
Bases Científicas de la terapia con agentes biológicos en las enfermedades reumáticas

Guibert Toledano M, Reyes Llerena Gil A, Hernández Martínez A, Molinero Rodríguez C, Galloso Benitez M.

Servicio Nacional de Reumatología HCQ "10 de Octubre" - CIMEQ

Sin lugar a dudas el constante incremento de los conocimientos en relación con los mecanismos que conducen a la destrucción celular en las enfermedades autoinmunes ha facilitado que un gran número de productos biológicos hayan sido ensayados o estén en fase investigativa.

Posiblemente la Artritis Reumatoide clasifique como un buen ejemplo puesto que no existen evidencias convincentes de que los agentes terapéuticos utilizados hasta la fecha alteren el curso evolutivo de la enfermedad encaminado hacia el desarrollo de erosiones y destrucción articular.

Se ha establecido firmemente que los procesos inmunes desempeñan un papel relevante en la patogenia de la enfermedad (1) y que las células T activadas por un antígeno determinado infiltran la membrana sinovial lo cual conduce a una secuencia de procesos inflamatorios que resultan en proliferación celular y vascular con resorción de cartilago y del hueso subcondral.

Otras vías no inmunológicas pueden contribuir también al daño y destrucción celular en una AR establecida.

Entre los agentes biológicos utilizados en ensayos clínicos tempranos en AR, están: Los anticuerpos monoclonales (mab) dirigidos hacia moléculas de superficie celular tales como CD4, CD5, CD7, CD25, CD52. - dirigidos hacia citoquinas como es el caso del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), se han empleado inhibidores de receptores, anticuerpos monoclonales dirigidos contra determinadas moléculas de adhesión, interferón gamma recombinante, etc.

El TNF, deriva en cuanto a nomenclatura de su aparente habilidad para lisis células transformadas in vitro, causar necrosis hemorrágica de tumores en sistemas experimentales. La primera descripción de la actividad biológica del TNF, fue como tumor con actividad citotóxica y necrótica en suero murino inoculado con bacterias(4).; quedando claro que este agente biológico juega un importante papel en la defensa del huésped, en el status metabólico y en la coordinación de la respuesta inflamatoria y sus secuelas.

Los trabajos en los cuales se ha empleado un anticuerpo monoclonal anti TNF, han arrojado en líneas generales los resultados siguientes:

Mejoramiento de la actividad clínica de la Artritis Reumatoide en cuanto a sensibilidad, al dolor, conteo de articulaciones inflamadas, reducción de reactantes de fase aguda como la proteína C, reactiva.

Bloqueo de otras citoquinas pro-inflamatorias .

En general los resultados apuntan hacia que se trate de una terapia promisorio.

Así mismo la interleucina -1(IL-1), podría jugar un rol central en los procesos inflamatorios, observándose que la administración de anticuerpos contra dicha interleucina, alfa y beta, antes de la artritis producida por colagena II, previene el desarrollo de la enfermedad e incluso, es capaz de normalizar las funciones sintéticas de los condrocitos.(7)

Aunque en diversos ensayos clínicos se han utilizado anticuerpos monoclonales en enfermedades autoinmunes especialmente en AR, la detección constante e incrementada de sistemas receptor ligando actúa como una señalización adicional en la activación de células T, y esto ha conducido al desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales por fusión de proteínas que interfieren con las interacciones receptor ligando (7)

El empleo de anti-CD4 Mb, en pacientes con enfermedad severa y refractaria al tratamiento convencional ha dado resultados alentadores y aunque el uso de diferentes preparaciones de anta CD4 Mb ha provocado distintos hallazgos de laboratorio, su eficacia clínica parece ser comparable (8).

El mejoramiento clínico en ensayos abiertos y tempranos se demostró en 16 (75%) de casos con una duración de tres meses después de instaurado un ciclo simple de tratamiento. Todos los pacientes tratados mostraron una mejoría evidente y en algunos casos la depleción de CD4 fue más duradera.

Estudios sobre la distribución orgánica de anti CD4 mab, demostraron la acumulación específica de anti CD4 en órganos que contienen un elevado número de células T CD4+ (9)

Chuy y col. (10) reportaron que una simple inyección de anti-cm-T412 CD4 mab conduce al atrapamiento completo de las células CD4 circulantes comparado con lo que sucede a nivel articular.

La mayoría de las enfermedades reumáticas autoinmunes se caracterizan por la hiperactividad de los linfocitos B, lo cual provoca hiperganmaglobulinemia y emergencia de anticuerpos. En algunos trabajos se ha demostrado que la hiperactividad se debe en parte a la producción de interleucina 10(11)

En 1989 Tim Mosman y cols. Caracterizaron la IL-10 por sus propiedades de inhibir en los linfocitos T, la síntesis de interferon gamma.(12)

Después de la clonación del gen de la IL-10, (13-14), se hizo evidente que sus efectos en el sistema inmune irían más allá de esta única función.

La IL-10, inhibe la mayoría de las funciones de los macrófagos y de los linfocitos T(en menor grado), promueve la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas y, por otra parte, dirige las reacciones inmunológicas inducidas por antígenos hacia una respuesta humoral en lugar de una mediada por células. (15-16)

La IL-10 impide la proliferación(17-18), la inhibición de la producción de interferon gamma por los linfocitos T cooperadores, sin embargo, las funciones de los linfocitos T CD-8, +, no se modifica por los efectos inhibitorios de estas citoquina.

La IL-10 presenta también efectos supresores lo cual limita el resultado deletéreo que podría existir por una excesiva respuesta inmune.

