

Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias

Silvia Sánchez-Ramón^{a,*}, Francisco Javier López-Longo^b y Luis Carreño^b

^a Servicio de Inmunología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2010

Aceptado el 1 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Citocinas
Artritis reumatoide
Interleucina-17
Interleucina-18
Interleucina-23
Adipocinas

Keywords:

Cytokines
Rheumatoid arthritis
Interleukin 17
Interleukin 18
Interleukin 23
Adipokines

R E S U M E N

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica caracterizada por sinovitis y destrucción progresiva del cartílago articular y hueso subyacente, junto con diversas manifestaciones extraarticulares. Las citocinas actúan como mediadores solubles responsables del proceso inflamatorio. El bloqueo terapéutico mediante anticuerpos monoclonales de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral-alfa y la interleucina 1 ha demostrado una clara eficacia sobre la inflamación y las manifestaciones clínicas de la AR, si bien no son eficaces en todos los pacientes. Se presenta una revisión de nuevas citocinas relevantes en la fisiopatología de la AR que representan potenciales biomarcadores inflamatorios de la AR. El reto actual consiste en desarrollar biomarcadores que permitan un diagnóstico más precoz, marcadores pronósticos y nuevos candidatos terapéuticos. La administración combinada de varias de ellas podría permitir una aproximación personalizada de estas terapias.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines

A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by synovitis and progressive destruction of the joint cartilage and underlying bone, together with diverse extra-articular manifestations. Cytokines act as soluble effector mediators of the inflammatory process. Therapeutic neutralization with monoclonal antibodies against the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and interleukin 1 (IL-1) has shown a clear efficacy on inflammation and clinical manifestations of RA, although a percentage of patients do not respond. This review covers new relevant cytokines in the RA pathophysiology and potential biomarkers of inflammation. The current challenge is to develop biomarkers that enable an earlier diagnosis, as well as prognostic markers and new therapeutic candidates. Combined administration of several of these cytokines could eventually address a personalized treatment approach for each patient.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Fisiopatología de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmunitaria que afecta en la actualidad a 200.000 personas en España, con 6.500 nuevos pacientes anuales en nuestro país. Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción progresiva del cartílago articular y del hueso, con alteraciones estructurales, dolor y la consiguiente limitación

funcional¹. El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (< 30 kD) con vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, así como también por determinadas células de otros tejidos, y son mediadores fundamentales de la transmisión de señales intercelulares.

Los factores etiológicos de la AR son poco conocidos, pero se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos que intervienen

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssanchez.hgugm@salud.madrid.org (S. Sánchez-Ramón).

