptor es para mejorar el movimiento de los leucocitos desde la circulación hacia el sitio del daño tisular.<sup>(26)</sup>

La familia de lipoxinas, como LXA4 y LXB4, generada a partir del ácido araquidónico muestra actividades antiinflamatorias. LXA4 puede disminuir la respuesta de las células B de memoria mediante la participación del receptor de lipoxina A4 (ALX) / receptor de péptido de formilo-2 (FPR-2) en problemas sinoviales de pacientes con AR, mejorando aún más la reducción de la inflamación.<sup>(27)</sup>

Los estudios sugieren que el PAF desempeña un papel destacado en la AR. La activación de las plaquetas circulantes influye aún más en la actividad de los leucocitos y participa en la formación de inflamación en pacientes con AR. Se informa que las vías basadas en el TNF- $\alpha$  regulan el PAF y los antagonistas del TNF- $\alpha$  inhiben la activación plaquetaria en pacientes activos con AR.<sup>(28)</sup>

ROS y óxido nítrico pertenecen a moléculas oxidantes, que participan en la patogenia de muchas enfermedades autoinmunes crónicas, incluida la AR. Existe una fuerte correlación positiva entre el nivel de ROS en suero y la gravedad de la enfermedad tanto en pacientes

con AR como en modelos de roedores artríticos.<sup>(29)</sup> ROS regula las vías de señalización de MAPK y NF-κB, lo que afecta aún más la proliferación celular, la angiogénesis y la apoptosis en las articulaciones.<sup>(30)</sup> Las expresiones de óxido nítrico y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se modifican en pacientes con AR.<sup>(31)</sup> El óxido nítrico regula la infiltración de las células T y B inhibiendo su quimiotaxis y adhesión a las articulaciones.<sup>(32)</sup>

### **Otros metabolitos moleculares pequeños**

La activación del receptor de cannabinoides (CB) -1/2 implica la producción de endocannabinoides, posteriormente, los endocannabinoides se metabolizan rápidamente por la amida hidrolasa de ácido graso específico (FAAH).<sup>(33)</sup> Los niveles de CB1 y CB2 aumentan en la membrana sinovial con AR. El CB2 inhibe la proliferación inducida por IL-1b de RA FLS y la activación de la vía MAPK (157). Además, se observa la reducción de la gravedad y la actividad de la artritis en ratones derribados por FAAH.<sup>(34)</sup> De manera similar, el tratamiento con URB597 y glicina N-araquidónica (inhibidores de FAAH) también previene la aparición de CIA en ratones.<sup>(34)</sup> Estos resultados significan que los nuevos agentes dirigidos al sistema endocannabinoide son terapias potenciales y prometedoras para futuras investigaciones.

### **Objetivos epigenéticos para el tratamiento de la AR**

Las modificaciones epigenéticas pueden regular la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La regulación de los ARN no codificantes (ncRNA), la metilación del ADN, la metilación del ARN y las modificaciones de las histonas se consideran los principales mecanismos de las regulaciones epigenéticas. Numerosas investigaciones han establecido que varias anomalías en estos mecanismos terminan en el desarrollo de la AR.

#### **Metilación del ADN**

La metilación del ADN se lleva a cabo mediante la actividad de las metiltransferasas de ADN (DNMT) y conduce a la formación de 5-metilcitosina (5-mC), que además afecta a diversas actividades de la vida. Se han identificado patrones alterados de metilación del ADN alterados en la AR clínica.

En pacientes con AR, se observó una alteración de la firma del metiloma del ADN en PBMC y una reducción de las cantidades de 5-mC en los tejidos sinoviales, la alteración de la expresión del gen FLS, incluida la proteína 1 similar a quitinasa-3 (CHI3L1), caspasa 1 (CASP1), STAT3, proteína quinasa 5 activada por mitógenos (MAP3K5), fiebre mediterránea familiar (MEFV) y proteína de señalización inducible por wnt1 3 (WISP3), es causada por genes metilados diferencialmente que conducen a la patogénesis de la AR.<sup>(35)</sup>

Además, el cambio de metilación del ADN es bastante diferente entre la etapa temprana y la tardía. Los estudios han demostrado que varios inhibidores de la DNMT, como azacitidina, decitabina, procainamida, hidralazina y epigallocatequina-3-galato, se aplican en animales, que muestran excelente eficacia a través de la disminución de citocinas inflamatorias (es decir, IL-6, TNF- $\alpha$  y TGF).<sup>(17)</sup>

### **Metilación de ARN**

La modificación metilada más común del ARN es la N6-metiladenosina (m6A). La metiltransferasa m6A, la desmetilasa m6A y la proteína de unión al ARN m6A son esenciales para la modificación del ARN m6A.<sup>(36)</sup> Se informa que los genes WTAP, RIPK2, JAK3 y TNFRSF10A identificados por secuenciación de m6A de alto rendimiento en todo el transcriptoma están de acuerdo con m6A, que aumentan en las vías relacionadas con la inflamación, la proliferación celular y la apoptosis en FLS.<sup>(37)</sup>

