

LA ARTRITIS REUMATOIDEA: UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE INFLAMATORIA

NATALIA SANTUCCI*

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario. IDICER - CONICET - Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Resumen: Las enfermedades autoinmunes son un grupo complejo de patologías crónicas que se caracterizan por una disfunción del sistema inmune, donde éste pierde la tolerancia ante lo propio y comienza a dañar órganos y tejidos. La diversidad que presenta este grupo de patologías es tal que puede ir desde desórdenes donde se ve involucrado un único órgano, con anticuerpos o células T reactivas hacia algún antígeno presente en el órgano blanco, hasta enfermedades sistémicas, caracterizadas por una auto-reactividad ante antígenos que se encuentran distribuidos en múltiples órganos y tejidos. La Artritis Reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, la cual afecta principalmente las articulaciones, aunque puede comprometer otros órganos del cuerpo. La inflamación articular es el signo por excelencia y aún hoy es considerada una patología autoinmune de causa desconocida. El diagnóstico temprano es clave para evitar o, al menos, reducir la destrucción articular, que conlleva a la discapacidad física, alterando notoriamente la calidad de vida de quien la padece y de su entorno. La presente revisión pone el acento en los avances sobre la respuesta autoinmune inflamatoria que se establece en el desarrollo de esta patología, entendiendo que mientras más información haya al respecto, más y mejores estrategias de tratamiento serán pasibles de desarrollo.

Palabras clave: Artritis reumatoide; Autoinmunidad; Inflamación; Citoquinas.

RHEUMATOID ARTHRITIS: AN AUTOIMMUNE INFLAMMATORY DISEASE.

Abstract

Autoimmune diseases are chronic pathologies characterized by a dysfunction in the immune system, with loss of self-tolerance which induces organ and tissue damage. These diseases are extremely diverse, considering that some of them compromise only one organ, with antibodies or reactive T cells directed towards an antigen from the target organ, while others are systemic and characterized by self reactivity to some antigens with broad distribution in organs and tissues. Rheumatoid Arthritis, a chronic inflammatory systemic autoimmune disease, mainly affects joints, although it may also compromise other organs. Joint inflammation is the main sign of the disease and, even in our days, its causes are not completely understood. Early diagnostic of the pathology is crucial to avoid, or limit, joint destruction, which is the leading cause of physical disability, affecting the quality of life of those who suffer from arthritis. This revision emphasizes the advances in the knowledge of the inflammatory autoimmune response that underlies the development of this pathology, understanding that the more information we gather in this regard, the more and better treatment strategies will be developed.

Key words: Rheumatoid Arthritis; Autoimmunity; Inflammation; Cytokines.

* Dirección postal: Santa Fe 3100, CUAS IV, 2º piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: nesantucci@gmail.com

Las enfermedades autoinmunes son un grupo complejo de patologías crónicas que se caracterizan por una disfunción del sistema inmune (SI). Dicho sistema ha surgido y evolucionado para responder ante agentes exógenos y/o endógenos que constituyan una amenaza en el mantenimiento de la homeostasis y puedan causar patología. Sin embargo, por razones que involucran múltiples factores, puede suceder que comience a responder y dañar los propios órganos y tejidos, siendo esta pérdida de tolerancia ante lo propio la base de toda enfermedad autoinmune. Se conocen hasta el momento una centena de enfermedades autoinmunes, siendo la tiroiditis autoinmune y la diabetes de tipo 1 las de mayor prevalencia. Dentro de este grupo de patologías, algunas son órgano-específicas en tanto existen otras que involucran a varios órganos.¹

La prevalencia global de las enfermedades autoinmunes es de 3 a 5%; sin embargo, ésta, al igual que la incidencia, difieren según el tipo de patología, el área geográfica que se analice y las características sociodemográficas de la población en cuestión. A su vez, dentro de la diversidad de factores que intervienen en la distribución de este tipo de enfermedades, es de particular atención el sexo biológico ya que, con excepción de la enfermedad de Crohn, las enfermedades autoinmunes afectan en mayor proporción a las mujeres.¹

