

Farmacogenética de las Enfermedades Autoinmunes

Natividad Oreiro y Francisco J. Blanco
Unidad de Investigación Clínica
Servicio de Reumatología
INIBIC-Hospitalario Universitario A Coruña
A Coruña

1. Introducción.

Las enfermedades autoinmunes son un grupo de patologías desencadenadas por el sistema inmunitario, el cual ataca a las células propias del organismo. Por lo tanto, el sistema inmunitario se transforma en un agresor, en lugar de desarrollar su función de protección. Existe así una respuesta inmune exagerada contra las células y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. La causa no es del todo conocida, y en parte está relacionada con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario y las que forman el organismo. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a desarrollar su ataque. La causa por tanto, tiene que ver a veces con la predisposición o mutación genética que codifican proteínas diferentes bien en las células inmunitarias u orgánicas.

El resultado de todos estos efectos suele desencadenar en un daño a nivel local y/o sistémico y con carácter crónico. Las enfermedades autoinmunes pueden afectar a órganos vitales y por lo tanto, aunque se trata de patologías diferentes, comparten mecanismos moleculares y celulares similares (Figura 1). Por ello no es raro encontrarnos varios miembros familiares afectados de la misma enfermedad o bien de diferentes enfermedades autoinmunes.

La mayoría de estas patologías son muy heterogéneas en cuanto a su naturaleza, con una etiopatogenia compleja multifactorial y una respuesta al tratamiento muy variada. En todo este proceso existe una gran diversidad de mediadores, tanto inflamatorios como no inflamatorios, incluidas las citocinas proinflamatorias tales como la IL-1 y el TNF- α , los linfocitos T (CD4 sobre todo y CD8), los linfocitos B, las metaloproteinasas, los macrófagos y los fibroblastos

que contribuyen a la patogénesis de las mismas. Existen diferentes terapias para tratar hoy en día estas patologías, pero con distinta respuesta terapéutica en unos u otros enfermos.

Dentro de este grupo de patologías destacan la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal, la Diabetes de tipo I; la Enfermedad de Graves, el síndrome de Sjögren, la enfermedad celíaca y la esclerosis múltiple entre un muy diverso grupo de enfermedades.

La existencia de una predisposición 'Genética' para todas ellas surge de la observación de la existencia de una agregación familiar y del aumento de la concordancia entre gemelos monozigotos (en el LES superior al 20%) en comparación con gemelos dizigotos y con otros familiares. Sin embargo, los genes candidatos para la transmisión hereditaria pueden presentar variantes naturales, cada una de las cuales puede ser potencialmente importante en la patogenia de la autoinmunidad. De hecho, para complicar aún más el problema, más de una variación en más de un gen puede desempeñar un papel en el riesgo de presentar la enfermedad.

Están reconocidos para cada patología una serie de marcadores clínicos, analíticos y medioambientales con carácter pronóstico. En los últimos años el aporte de los marcadores genéticos al pronóstico de las distintas enfermedades nos ofrece resultados cada día más consistentes. Dentro de estos marcadores genéticos destacan los polimorfismos. Existen diferentes formas de polimorfismos:

- Deleciones.
- Inserciones:

1. Minisatélites (VNTR o Variable Number of Tandem Repeats). Las repeticiones de DNA son en general de 9 a 64 nucleótidos, con un tamaño promedio de 28 pares de bases (pb).
 2. Microsatélites (STRP o Short Tandem Repeat Polymorphism). Las repeticiones en el DNA aquí son de tamaño pequeño, en general de 1 a 6 pares de bases.
- Mutaciones puntuales: SNP o Single Nucleotide Polymorphism.

Un polimorfismo puede así consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada (por ejemplo, la sustitución de una A [adenina] por una C [citosina]) o puede ser algo más complejo (por ejemplo, la repetición de una secuencia determinada de ADN, donde un porcentaje de individuos tenga un determinado número de copias de una secuencia específica) (Figura 2).

Los cambios poco frecuentes en la secuencia de bases en el ADN no se llaman polimorfismos, sino mutaciones. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe estar presente en al menos el 1% de la población. Se estima que existen 10 millones de SNPs, los cuales se transmiten a través de las diferentes generaciones. Son muy abundantes y con la particularidad de que también son muy fáciles de detectar; con las técnicas que se manejan en la actualidad podemos obtener el genotipado de alrededor de un millón de SNPs en una simple determinación mediante una sonda.