En la sangre periférica del paciente con AR, se ha demostrado que las demetilases m6A (ALKBH5 y FTO) y la proteína de unión al ARN m6A (YTHDF2) tienen una asociación con DAS-28, complemento 3 (C3) e inmunoglobulina G (IgG).<sup>(36)</sup> Como metiltransferasa clave de m6A, METTL3 puede inhibir la activación de macrófagos pTHP-1 al prevenir la generación de IL-6 y TNF- $\alpha$ , y atenuar la respuesta inflamatoria inducida por LPS a través de la vía de señalización NF- $\kappa$ B.<sup>(38)</sup> Estos estudios brindan nuevas perspectivas para reconocer la patogenia de la AR y encontrar dianas prometedoras para la AR.

### **Conclusiones**

Este trabajo resume nuevas dianas, que incluyen proteínas, pequeños metabolitos moleculares y reguladores de la epigenética. Son dianas moleculares prometedoras para el descubrimiento de fármacos que alivien la aparición de enfermedades y resuelvan la falta de respuesta y las

respuestas parciales, así como los efectos adversos de los FARME actuales. Es innegable que aún se necesitan mayores esfuerzos para definir con mayor precisión las vías de señalización subyacentes afectadas por estas moléculas recién descubiertas y para desarrollar métodos de terapia apropiados. La medicina de precisión es un modelo médico emergente que considera la genética, el medio ambiente y el estilo de vida de los pacientes para seleccionar el tratamiento que podría funcionar mejor para ellos. Los estudios futuros podrían separar a los pacientes con AR en subgrupos y establecer estrategias de medicina de precisión para realizar una terapia personalizada.

## Referencias bibliográficas

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond. Engl.* 2016;388:2023-38.
2. Littlejohn EA, Monrad S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care: Clin O Pr.* 2018;45:237-55.
3. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K, Lundberg K, *et al.* Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and - enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2662-72.
4. Aletaha D, Ramiro S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2018;320:1360-72.
5. Lenz TL, Deutsch A, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, *et al.* Widespread non - additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet.* 2015;47:1085-90.
6. Yap HY, Tee SZY, Wong MMT, Chow SK, Peh S, Teow Y. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells.* 2018;7:161-5.
7. Majorczyk E, Jasek M, Ploski R, Wagner M, Kosior A, Pawlik A, *et al.* Association of PTPN22 single nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis but not with allergic asthma. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:1043-8.
8. Firestein GS. Evolving Concepts of Rheumatoid Arthritis. *Nature.* 2003;423(6937):356-61. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01661>

9. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-Articular Disease Manifestations in Rheumatoid Arthritis: Incidence Trends and Risk Factors Over 46 Years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.722>
10. Rice C, Ghandi-Das D, Negi A. Monitoring of Immunoglobulin Levels in RA Patients on Anti CD20, Rituximab. *Rheumatology.* 2020;59(Suppl 2):94. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa111.197>
11. Ho CTK, Mok CC, Cheung TT, Kwok KY, Yip RML. Management of Rheumatoid Arthritis: 2019 Updated Consensus Recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3331-50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04761-5>
12. Gautam R, Singh M, Gautam S, Rawat JK, Saraf SA, Kaithwas G. Rutin Attenuates Intestinal Toxicity Induced by Methotrexate Linked with Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1069-1>
13. Choy E. Understanding the Dynamics: Pathways Involved in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(Suppl 5):3-11. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes113>
14. Cheng Q, Wu H, Du Y. The Roles of Small-Molecule Inflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Immunol.* 2021;93(3):e12982. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12982>
15. Klein K, Gay S. Epigenetics in Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):76-82. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000128>
16. Reyes IV, Sánchez PE, Muñoz JF, Martínez GE, García T, González V, *et al.* Citocinas (IL-15, IL-21 e IFN-g) en la artritis reumatoide: asociación con la positividad a los autoanticuerpos (RF, anti-CCP, anti-MCV y anti-PADI4) y actividad clínica. *Clin Reumatol.* 2019;38(11):3061-71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04681-4>
17. Cook AD, Louis C, Robinson MJ, Saleh R, Sleeman MA, Hamilton JA. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor an Expression and its Targeting in Antigen-Induced Arthritis and Inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1185-9>