En lo que respecta a la base genética de las patologías autoinmunes, la mayoría de ellas son causadas por múltiples factores genéticos, siendo muy pocas las enfermedades de base monogénica. Si bien se han hecho estudios de secuenciación genómica masiva (GWAS – *Genome Wide Association Studies*), éstos no tienen un valor predictivo importante, y el Antígeno Leucocitario Humano (HLA) sigue siendo el componente más fuerte a la hora de encontrar predictores. Por otra parte, estudios en gemelos homocigotas demuestran que la concordancia en la frecuencia de aparición de enfermedades autoinmunes va de un 12 a un 45%, indicando la importancia de otros factores independientes de la susceptibilidad genética. En los últimos años ha tomado relevancia la participación de mecanismos epigenéticos en la regulación de la pérdida de la tolerancia, lo cual subraya la contribución de componentes socioambientales en la aparición de este tipo de patologías. En este sentido, se han logrado identificar algunos agentes que claramente desempeñan un papel en el gatillado de la pérdida de tolerancia. Entre ellos se destacan el tipo de dieta, la microbiota, algunos procesos infecciosos y tam-

bién ciertos xenobióticos como el humo del tabaco, hormonas, radiación ultravioleta, metales pesados, vacunas e implantes de colágeno o silicona.^{1,2}

Otro aspecto a considerar dentro de la diversidad de enfermedades autoinmunes existentes son los mecanismos que operan para generar el daño tisular característico de cada una de ellas. La presencia de autoanticuerpos es común a muchas de estas patologías. Uno de los efectos patogénicos mejor establecidos de este tipo de anticuerpos es la destrucción citotóxica de las células a través de un mecanismo conocido como Citotoxicidad Anticuerpo Dependiente (ADC), donde el anticuerpo reconoce estructuras de la superficie celular, y con su región Fc activa las células *natural killer* (NK) para así destruir la célula blanco. Otro mecanismo de importancia es la presencia de linfocitos T (LT) autorreactivos, capaces de reconocer autoantígenos en el contexto del MHC y activar los mecanismos de citotoxicidad correspondientes (Vía Fas-FasL, secreción de gránulos citotóxicos, producción de citocinas). A su vez, dependiendo del microambiente que se establezca en el órgano blanco, los LT CD4⁺ colaboradores (Th) vírgenes podrán diferenciarse a distintos perfiles más o menos inflamatorios (Th1, Th2, Treg, Th17, Tfh) que colaborarán en la perpetuación del proceso autoinmune.¹

El campo de las enfermedades autoinmunes está compuesto por patologías que presentan tal diversidad que pueden ir desde desórdenes donde se ve involucrado un único órgano, con anticuerpos o células T reactivas hacia algún antígeno presente en el órgano blanco, hasta enfermedades sistémicas, caracterizadas por una autoactividad ante antígenos que se encuentran distribuidos en múltiples órganos y tejidos. La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, en la cual la inflamación articular es el signo por excelencia. Considerada una patología autoinmune de causa desconocida, afecta principalmente las articulaciones, aunque puede comprometer otros órganos del cuerpo. De no ser tratada a tiempo produce destrucción articular, que conlleva a la discapacidad física, alterando notoriamente la calidad de vida de quien la padece y de su entorno. En lo que respecta a su prevalencia a nivel global, 1-2% de la población mundial desarrolla esta patología, siendo una de las enfermedades autoinmunes más extendidas. Predomina en países desarrollados y en la población femenina, con tres veces más cantidad de casos en mujeres respecto a hombres.^{3,4} En cuanto a lo que sucede a nivel regional, algunos estudios América

del Sur indican que un 0,5% de la población podría verse afectado por esta enfermedad, con variaciones según el país.^{5,6} Un estudio reciente muestra que, en lo que respecta a Argentina, la prevalencia de la AR ronda el 1%, con una tasa de incidencia anual de 19 cada 100.000 habitantes.⁷