La importancia que los polimorfismos han adquirido en la medicina se debe a que pueden actuar como: 1) Factores de riesgo para padecer una enfermedad. 2) Marcadores de severidad y evolución de una enfermedad. 3) Factores predictivos de respuesta a tratamiento. 4) Factores predictivos de toxicidad a terapias.

El término de farmacogenética es el resultado de la fusión de dos palabras, Farmacología que se ocupa del estudio del mecanismo de acción de los fármacos en el organismo y Genética que se ocupa del estudio de cómo se transmite la herencia genética. La farmacogenética es así la ciencia que permite identificar las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a los tratamientos. Cuando se administra una terapia, ésta se absorbe y distribuye hasta su sitio de acción donde interactúa con un sustrato (receptores y/o enzimas), se metaboliza y luego se excreta. En cada uno de estos pasos podría existir una variación genética con un resultado clínico final totalmente diferente. Por ejemplo, existen unas variaciones heredadas en el transporte, la distribución de los tratamientos y su interacción con las dianas terapéuticas y el metabolismo de los medicamentos.

En los últimos años el interés y los estudios en este campo son enormes (Tabla 1); pues se ha visto por ejemplo que existen grupos de pacientes con una enfermedad severa y la cual no responde a ningún tratamiento, donde en ocasiones se determina la existencia de un determinante genético asociado tal como el epítipo compartido en la región del HLA en la Artritis Reumatoide el cual puede transformar totalmente el pronóstico de la patología (normalmente sumado a otras variables) o la variación genotípica en ciertas enzimas de la cascada de la coagulación en el riesgo de las complicaciones trombóticas en el LES (Gong R et al, 2002).

En estos momentos es clara la importancia del diagnóstico molecular y la necesidad de que se convierta en parte de las pruebas de laboratorio para que los profesionales sanitarios seleccionen los medicamentos y la dosis adecuada para cada paciente; es decir, estamos hablando de la Medicina Personalizada. Sin embargo, conviene puntualizar que la farmacogenética debe ir acompañada de la farmacocinética ya que ésta última cuantifica

precisamente el fenotipo y por tanto es la que en última instancia permite la individualización posológica racional. Hoy en día manejamos dos conceptos, farmacogenética y farmacogenómica para referirnos a esta área del conocimiento. La diferencia entre estas dos áreas actualmente es más conceptual que de contenido. Mientras que la farmacogenómica se refiere a abordajes que tienen en cuenta las características de todo el genoma, mediante una visión integrativa, la farmacogenética queda circunscrita a la detección de modificaciones de genes individuales en la respuesta a fármacos. Es decir ambas disciplinas intentan descubrir la contribución del genotipo de un individuo en la eficacia o toxicidad que tiene una droga en el mismo, solo que a diferentes niveles.

2. La farmacogenética en las enfermedades autoinmunes.

Con el objetivo de hacer la exposición de este tema más sencilla, en este capítulo utilizaremos a la Artritis Reumatoide (AR), como modelo de enfermedad autoinmune, para explicar la farmacogenética y la farmacogenómica. La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria articular de etiología auto-inmune, de curso crónico y de pronóstico incierto. El objetivo de la intervención terapéutica es el control de los síntomas como el dolor articular y la inflamación, prevenir la pérdida funcional y retrasar o controlar la progresión del daño articular. En la práctica clínica, la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) es la primera línea de tratamiento y resulta efectivo en una proporción de pacientes. Sin embargo la evolución y progresión de la enfermedad es incierta y hay un grupo de enfermos que presentan una enfermedad rápidamente progresiva. Aunque todos los pacientes con AR se beneficiarían de un tratamiento precoz, son los pacientes con formas más destructivas y formas de progresión rápida los que obtendrían un mayor beneficio de la administración precoz de las terapias.

Aunque actualmente contamos con un arsenal terapéutico amplio y con una eficacia buena, todavía no tenemos suficiente información para poder asignar tratamientos individualizados a los pacientes, seguimos utilizando en la práctica clínica diaria el método de ensayo error. Es decir vamos administrando fármacos y analizando la respuesta de eficacia y toxicidad a cada uno de ellos durante el seguimiento de la enfermedad.