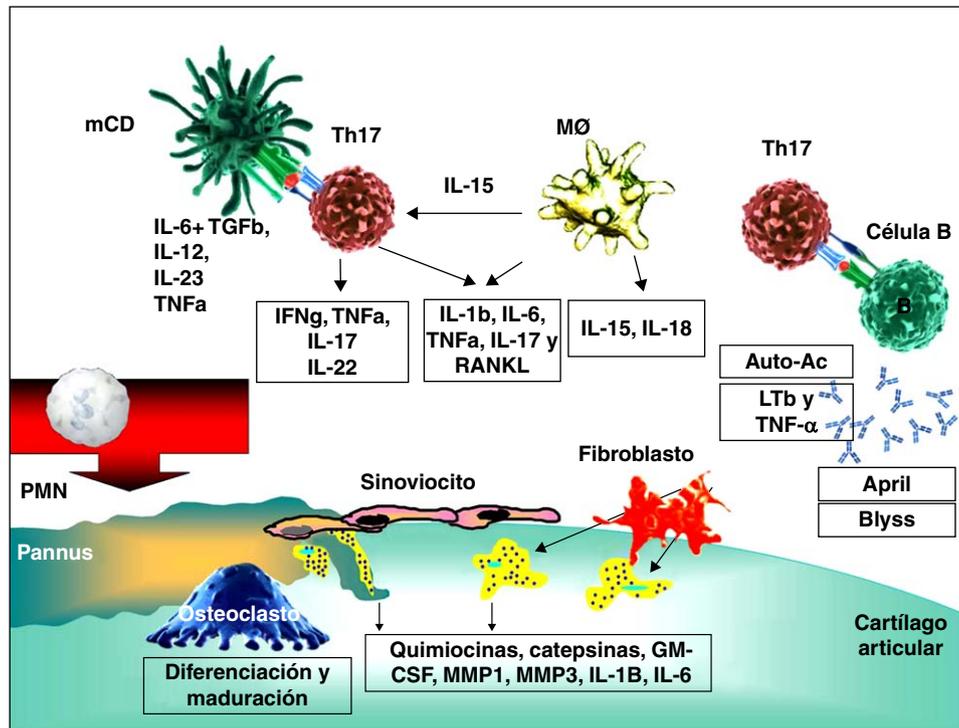


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis y resorción ósea, culminando en la liberación de enzimas y daño tisular. Adaptado de Isaacs et al⁸.

en su fisiopatología. En la membrana sinovial que tapiza la superficie articular y las vainas tendinosas se produce una infiltración por diversas células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina (IL-17), parecen desempeñar un papel iniciador, interaccionando con células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B² (fig. 1). Los macrófagos son células fundamentales en la fisiopatología y la magnitud de su infiltración se correlaciona con los síntomas, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 β , implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR³. Los fibroblastos sinoviales son inicialmente activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con regulación al alta de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular⁴. Los linfocitos B actúan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), como células activadoras de los linfocitos T en su función de células presentadoras de antígeno (APC) y de activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF- α y linfoxina β . Además, se forman folículos linfoides en el tejido sinovial, lo que sugiere que la presentación de antígenos tiene lugar localmente, mientras que en otros pacientes los linfocitos B se distribuyen en agregados o difusamente. Por último, se produce una activación e hiperplasia de los mastocitos a nivel articular. El tejido inflamatorio o *pannus* adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. La activación de los osteoclastos del hueso periarticular conduce a la resorción y se forman las erosiones óseas características de la enfermedad⁵. La función de las células T CD4⁺ reguladoras está disminuida, lo que contribuye al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la inmunidad.

La angiogénesis se refiere a la formación de nuevos capilares o neovascularización a partir de vasos preexistentes, a diferencia de la vasculogénesis o formación de capilares de novo a partir de células precursoras endoteliales. La angiogénesis es un proceso precoz y

crítico en la fisiopatología de la AR, que depende de la activación, la migración y la proliferación de células endoteliales, con un papel importante de la IL-17.

La AR puede afectar también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas, como astenia marcada, anemia y osteoporosis, causa importante de comorbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Las citocinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el TNF- α y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar sinérgicamente, por lo que se definieron como las primeras dianas terapéuticas⁶. El TNF- α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la IL-1 β media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglicanos, etc.)⁷. Los inhibidores naturales de las citocinas proinflamatorias, tales como el antagonista del receptor de la IL-1 (IL1-Ra), sIL1-RI, sIL1-RII, sTNF-RI, sTNF-RII, están incrementados, pero no lo suficiente como para contrarrestar el efecto antiinflamatorio.

Las terapias biológicas disponibles en la actualidad, dirigidas fundamentalmente frente a citocinas o a moléculas expresadas en determinadas células implicadas en la etiopatogenia de la AR, han transformado radicalmente la evolución de la enfermedad, permitiendo a los pacientes mantener su independencia funcional y mejorando su calidad de vida. El mayor reto actual consiste en identificar biomarcadores que permitan un diagnóstico más precoz, marcadores pronósticos y nuevas dianas terapéuticas más eficaces que permitan optimizar el tratamiento de manera individualizada⁸.

Citocinas y receptores de citocinas expresadas en los tejidos de la articulación

La secreción de citocinas constituye un mecanismo fundamental en la modulación de la respuesta inmunológica. El patrón de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383393>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383393>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)