



Editorial

Participación de los linfocitos T en el desarrollo y perpetuación de la artritis reumatoide

Participation of T lymphocytes in the development and perpetuation of rheumatoid arthritis

José Luis Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (I+12). Madrid. España

La importancia atribuida a los linfocitos T (LT) como motor o factor de perpetuación de la artritis reumatoide (AR) ha variado a lo largo del tiempo. Los LT constituyen el elemento celular más plástico del sistema inmunológico específico o adaptativo, tanto en su capacidad de reconocer diferentes antígenos como en sus variadas formas de respuesta. Por ello los LT son responsables de orquestrar las respuestas defensivas más potentes y específicas, pero también en general las respuestas autoinmunes, en tanto que son específicas de antígenos (autoantígenos). Sin embargo, la insuficiente identificación de los autoantígenos responsables de las respuestas T autoinmunes, particularmente en la AR, ha sido una importante limitación para entender estas respuestas. Mientras el factor reumatoide y más recientemente los anti-CCP (antipéptidos cíclicos citrulinados) son respuestas B bien conocidas y fáciles de detectar en los pacientes, esto no ocurre con ningún tipo de respuesta T en la AR. Algunos modelos animales ilustran, sin embargo, que es posible inducir artritis T-dependiente en ausencia de antígenos T específicos, simplemente expandiendo o aumentando su activación de forma poli-específica. Esto ocurre, por ejemplo, en respuesta a manipulaciones genéticas en factores que amplifican de forma global la activación intracelular del receptor TCR (ZAP70) o de receptores de citoquinas (gp130)^{1,2}.

Otra fuente de escepticismo sobre la dependencia de células T de la AR fue el desarrollo de fármacos y estrategias inmunosupresoras T que resultaron muy eficaces en la prevención del rechazo del trasplante, pero que tuvieron un escaso impacto en la terapia de la AR. La llegada de los eficaces anti-TNF- α , paradójicamente activadores de los LT, trasladó la atención hacia las células de la inmunidad innata. A pesar de estas dudas, dos hechos apoyan firmemente la relevancia de la participación de los LT tanto en la susceptibilidad como en el desarrollo de la enfermedad. El primero está relacionado con el avance de los estudios genéticos, particularmente los estudios de genoma completo. A la ya clásica asociación de la AR con el epítipo compartido por diferentes alelos de genes HLA de clase II, se han sumado otras muchas asociaciones, cuyo significado funcional apunta inequívocamente hacia la respuesta T.

Mientras el epítipo compartido constituye la plataforma de interacción entre HLA-antígeno para su presentación al receptor T (TCR), los otros genes conocidos codifican elementos como receptores, factores solubles o intracelulares que regulan múltiples funciones específicas de los LT. De los aproximadamente 30 genes de susceptibilidad conocidos en la AR, cerca de la mitad están claramente relacionados con la función de los LT³.

En segundo lugar, por fin disponemos de una terapia específica frente a LT (CTLA4-Ig o abatacept) eficaz en la AR. La única diana conocida de esta terapia es el proceso de coestimulación necesario para la activación de los LT. Esta terapia interfiere de forma más potente las respuestas T primarias a antígenos que las de memoria, desafiando los conceptos clásicos sobre la importancia de las células T de memoria en la AR. Por otra parte, otras terapias no dirigidas específicamente a LT, como los anti-TNF- α , anti-IL6R o anti-CD20, han tenido un éxito similar. Parece que una vez establecida la enfermedad, la interdependencia de todos los elementos es tan estrecha que la interrupción de cualquiera de ellos tiene un efecto parecido. No parece existir entre estas dianas un elemento molecular o celular jerárquicamente superior a otros en la patogenia de la AR. Esto es algo que no deja de sorprendernos, todas las terapias parecen inducir respuestas terapéuticas similares cuantitativamente (proporción de respondedores ACR), pero también cualitativamente en sus efectos sobre los infiltrados celulares sinoviales, citoquinas, vasos, etc., o en los efectos finales sobre hueso y cartílago.