2.1 Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) tienen la capacidad de prevenir el daño a nivel articular. Las consecuencias de dichos tratamientos son muy variables en los diferentes enfermos. Una de las posibles causas para poder explicar estas variaciones tanto en eficacia como en la presentación de los efectos adversos pueden ser las diferencias genéticas que presentan los individuos al metabolizar estos fármacos. Estas terapias actúan en diferentes puntos a nivel de la cascada inflamatoria que se desencadena en estas enfermedades (Figura 3).

Actualmente los FAME tienden a clasificarse en FAME sintéticos y FAME biológicos.

2.1.1 FAMES Sintéticos:

a) El Metotrexato (MTX):

Es el fármaco más utilizado en la gran mayoría de las enfermedades reumáticas en régimen de monoterapia o combinado con otros FAME sintéticos y/o biológicos. Es un análogo del ácido fólico. Entra en la célula a través del RFC1 (*reduced folate carrier* o transportador de folato reducido) y se convierte intracelularmente en poliglutamatos de MTX. Inhibe directamente varias enzimas como la dihidrofolato reductasa, la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR), la transformilasa (ATIC), o la timidilato sintasa (TYMS). Asimismo inhibe también directamente a otras enzimas tales como la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que se encarga de catalizar la conversión de homocisteína a metionina; y su grado de expresión puede contribuir a aumentar los efectos del MTX. Deficiencias severas de esta enzima, la MTHFR, están asociadas a patologías como la homocisteinuria, las neuropatías, las encefalopatías, las vasculopatías o las coagulopatías. Variantes comunes en esta enzima están asociadas con un moderado descenso de su actividad.

En una revisión extensa de la farmacogenética de este fármaco (Kremer JM 2006; Ranganathan P et al, 2006) encontramos la existencia de varios polimorfismos genéticos a nivel de los transportadores del MTX a través de la membrana celular y de los enzimas que participan en su ruta metabólica (Tabla 2). Entre los polimorfismos que influyen en su transporte a través de la membrana celular destacan los polimorfismos G80A en el RFC1 y el C3435T en el gen ABCB1, que codifica para un transportador de membrana (glucoproteína P) que es el que realmente está implicado en la biodisponibilidad y disposición de distintos fármacos. Como es de esperar, las variaciones genéticas en estos transportadores pueden afectar a la respuesta frente al MTX, ya que ambos incrementan la entrada del fármaco en la célula. Aquellos enfermos que presentan un genotipo RFC 80A/A tienen una mejor respuesta frente a los sujetos portadores del alelo 80G/G (Dervieux T et al,

2003). Los sujetos con los genotipos ABCB1 3435C/C y 3435C/T tienen un mayor riesgo de presentar AR comparados con los sujetos poseedores del genotipo 3435T/T, y tienen una mejor respuesta al MTX (Pawlik A et al, 2004).

Entre los polimorfismos que influyen en las enzimas metabólicas implicadas en la ruta celular de este fármaco destacan 2 SNPs localizados en el gen que codifica para la MTHFR; el 40% de la población es heterocigoto para el polimorfismo C677T, mientras que el 8-10% son homocigotos para ese polimorfismo. Esta enzima es importante para la regeneración del folato reducido. El polimorfismo C677T en este gen da como resultado una variante termolábil con detrimento de la actividad enzimática (Kang SS et al, 1988) en un 30-40% (el polimorfismo CC sin embargo está asociado con una actividad normal), mientras que la variante TT en homocigosidad del mismo la reduce en un 70%. Hay un rango de efectos clínicos asociados a estos polimorfismos, como incremento de efectos adversos gastrointestinales (Haagsma CJ et al, 1999) o aumento de la toxicidad hepática (Urano W et al, 2002) entre otros (Taniguchi A et al, 2007). Los estudios más recientes confirman esta asociación, y por lo tanto los portadores del genotipo MTHFR 677TT responden menos al MTX en comparación con otros genotipos (Dervieux T et al, 2006); aunque en otros trabajos no encontraron este tipo de relación con la toxicidad y/o eficacia (Berkun DL et al, 2004; Kumagai K et al, 2003). De la misma forma, cuando se administra el MTX de forma intravenosa en el tratamiento de la leucemia, se ha visto que aquellos pacientes con este genotipo homocigótico TT muestran una incidencia mayor de mucositis y una recuperación del número de plaquetas mucho más lento.