Después de casi ocho años de haber sido descrita son ya muchos los efectos biológicos que se conocen de esta citoquina tanto en situaciones normales como patológicas (efectos benéficos en AR, deletéreos en Lupus.)

El papel que juega en el Lupus resulta indiscutible. La producción de IL-10 por células que no pertenecen al sistema inmune puede sustentar los efectos negativos de la exposición al sol y el emba-

razo en el curso del Lupus. Ello sugiere que los antagonistas de la IL-10 pueden tener efecto benéfico en pacientes con esta enfermedad, a propósito de los cuales debemos destacar que el inmunomodulador As 101, estimula la producción de una serie de citoquinas tanto in vitro como in vivo y tiene gran habilidad para disminuir significativamente los niveles de IL-10 en murinos y en pacientes con cáncer (21)

Finalmente resulta oportuno enumerar las potenciales ventajas y desventajas que se le atribuyen a los agentes biológicos (22)

VENTAJAS ATRIBUIBLES A LOS AGENTES BIOLÓGICOS

1. *Presentan un rápido comienzo de sus efectos*
2. *Pueden constituir una terapéutica de inducción*
3. *Son capaces de controlar las exacerbaciones de las enfermedades.*
4. *Constituyen un medio racional para combinar terapias*
5. *Sirven para aquilatar la respuesta de la enfermedad ante la terapéutica*

DESVENTAJAS

1. *Sus efectos clínicos son de corta duración*
2. *Se requiere de tratamientos repetitivos*
3. *La administración es parenteral.*
4. *Elevados costos*
5. *Toxicidad asociada*
6. *Pueden requerir de un prolongado monitoreo dado su posible efecto inmunosupresor.*

Aun está por determinar si en realidad esta alternativa que representan los agentes biológicos constituye la terapéutica futura de las enfermedades reumáticas autoinmunes. De cualquier modo vale la pena continuar encausando los esfuerzos científicos en ese sentido.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Harris ED: Rheumatoid Arthritis Arthritis . pathophysiology and implications for therapy. N Engl J. Med. 322: 122277-1289, 1990.
- 2- Panayi G S, Lanchbury J S, Kingsley G H: The importance of the T-cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis . In Arthritis Rheum 35:729-735, 1992
- 3- Koopman W J. Do nonimmunologically mediated pathways play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis . Rheum Dis Clin N Am 19; 107-122, 1993
- 4- Old L J: Tumor Necrosis Factor . Sci. Am 1988, 258:41-49

- 5- Beutter B, Cerami A; Cachetin. More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987, 316: 379-385
- 6- Morgan A, Nesbitt A M: Tumor Necrosis Factor . Were arend now. *Citokine* 1991; 3: 361-363
- 7- Joachin R. Kalden, and Bemhard Manger: Biologic agent in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 1995, 7: 191-197
- 8- Emmrich F, Schulze- Koops H, Burmester G: Anti-CD4 and other antibodies to cell surface antigens for therapy. In *Immunopharmacology of joints and connective tissue*. Ed. By Davies e, Dingle J. Orlando, F.L. Academic Press; 1994. 87-117.
- 9- Kinne R, Becker W, Simon O, Paganelli G, and et al, Joint uptake and distribution of a technetium – 99m – labeled anti-rat CD4 monoclonal antibody in rat adjuvant arthritis. *J. Nuclear Med.* 1993, 34: 92-98.
- 10- Choy EHS, Pitzalis C, Bijilia, et al: the amount of anti-CD4 of monoclonal antibody entering the rheumatoid joint.
- 11- Llorente Luis, Richard- Patin I. La interleucina 10 en enfermedades reumáticas . *Rev. Mex. Reumatología* 1996; 11, 2: Marzo/ Abril 1996, 59-64.
- 12- Fiorentino D, Bond MW, Mosmann TR: Two types of mouse Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp. Med.* 1989; 170: 2081-95.
- 13- Viera P., de Waal-Malekyt r, Dang MN, et al: Isolation and expression of human Cytokine synthesis inhibitor factor CDNA clones : Homology to Epstein Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 1991; 88: 1172-6.
- 14- Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248:1230-4.
- 15- Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and Type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferative and cytokine production. *L. Immunol.* 1993; 150: 353-60.
- 16- Li J, Elliot JF, Mosmann TR: IL-10 inhibits cytokine production, vascular leakage and swelling during helper 1 cell-induced delayed type hypersensitivity. *L. Immunol.* 1994. 153:3967.
- 17- Schlaak JF, Hermann E, Gallati H. et al: Differential effects of IL-10 on proliferation and cytokine production of human g/d and a/b T cells. *Scand L Immunol* 1990; 39: 209-15.
- 18- Tagak, Motosowski H, Tosato G: Human interleukin-10 can directly inhibit T-cell growth. *Blood* 1993; 81: 2964-71.
- 19- Howard M, O'Garra A: Biological properties of IL-10. *Immunol. Today* 1992; 13:198-200.
- 20- Llorente L, Zou W, Levy Y et al: Role of interleukin-10 in the B lymphocyte hyperactivity and antibody production of human systemic lupus erythematosus. *L. Exp Med* 181: 839-844, 1995.
- 21- Sretni B, Tichler, A. Shani, R. Catane, B. Kaufman, et al. Predominance of Th1 response in tumor bearing mice and cancer patients treated with AS101. *L. Natl. Cancer Inst.* 88: 1276. 1996.
- 22- Stran Vibeke: Treatment of Rheumatoid Arthritis; Use of Biologic Agents. *American College Of Rheumatology.* 1995 National Scientific Syllabus, Oct 23-26, 1995.