Los LT efectores pueden inducir respuestas B autoinmunes que inducen artritis a distancia a través de anticuerpos órgano-específicos o no órgano-específicos, en este caso a través de inmunocomplejos y activación del complemento. También son productores de citoquinas que activan localmente otras células efectoras como macrófagos o fibroblastos, induciendo factores de destrucción de cartílago y hueso. Por último, los LT pueden inducir por contacto directo la diferenciación de osteoclastos. El primer mecanismo parece suficiente para producir AR, al menos en los pacientes con auto-anticuerpos (FR o anti-CCP). Existen pruebas indirectas de la necesidad de cooperación T para generar respuestas de auto-anticuerpos en la AR, pero ésta es difícil de identificar. En parte esto puede obedecer a dificultades metodológicas. La sangre periférica no es el mejor sitio para buscar unos pocos clones de

Correo electrónico: jl.pablos@h12o.es

LT específicos. Tal vez la sinovial tampoco lo sea, permaneciendo los compartimentos linfoides primarios o secundarios (médula o ganglios) inaccesibles al estudio en la AR. El segundo mecanismo, local, exigiría la migración de T-efectoras a la sinovial, donde ejercerían su acción a través de citoquinas T. Entre ellas ha emergido la IL-17 como la más relevante en los modelos animales de artritis. Sin embargo, la dependencia de la sinovitis reumatoide humana de la presencia local de células T-efectoras productoras de IL-17 (Th17) aún no ha sido completamente demostrada. El estudio de esta forma de respuesta ha contribuido a demostrar la plasticidad de los LT humanas en presencia de inflamación. En humanos la rediferenciación de unos tipos en otros, o la existencia de respuestas mixtas Th1/17 o Th2/17 parece posible, no existiendo fenotipos Th1, Th2, Th17 terminalmente diferenciados, sino células capaces de adaptarse y producir interferón-gamma, IL-17, IL-4, etc., según el ambiente. En cualquier caso, IL-17 parece una citoquina abundante en la AR, tal vez procedente de otras fuentes no-T, y los antagonistas de IL-17 u otros factores relacionados con la misma presentan buenas perspectivas terapéuticas^{4,5}.

Finalmente, la inducción de tolerancia T como terapia de la AR o de otras enfermedades autoinmunes es un concepto largamente perseguido, actualmente con nuevas estrategias. Vacunas, citoquinas o células dendríticas tolerogénicas, células troncales mesenquimales, células T reguladoras (Treg) son algunas de las estrategias en estudio. A pesar de su creciente popularidad, ninguna de ellas ha avanzado más allá de los estudios abiertos o de «prueba de concepto», por lo que su futuro es aún difícil de predecir. Sin embargo, un avance conceptual importante es que muchos de estos

elementos operan de forma natural en la AR, aunque de forma anómala o insuficiente para frenar el proceso. Un ejemplo de respuesta insuficiente o anómala es la relacionada con las Treg, cuyo número o capacidad de suprimir las respuestas T y la inflamación patológicas están disminuidas en la AR, y parecen mejorar en los pacientes que responden a la terapia anti-TNF- α ⁶. El objetivo de la reprogramación de los LT como vía hacia la curación de la AR aún parece estar muy lejos, pero por el camino van surgiendo otros conocimientos y otras vías terapéuticas que recompensan el esfuerzo investigador.

Bibliografía

1. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*. 2003;426:454–60.
2. Sawa S, Kamimura D, Jin GH, Morikawa H, Kamon H, Nishihara M, et al. Autoimmune arthritis associated with mutated interleukin (IL)-6 receptor gp130 is driven by STAT3/IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD4+ T cells. *J Exp Med*. 2006;203:1459–70.
3. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42:508–14.
4. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:549–53.
5. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184:3336–40.
6. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med*. 2007;204:33–9.