Por otro lado, el polimorfismo A1298C confiere también una actividad disminuida (debida al alelo C) de la MTHFR y al mismo tiempo muestra discrepancias en sus efectos clínicos. Así, algunos estudios proponen una

eficacia incrementada del MTX (Urano W et al, 2002; Taniguchi A et al, 2007), una mayor susceptibilidad para presentar la Artritis Reumatoide (Berkun DL et al, 2004) o un aumento en la toxicidad (Dervieux T et al, 2006; Herrlinger KR et al, 2005; Wessels JAM et al, 2007); sin embargo en otros trabajos no se detectó ningún efecto sobre la eficacia y la toxicidad (Kumagai K et al, 2003). En el estudio realizado la distribución de los alelos en este polimorfismo era la siguiente: AA con un 70%, AC con un 27% y CC un 3%.

Los genes que codifican para TYMS y ATIC también están relacionados con la ruta celular del MTX puesto que son dianas del mismo. La TYMS es una enzima clave en la síntesis de novo del timidilato y convierte la deoxiuridina monofosfato en deoxitimidina monofosfato. Poliglutamatos de MTX pueden inhibir a esta enzima. En la región 5'UTR (*untranslated region* o región no traducida) del gen TYMS se identificó una repetición en tándem polimórfica, con un VNTR de 28 pb (Horie N et al, 1995); por ello cuanto mayor sea el número de elementos repetidos, mayor será la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y mayor será la actividad enzimática (DiPaolo A et al, 2004), de manera que disminuye la eficacia del MTX (Kumagai K et al, 2003). En este gen se ha descrito otro polimorfismo que consiste en una delección de 6-pb (TTAAAG) en la posición 1496 de la región 3'-UTR (Ulrich CM et al, 2000), que puede asociarse a una disminución en la estabilidad y expresión del ARNm de este gen (Grzybowska EA et al, 2001), de manera que se incrementa la eficacia del MTX (Kumagai K et al, 2003).

La ATIC convierte al aminoimidazol carboxamida ribonucleótido en 10-formil AICAR. El MTX inhibe directamente a la ATIC, con lo que se origina una acumulación de AICAR y de adenosina (una purina antiinflamatoria). Un estudio previo determinó que la homocigosidad para el polimorfismo 347GG en

ATIC puede estar relacionada con una mejor respuesta al MTX (Dervieux T et al, 2004).

b) La Sulfasalazina (SSZ):

Es otro fármaco englobado dentro de los FAMES y de uso común, aunque algo limitado por sus efectos adversos (Rains CP et al, 1995). Después de la ingestión oral, bacterias intestinales escinden la SSZ en 5-amino ácido salicílico y sulfapiridina, y este último compuesto se metaboliza en el hígado por acetilación.

El gen NAT2 (Tabla 3) localizado en el cromosoma 8p22 codifica la enzima involucrada en la acetilación de sulfapiridina y puede ser polimórfico. Los polimorfismos genéticos en NAT2 influyen en el estado de acetilación lento frente al estado de acetilación rápido en un individuo. Las acetilaciones lentas son más propensas a toxicidad por SSZ comparadas con las rápidas (Pullar T et al, 1986).

El alelo NAT2*4 codifica para el mecanismo de acetilación rápida, mientras que sus variantes (NAT 2*5A, NAT 2*5B, NAT 2*5C, NAT 2*6, NAT 2*7), que difieren en combinaciones de varios SNPs localizados en el exón 2 del gen, codifican para el mecanismo de acetilación lenta, lo que se traduce en un detrimento de la actividad enzimática NAT2. A causa de las acetilaciones lentas, estas variantes están asociadas por lo tanto a concentraciones incrementadas de intermediarios de SSZ (Wadelius M et al, 2000; Tanaka E et al, 2002).

El estado de acetilación de un individuo, que parece verse influenciado por los polimorfismos del gen NAT2, puede ser importante a la hora de

determinar el riesgo de toxicidad frente a SSZ. Así, sería útil desarrollar en la práctica clínica estudios para identificar el genotipo NAT2 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con SSZ y así poder prevenir la toxicidad del fármaco (Ranganathan P, 2005).

c) La Azatioprina (AZT):

Es un tratamiento que, además de en las distintas enfermedades reumáticas, se utiliza en diferentes tipos de cáncer y en el rechazo de órganos transplantados. Sin embargo la AZT no se emplea con mucha frecuencia en el tratamiento de la AR debido al desarrollo de otros FAME entre otras causas.

