

Modelos animales en la artritis reumatoide

Mònica Gumà Uriel

Laboratory of Gene Regulation and Signal Transduction, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California, San Diego. USA

El conocimiento de la patogenia y el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha experimentado un gran avance en los últimos 25 años. El desarrollo de técnicas moleculares ha ayudado, sin duda, a este avance, pero no es casualidad que el inicio de este período coincida con el incremento en el uso de modelos animales, como la artritis inducida por antígeno (AIA), o especialmente el descubrimiento del modelo de artritis inducida por colágeno tipo II (CIA).

El listado de modelos murinos que se usan para el estudio de la AR y para probar nuevos tratamientos es extenso¹⁻³. El modelo de artritis adyuvante en ratas, que depende de la estimulación de macrófagos y la consecuente aparición de células T y B autoinmunitarias fue muy utilizado en los años sesenta para evaluar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Aunque en otro modelo, el de AIA, hay una infiltración en la sinovial de células T CD4⁺, linfocitos B, células mastocitos y macrófagos y, por lo tanto, es un modelo que se asemeja razonablemente a la AR, la artritis inducida por colágeno tipo II es el modelo más usado en la actualidad por ser más semejante a la AR que otros modelos⁴. Los ratones o ratas se inmunizan con colágeno heterólogo tipo II lo que provoca una respuesta inmunitaria al colágeno dependiente de células T CD4⁺. Las lesiones secundarias a esta respuesta se parecen a las de la AR, e incluyen inflamación sinovial, formación de paño sinovial, erosión del cartilago y del hueso, y responden muy levemente a terapias como los AINE.

Otros modelos son los de artritis inducidas por anticuerpos, en que se inyecta tanto anticuerpos anticolágeno tipo II como antiglicosa-6-fosfoisomerasa^{5,6}. Estos modelos pasivos no necesitan una respuesta autoinmunitaria para inducir la artritis por lo que se utilizan para el estudio de mecanismos efectores. La creación de ratones transgénicos que sobreexpresan citocinas que son esenciales en la patogenia de la AR, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o la interleucina 1 (IL-1),

proporciona un sistema en el que estudiar los mecanismos de artritis dependientes de esas citocinas y probar preclínicamente sus inhibidores^{7,8}.

A pesar de la existencia de todos estos modelos, es bien conocido que no hay ningún modelo animal que represente la AR en su totalidad. La inducción artificial de las artritis —expresando más o menos un gen, introduciendo sustancias químicas o inmunizando con autoantígenos— puede activar vías inflamatorias diferentes de las que se activan de forma natural en humanos, por lo que las conclusiones de estos estudios han de ser valoradas cuidadosamente⁹⁻¹¹. Además, las manifestaciones clínicas son diferentes entre distintas cepas de ratones, aunque se use el mismo protocolo de inducción, e incluso algunas de las cepas se seleccionan por su mayor susceptibilidad autoinmunitaria. La pregunta que uno debe hacerse es cuán representativo es un modelo experimental en un ratón de laboratorio de 12 semanas, criado en un ambiente libre de patógenos para una población heterogénea de pacientes que tienen una larga historia de infecciones que han modificado el repertorio inmunitario. Hay grandes diferencias inmunológicas entre ratones y humanos y eso tiene implicaciones en la validez de estos modelos. Por lo tanto, es imprescindible valorar las similitudes entre un determinado modelo animal y la patogenia de la enfermedad en humanos como requisito esencial antes de extrapolar los resultados.

Otro punto a considerar es la elevada frecuencia de discrepancias en los resultados que se obtienen cuando se prueba la misma terapia en diferentes modelos animales de la misma enfermedad. Por ejemplo, si hay 3 modelos animales alternativos que se pueden usar preclínicamente para experimentar terapias destinadas a enfermos con AR, uno podría pensar que la eficacia de este fármaco debería ser igual o al menos parecida en cada uno de esos modelos. Un estudio retrospectivo reciente concluyó que si un tratamiento era eficaz en los 2 modelos murinos de AIA y CIA, estos resultados predecían mejor la eficacia clínica en pacientes con AR que si la terapia era eficaz en sólo uno de los dos modelos¹². De todas maneras, este tipo de resultados no siempre se observan en estudios preclínicos y no debe disuadir de proceder en ensayos clínicos con humanos. Hay muchas razones para esas discrepancias y algunas de esas razones dependen de los diversos aspectos y componentes de la enfermedad