Los inicios de los síntomas de AR suelen surgir alrededor de los 40 años de vida, aquejando más frecuentemente a personas entre 30 y 50 años de edad,⁴ un rango etario que coincide con el momento socioeconómicamente productivo de la vida, y que enfrenta al paciente a la pérdida de poder adquisitivo, y al sistema de salud, a la carga económica que el tratamiento representa.⁷ El origen etiopatogénico de esta enfermedad no se comprende del todo. Involucra tanto a factores genéticos como ambientales, que resultan en una activación del SI innato como específico. La susceptibilidad a padecer AR está definida por el patrón de genes heredados, habiéndose establecido décadas atrás que dentro de los de mayor relevancia están los genes del sistema HLA, particularmente HLA BRB1.⁸ Sin embargo, recientemente y a partir de estudios de GWAS se han identificado más de 100 *loci* involucrados. La fosfatasa PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase non-receptor type 22*), que regula negativamente la intensidad de la señalización mediada por el receptor de células T (TCR) también muestra una fuerte asociación con la AR. Otros genes que presentan polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) asociados con la enfermedad incluyen a CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*), TTA1 (*Tumor necrosis factor receptor family Associated Factor 1*), el factor de transcripción STAT4, el receptor para quimiocinas CCR6, IRF5 (*Interferon Response Factor 5*) y PADI4 (peptidil arginina deiminasa 4), una enzima que interviene en la citrulinización de proteínas.⁹ Todos estos factores son importantes a nivel de la regulación de la RI: PTPN22, CTLA4 y STAT4 están involucrados en la estimulación de la célula T, su activación y diferenciación funcional. En tanto que TRAF1 e IRF5 están implicados en las vías de señalización que dependen del factor nuclear NF-κB.⁹

A su vez, en la patogénesis de la AR los factores genéticos son solo un aspecto en la red causal de la enfermedad. Otra cuestión no menor son los factores ambientales, dentro de los cuales el tabaquismo aumenta notoriamente la susceptibilidad. Esto probablemente se deba a que los genes del HLA interactúan con el ambiente, particularmente en las superficies mucosas.

En un primer momento se produce una RI adaptativa normal ante la modificación de péptidos inducida por el estrés, particularmente por citrulinización: eventos azarosos como el hábito de fumar, las infecciones, o inflamaciones de la mucosa de otro origen inducen enzimas como la PADI, que alteran péptidos y producen neoantígenos.¹⁰ La permanente estimulación del SI innato a nivel de la mucosa lleva a la producción de péptidos citrulinados que luego son presentados al SI adaptativo con la consecuente formación de auto-anticuerpos anti proteínas citrulinadas (ACPA). Los clones reactivos que reconocen estos neoantígenos no tuvieron la oportunidad de ser eliminados durante el desarrollo del SI, por ende tienen toda la capacidad de responder. Una vez producidos los ACPAs, se formarán inmunocomplejos solubles en circulación que, tras acceder al líquido sinovial llevarán a la activación de los osteoclastos, dañando condrocitos, colágeno y proteoglicanos. La inflamación sinovial progresará y colaborará en la generación de neoepitopes en antígenos específicos de las articulaciones (además de la citrulinización, la carbamilación de residuos de lisina también contribuye a la generación de neoepitopes en proteínas como el colágeno o el fibrinógeno), para posteriormente activar la RI específica produciendo una sinovitis crónica y destructiva junto a trastornos sistémicos como fiebre y fatiga, producto de las citocinas liberadas.⁸ La aparición de ACPAs es un hecho altamente específico de la AR, presente en dos tercios de los pacientes diagnosticados con la enfermedad.⁹ Por esta razón su aparición es utilizada como criterio de clasificación de la AR, ya que su presencia se asocia con un fenotipo más severo y agresivo de la patología.³