18. Goëb V, Aegerter P, Parmar R, Fardellone P, Vittecoq O, Conaghan PG, *et al.* Progression to Rheumatoid Arthritis in Early Inflammatory Arthritis Is Associated with Low IL-7 Serum Levels. *Ann Rheumatic Dis.* 2013;72(6):1032. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202377>
19. Lee A, Qiao Y, Grigoriev G, Chen J, Park-Min KH, Park SH, *et al.* Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Sustained Signaling and a Prolonged and Unremitting Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):928-38. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37853>
20. Mease PJ. Adalimumab in the Treatment of Arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(1):133-48. DOI: <https://doi.org/10.2147/term.2007.3.1.133>
21. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang Ch. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Frontiers in Immunology.* 2021;12:2716. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155>
22. Bouchareychas L, Grössinger EM, Kang M, Qiu H, Adamopoulos IE. Critical Role of LTB4/BLT1 in IL-23-Induced Synovial Inflammation and Osteoclastogenesis via NF- $\kappa$ B. *J Immunol* (Baltimore Md: 1950). 2017;198(1):452-60. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601346>
23. Qu CH, Hou Y, Bi YF, Han QR, Jiao CH, Zou QF. Diagnostic Values of Serum IL-10 and IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Their Correlation with Serum 14-3-3 $\sigma$  Protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):1899-906. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201903\\_17227](https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17227)
24. Brzustewicz E, Bryl E. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis—Practical and Potential Application of Cytokines as Biomarkers and Targets of Personalized Therapy. *Cytokine.* 2015;76(2):527-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.08.260>
25. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nanki T, Umehara H, Yasuda N, *et al.* A Phase 2 Study of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Modern Rheumatol.* 2021;31(4):783-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1868675>

26. Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T. Leukotriene Receptors as Potential Therapeutic Targets. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2691-701. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci97946>
27. Ramon S, Bancos S, Serhan CN, Phipps RP. Lipoxin A<sub>4</sub> Modulates Adaptive Immunity by Decreasing Memory B-Cell Responses via an ALX/FPR2- Dependent Mechanism. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):357-69. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201343316>
28. Manfredi AA, Baldini M, Camera M, Baldissera E, Brambilla M, Peretti G, *et al*. Anti-Tnfa Agents Curb Platelet Activation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1511-20. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208442>
29. Mateen S, Moin S, Shahzad S, Khan AQ. Level of Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis Patients: Correlation with 25-Hydroxy Vitamin D and Reactive Oxygen Species. *PloS One*. 2017;12(6):e0178879. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178879>
30. Wang KC, Liu YC, El-Shazly M, Shih SP, Du YC, Hsu YM, *et al*. The Antioxidant from Ethanolic Extract of Rosa Cymosa Fruits Activates Phosphatase and Tensin Homolog in Vitro and in Vivo: A New Insight on Its Antileukemic Effect. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1935-58. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20081935>
31. Liu Y, Wei W, Hong C, Wang Y, Sun X, Ma J, *et al*. Calreticulin Induced Endothelial ICAM-1 Up-Regulation Associated with Tristetraprolin Expression Alteration Through PI3K/Akt/eNOS/p38 MAPK Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Mol Immunol*. 2019;107:10-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.01.005>
32. Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N. Inducible Nitric Oxide Synthase During the Late Phase of Sepsis Is Associated with Hypothermia and Immune Cell Migration. *Lab Invest*. 2018;98(5):629-39. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0021-z>
33. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The Endocannabinoid System and its Therapeutic Exploitation. *Nat Rev Drug Discovery*. 2004;3(9):771-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1495>
34. Kinsey SG, Naidu PS, Cravatt BF, Dudley DT, Lichtman AH. Fatty Acid Amide Hydrolase Blockade Attenuates the Development of Collagen-Induced Arthritis and Related Thermal Hyperalgesia in Mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(4):718-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.06.022>

35. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA Methylome Signature in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):110-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201526>
36. Gilbert WV, Bell TA, Schaening C. Messenger RNA Modifications: Form, Distribution, and Function. *Sci (New York NY).* 2016;352(6292):1408-12. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad8711>
37. Jiang H, Cao K, Fan C, Cui X, Ma Y, Liu J. Transcriptome-Wide High-Throughput M6a Sequencing of Differential M6a Methylation Patterns in the Human Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes Cell Line MH7A. *J Inflammation Res.* 2021;14:575-86. DOI: <https://doi.org/10.2147/jir.S296006>
38. Wang J, Yan S, Lu H, Wang S, Xu D. METTL3 Attenuates LPS-Induced Inflammatory Response in Macrophages via NF-kb Signaling Pathway. *Mediators Inflammation.* 2019:3120391. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3120391>

### **Conflicto de interés**

Los autores no refieren conflictos de interés.

### **Contribuciones de los autores**

Conceptualización: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.

Análisis formal: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.

Investigación: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.

Metodología: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.

Redacción del borrador original: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.

Redacción, revisión y edición: Nervo David Domínguez Freire, Pamela Elizabeth Alban Fierro, Ximena Consuelo Freire Oña, Jenniffer Katherine Núñez López.