Correspondencia: Dra. M. Gumà.
Laboratory of Gene Regulation and Signal Transduction, Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0723, USA
Correo electrónico: mguma@ucsd.edu

Manuscrito recibido el 14-4-2008 y aceptado el 16-4-2008.

que mimetiza ese específico modelo. Los diversos modelos animales generalmente han evolucionado para imitar sólo ciertos aspectos de la enfermedad, por lo que un modelo puede ser muy bueno para estudiar los defectos en las células inmunitarias, otro modelo puede ser excelente para el tráfico de células T y otro modelo puede ser excelente para el estudio de la proliferación o muerte celular. Es improbable que un único modelo animal pueda asumir y reproducir la enfermedad humana en su totalidad, y muchas veces se le presta poca atención al mecanismo preciso que representa un determinado modelo. Por ejemplo, si uno quiere probar el beneficio potencial de un fármaco que inhiba al tráfico de células T en un modelo animal, es mejor seleccionar un modelo en el que esté demostrado que el tráfico de células T es importante. Esto, naturalmente, todavía no informa si el tráfico de células T es importante en la enfermedad humana. Esta información debe ser generada en paralelo mediante células o tejidos humanos provenientes de pacientes con la enfermedad.

Debido a que los modelos animales sólo mimetizan diferentes aspectos de la AR, el mejor uso de estos modelos es cuando uno se pregunta sobre mecanismos específicos: por ejemplo, ¿bloquear la sustancia X inhibe la migración de las células G a través del endotelio? es una pregunta más efectiva que ¿bloquear la sustancia X previene la enfermedad en este modelo? Siendo consciente de la pregunta específica nos ayuda a: *a)* definir el objetivo del experimento; *b)* seleccionar el modelo apropiado; *c)* entender mejor el mecanismo de acción terapéutico, y *d)* interpretar la respuesta basados en el conocimiento de si el mecanismo en estudio es importante o no en la AR.

Todas estas consideraciones explican por qué sólo algunos de los protocolos que son efectivos en ratones y ratas alcanzan el nivel clínico. Estos pocos casos en que los ensayos con fármacos biológicos son un gran éxito contrastan con la larga lista de fracasos en donde los efectos observados en modelos animales no se reproducen en pacientes con AR. Tratamientos antimoléculas de histocompatibilidad, anticélulas T CD4⁺ o anti-IL-1 han dado resultados contradictorios en los pacientes con AR. Por ejemplo, no deja de ser llamativo que inhibir la IL-1 sea mucho más efectivo que inhibir el TNF α en el modelo murino de CIA. Aunque estos estudios hicieron creer que la terapia anti-IL-1 podía ser prometedora, los estudios subsiguientes mostraron que era poco eficaz. Aunque algunos autores argumentan que quizá la farmacocinética de los nuevos fármacos no permite inhibir eficazmente la IL-1, otros autores piensan que simplemente la IL-1 no es una citocina clave en la AR¹³. Asimismo, en el caso del tratamiento anticélulas T CD4⁺, se puede concluir que la depleción de las células T, especialmente las que se encuentran en la sinovial, es incompleta, o que los modelos de CIA y AIA que fueron desarrollados para estudiar los eventos au-

toinmunitarios iniciales de la AR no representan la fase crónica de la enfermedad¹⁴.