La hiperplasia sinovial y la angiogénesis son características prominentes de la AR, contribuyendo a la erosión del cartílago. A medida que la patología progresa, los fibroblastos sinoviales o sinoviocitos se transforman, adquiriendo un fenotipo agresivo e invasor, y proliferan de manera independiente de anclaje, invadiendo el cartílago y el hueso adyacentes.¹¹ A su vez, expresan una variedad de genes que promueven la inflamación, la angiogénesis y la degradación tisular. Esta transformación que sufren los sinoviocitos se encuentra ampliamente regulada por diferentes factores de transcripción activados en las vías inflamatorias, como por ejemplo NF-κB, c-Myc, CREB y p53, capaces de modular la proliferación del sinoviocito y la invasión, al igual que la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP), responsables de la erosión osteoarticular.^{11,12}

Otra característica patológica de la AR es la infiltración de células inflamatorias. A lo largo del tiempo se ha caracterizado a las poblaciones celulares que componen este infiltrado, siendo los macrófagos, las células Th CD4⁺ y las células B las principales responsables de la patogénesis. Los macrófagos desempeñan un papel fundamental tanto en el inicio como en el desarrollo de la enfermedad. Representan entre un 30 y un 40% del contenido celular, por lo tanto son la mayor fuente de citocinas, quimiocinas y enzimas con capacidad de degradar diferentes componentes tisulares como las MMPs. A su vez se cree que los mediadores producidos por estas células también intervienen en la angiogénesis sinovial. El número de macrófagos en el tejido sinovial es importante, ya que es un marcador de la severidad de la enfermedad, así como de la respuesta a la terapia. El número de células mieloides correlaciona con la inflamación sinovial y la actividad de la enfermedad en la AR.⁹

Las células Th CD4⁺ contribuyen notablemente a las funciones efectoras de otras células como las células T CD8⁺ y las células NK, y en su estado *naïve* (virgen) pueden ser polarizadas a diferentes perfiles funcionales de células Th tales como Th1, Th2, Th17, Th folicular (Tfh), y T regulador (Treg). Esta polarización se logra mediante la interacción del TCR con distintas moléculas coestimuladoras así como a la exposición a determinadas citocinas, propias del microambiente previamente constituido por las células de la inmunidad innata. La AR fue históricamente definida como un desorden Th1/Th2, con una preponderancia del perfil Th1. Sin embargo, con la profundización de su estudio y en la medida que el perfil Th17 fue mostrando su alta asociación con las patologías autoinmunes, la AR comenzó a ser interpretada como una patología con un claro perfil Th17. Además, los niveles de interleucinas (IL) 17, 21 y 23 se encuentran aumentados en pacientes con AR, siendo las dos primeras mayores en sus concentraciones en aquellos individuos con la enfermedad activa respecto a los inactivos. Por otra parte, hoy sabemos de la alta plasticidad que presentan las células Th17 y su capacidad de diferenciarse hacia un perfil tipo Th1, aunque secretor de IL-17 y con alta expresión del receptor para IL-23. Este perfil Th17/Th1, también llamado Th17.1, se encuentra aumentado en sitios donde hay inflamación, es resistente a la supresión mediada por células Treg y está presente tanto en AR como en otras patologías autoinmunes, contribuyendo al proceso inflamatorio; ya que

además de las citocinas propias del perfil Th17, las células Th17.1 expresan el factor de transcripción T-bet, que induce la producción de altas cantidades de Interferón γ (IFN γ) y de la proteína resistente a multidrogas MDR-1, pudiendo esta última regular la biodisponibilidad de esteroides y dificultar la absorción de glucocorticoides.^{13, 14}