A pesar de todo lo comentado, los modelos animales reproducen adecuadamente aspectos específicos de las enfermedades tanto si es patogenia, etiología o curso clínico. El uso de modelos animales ha permitido estudiar y comprender principios comunes en la cronicidad de los procesos inflamatorios y vías implicadas en la erosión del cartílago y del hueso articular y, por lo tanto, han ayudado a identificar nuevas dianas terapéuticas. Además, el modelo de CIA se usa para probar nuevas terapias en los estudios preclínicos. Gracias a todo ello se han hecho enormes progresos en el tratamiento de la AR en la última década y la inmunomodulación selectiva ha empezado a reemplazar a la terapia inmunosupresora general¹⁵. Los resultados preclínicos conseguidos en los modelos murinos fueron decisivos para el desarrollo de los tratamientos con inhibidores de las citocinas IL-1 y TNF α . El tratamiento anti-TNF α ^{16,17} es el mayor avance en esta enfermedad desde el descubrimiento de los corticoides y desde entonces se han aprobado otras terapias inmunomoduladoras selectivas como el CTLA4Ig que inhibe la señal coestimuladora de las células T^{18,19}, el anticuerpo anti-CD20 que depleciona las células B^{20,21} o la terapia anti-IL-6, otra citocina clave en la patogenia de la AR²²⁻²⁴. Estos éxitos nos enseñan que cuando se tiene en cuenta todas las reflexiones anteriores, el uso de modelos animales es una arma valiosa para descubrir nuevos mecanismos y nuevos principios terapéuticos. Y si revisamos la literatura reciente, donde se describen nuevas terapias originadas tras enfoques innovadores y originales, y que son eficaces en el modelo animal de CIA, podemos esperar un claro incremento de nuevos tratamientos para la AR en un futuro próximo^{25,26}.

Bibliografía

1. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology*. 2005;12:167-81.
2. Williams RO. Rodent models of arthritis: relevance for human disease. *Clin Exp Immunol*. 1998;114:330-2.
3. Sakaguchi S, Sakaguchi N. Animal models of arthritis caused by systemic alteration of the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:589-94.
4. Williams RO. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med*. 2004;98:207-16.
5. Nandakumar KS, Holmdahl R. Antibody-induced arthritis: disease mechanisms and genes involved at the effector phase of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:223-34.
6. Kyburz D, Corr M. The KRN mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol*. 2003;25:79-90.
7. Li P, Schwarz EM. The TNF-alpha transgenic mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol*. 2003;25:19-33.
8. Niki Y, Yamada H, Seki S, Kikuchi T, Takaishi H, Toyama Y, et al. Macrophage- and neutrophil-dominant arthritis in human IL-1 alpha transgenic mice. *J Clin Invest*. 2001;107:1127-35.
9. Wooley PH. The usefulness and the limitations of animal models in identifying targets for therapy in arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:47-58.
10. 't Hart BA, Amor S, Jonker M. Evaluating the validity of animal models for research into therapies for immune-based disorders. *Drug Discov Today*. 2004;9:517-24.

11. Arnett HA, Viney JL. Considerations for the sensible use of rodent models of inflammatory disease in predicting efficacy of new biological therapeutics in the clinic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:1084-92.
12. Hegen M, Keith JC Jr, Collins M, Nickerson-Nutter CL. Utility of animal models for identification of potential therapeutics for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; Nov 29 [Epub ahead of print].
13. Van der Berg WB. Arguments for IL-1 as a target in chronic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:i81-4.
14. Horneff G, Burmester GR, Emmrich F, Kalden JR. Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD4 monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* 1991;34:129-40.
15. Taylor PC. Antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:323-8.
16. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:9784-8.
17. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2006;355:704-12.
18. Knoerzer DB, Karr RW, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ. Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig. *J Clin Invest.* 1995;96:987-93.
19. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71.
20. Dunussi-Joannopoulos K, Hancock GE, Kunz A, Hegen M, Zhou XX, Sheppard BJ, et al. B-cell depletion inhibits arthritis in a collagen-induced arthritis (CIA) model, but does not adversely affect humoral responses in a respiratory syncytial virus (RSV) vaccination model. *Blood.* 2005;106:2235-43.
21. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
22. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, Costa P, Probert L, Kollias G, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187:461-8.
23. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
24. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
25. Pine PR, Chang B, Schoettler N, Banquerigo ML, Wang S, Lau A, et al. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol.* 2007;124:244-57.
26. Sweeney SE, Firestein GS. Mitogen activated protein kinase inhibitors: where are we now and where are we going? *Ann Rheum Dis.* 2006;65 Suppl 3:iii83-8.