Se ha observado que el eje IL-23/IL-17 desempeña una función importante en varias patologías reumáticas, entre ellas la AR. La IL-23 induce la diferenciación y activación del perfil Th 17. A su vez, las células Th17 secretan una amplia variedad de citocinas que incluyen IL-17A, IL-17F, e IL-22, las cuales estimulan los fibroblastos sinoviales y los macrófagos para que produzcan una gran cantidad de factores pro-inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8, Factor Necrótico Tumoral alfa (TNF- α) y Prostaglandina E₂ (PGE₂), con el subsecuente agravamiento de la inflamación sinovial y promoción en cuanto a la cronicidad de la patología¹⁴.¹⁵ Así, los sinoviocitos reclutan neutrófilos y monocitos/macrófagos en el sitio de inflamación mediante la secreción de quimiocinas como la IL-8. Además, las células Th17 estimulan a las células estromales de la sinovial y a las células linfoides innatas a secretar Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos/Macrófagos (GM-CSF) exacerbando la inflamación articular. A su vez, IL-17 sinergiza con IL-1 β y TNF- α para estimular la producción de IL-6 y MMPs. Otro dato interesante es que la inhibición combinada de IL-17, IL-1 β y TNF α disminuye significativamente la inflamación sinovial y la destrucción ósea. Sumado a ello, también hay estudios donde las células Th17 promueven la angiogénesis en AR. En resumen, las células Th17 desempeñan un papel importante en las fases más tempranas de la AR, provocando la inflamación sinovial y la formación del *pannus* a la par que promueven la destrucción del hueso y cartílago articular. Además, las subpoblaciones que derivan de la diferenciación de las células Th17 contribuyen a la inflamación crónica severa y la perpetuación de la AR.^{13, 15} Dentro de las propuestas terapéuticas enfocadas en este perfil celular y las citocinas que secreta, se encuentran los anticuerpos monoclonales neutralizantes de IL-17 y de su receptor, IL-17R, que, en función de los resultados provenientes de estudios de fase II, han mostrado ser una opción para aquellos pacientes que no responden a las terapias con DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drug*).¹⁵

Por su parte, en lo que concierne a las citocinas efectoras más importantes de esta enfermedad, están TNF- α , IL-1 β , IL-17A, interferón (IFN)- γ y el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK-L). TNF- α es una de las citocinas más significativa en una amplia variedad de enfermedades, con una gran abundancia en las articulaciones reumáticas así como en circulación. Dentro de sus efectos, estimula a la colagenasa y a la PGE₂, induce la reabsorción del hueso e inhibe su formación. También aumenta la secreción de RANK-L, un importante regulador de la regeneración y remodelación ósea, por parte de los osteocitos, el que luego promoverá la osteoclastogénesis. Otra función importante de esta citocina en la patogénesis de la AR es su capacidad de inducir la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β e IL-6, promoviendo así el establecimiento de un ambiente claramente inflamatorio en el sinovio.¹⁶ A su vez, IL-1 β es una de las citocinas primarias en AR, secretada por los macrófagos sinoviales, con múltiples efectos biológicos incluyendo la síntesis de prostaglandinas, colagenasa, estimulación de fibroblastos y quimiotaxis para células B y T. Pese a que IL-1 es clave en esta patología, las terapias anti-IL-1 intentadas hasta el momento han sido de limitado éxito.⁸ Además, la acción conjunta de IL-1 β y TNF- α provoca la producción de otras citocinas, la expresión de un perfil de adhesión, y la generación de MMP.⁸

En lo que concierne a IFN- γ , los pacientes con AR muestran elevados niveles en plasma, fluido y tejido sinovial. Una amplia variedad de células inmunes son las responsables de la producción de esta citocina tales como células T, B, NK, células dendríticas, neutrófilos y monocitos/macrófagos. Luego, al unirse a su receptor específico (de expresión ubicua), se activará la transcripción de los genes de respuesta a IFN que, a su vez, estimularán múltiples vías de señalización. De esta manera se inducirá la presentación antigénica y la activación macrofágica. Los macrófagos, una vez activados por IFN- γ , producirán la quimiocina CXCL10, que promueve la diferenciación de los osteoclastos median-

te la inducción de RANK-L y TNF- α por parte de las células CD4⁺. Bajo condiciones fisiológicas normales, RANK-L es principalmente producido por los osteoblastos. Sin embargo, en AR tanto las células inmunes como los sinoviocitos tipo fibroblastos son la fuente más importante, induciendo así una activación anormal del osteoclasto que resulta en la destrucción ósea.¹⁶

Actualmente, con el auge de las drogas inmunobiológicas, la gran mayoría de los tratamientos para estas enfermedades apuntan al bloqueo de estas citocinas, principalmente mediante el uso de anticuerpos monoclonales capaces de reconocerlas. En general, los pacientes con AR son tratados con una combinación de drogas anti-inflamatorias no esteroideas, corticosteroides, drogas anti-reumáticas y/o terapias de bloqueo de blancos biológicos específicos como inhibidores de TNF- α , terapias de depleción de células B, tratamientos con constructos proteicos en los que se fusiona la región Fc de IgG1 con CTL4A o el bloqueo del receptor para IL-6.³ Sin embargo, no todos los pacientes con AR responden favorablemente a la combinación de drogas anti-reumáticas disponibles. Por ende sigue siendo importante la identificación de nuevos blancos así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas; hay un aumento en el interés en pequeñas moléculas que bloqueen la producción de citocinas y su señalización, que podrían ofrecer una ventaja competitiva sobre las terapias biológicas, particularmente si se mejora la eficacia y disminuyen los efectos colaterales.⁸

A modo de conclusión, la AR es una patología autoinmune sistémica que ofrece un campo constante de investigación, ya que el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que subyacen a la fisiopatología de la enfermedad se encuentra en permanente evolución. El avance en la comprensión de los mismos permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas, con menores efectos adversos y capaces de ofrecer mayores y mejores posibilidades de una vida de calidad para quienes sufren esta enfermedad.

Bibliografía

1. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. *Human autoimmune diseases: A comprehensive update*. J Intern Med 278:369-395, 2015.
2. Wu H, Chen Y, Zhu H, Zhao M, Lu Q. *The pathogenic role of dysregulated epigenetic modifications in autoimmune diseases*. Front Immunol 10:2305, 2019.
3. Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA. *Insight into the endocrine system and the immune system: A review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. Front Immunol 8:720, 2017.
4. Kumar LD, Karthik R, Gayathri N, Sivasudha T. *Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis*. Biomed Pharmacother 79:52-61, 2016.
5. Scublinsky D, Gonzalez CD. *Quantifying disease in challenging conditions: Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 43:1263-1264, 2016.
6. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol 32:174-187, 2018.
7. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. *Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in Argentina*. Rev Peru Med Exp Salud Publica 37:532-540, 2020.
8. Venuturupalli S. *Immune mechanisms and novel targets in rheumatoid arthritis*. Immunol Allergy Clin North Am 37:301-313, 2017.
9. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. *Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Biomed J 44:172-182, 2020.
10. Firestein GS. *The disease formerly known as rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther 16:114, 2014.
11. Li M, Luo X, Long X, y col. *Potential role of mitochondria in synoviocytes*. Clin Rheumatol 40:447-457, 2021.
12. Lee KH, Ahn BS, Cha D, y col. *Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review*. Autoimmun Rev 19:102469, 2020.
13. Yang P, Qian FY, Zhang MF, y col. *Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis*. J Leukoc Biol 106:1233-1240, 2019.
14. van Hamburg JP, Tas SW. *Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis*. J Autoimmun 87:69-81, 2018.
15. Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, y col. *Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview*. Front Immunol 12:637829, 2021.
16. Lin Y, Anzaghe M, Schülke S. *Treatment options for rheumatoid arthritis*. Cells 9:880, 2020.