Un 20% de los pacientes presenta tras su ingestión alteraciones gastrointestinales como la anorexia, náuseas, vómitos, y con menos frecuencia hepatotoxicidad (5%). Otros efectos presentes tras su administración incluyen las alteraciones hematológicas como la leucopenia (25%), la trombocitopenia (5%) y aisladamente casos de aplasia medular. Lo que se está demostrando en estos últimos años es que estos efectos no son totalmente dependientes de la dosis. Algunos pacientes con enfermedades autoinmunes toleran bien dosis bajas de AZT y al incrementar dicha dosis de manera progresiva desarrollan efectos adversos graves, llegando incluso a la aplasia medular. Uno de los motivos de este hecho es la presencia de algunas de las variantes alélicas del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).

La AZT se transforma en la 6-mercaptopurina en el hígado, la cual puede ser metabolizada por la xantinaoxidasa (XO) o por la tiopurina metiltransferasa para finalmente excretarse sus productos (Figura 4).

La tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una de las enzimas claves involucradas en el metabolismo de este fármaco (presente en aves y mamíferos). Se localiza en el cromosoma 6p22.3 y se encuentra en múltiples tejidos tales como el corazón, las células sanguíneas, la placenta, el páncreas y el intestino. Existen nuevas variantes alélicas de reciente descubrimiento las cuales justifican que un paciente pueda tener una actividad del enzima diferente, hecho que le confiere un riesgo alto, medio o bajo para presentar mielotoxicidad. Así, distintos estudios poblacionales han permitido establecer que la actividad de la TPMT a nivel de la raza caucásica en los eritrocitos es trimodal (en los chinos es unimodal, o bimodal en los procedentes de Singapur); alrededor de un 89-94% de la población tiene una actividad alta, un 6-11% una actividad intermedia y únicamente el 0.33% tiene muy poca o ninguna actividad (Krynetski EY et al, 1996). La razón de estas diferencias poblacionales en la distribución no es del todo conocida. En algunos estudios también se detectan las diferencias a nivel del género, con una mayor actividad del enzima en el sexo femenino.

A pesar de que la xantinaoxidasa (XO) participa en la compleja vía metabólica de las tiopurinas, el déficit de la actividad de la TPMT produce una mayor susceptibilidad para presentar efectos tóxicos por AZT, puesto que este déficit es mucho más frecuente en la población que el de la XO.

Las variantes alélicas más comunes del gen TPMT son la TPMT*2 (con el polimorfismo G238C), la TPMT*3A (el G460A y A719G) y la TPMT*3C (el A719G) presentes en un 80 a 95% de la población caucásica que muestra una actividad baja o intermedia de esta enzima (Tai HL et al, 1997). Clínicamente estos polimorfismos desencadenan un mayor número de proteínas alteradas, lo que conlleva un riesgo mayor de desencadenar una toxicidad hematológica

o gastrointestinal (Corominas H et al, 2003), que en algunos casos llega a ser catastrófica. En la raza caucásica el más importante de los tres es de todas formas el TPMT*3A y en la población china el TPMT*3C. Sin embargo, en otras variantes étnicas o raciales se encuentran otros polimorfismos diferentes. El genotipo del gen TPMT por lo tanto puede ser útil a la hora de predecir la toxicidad a la AZT.

Otros alelos estudiados son el TPMT*3B, TPMT*3D, TPMT*4, TPMT*5 (T146C), TPMT*6 (A539T), TPMT*7 (T681G), TPMT*8 (G644A), TPMT*10 (G430C), TPMT*11 (G395A), TPMT*12 (C374T), TPMT*13 (A83T), TPMT*14 (actividad nula del enzima), TPMT*15 (actividad nula del enzima), TPMT*16 (G488A), TPMT*19 (A365C).

Asimismo, existen una serie de factores no genéticos que también pueden afectar a la actividad de la TPMT, tales como las transfusiones sanguíneas recientes o el uso de tratamientos tales como la SSZ, la olsalazina o las tiopurinas que inhiben de forma importante a este enzima.

2.1.2 FAME biológicos.

La introducción de los agentes biológicos es bastante reciente y ha modificado claramente el tratamiento de las diferentes enfermedades reumáticas. Actúan a nivel del control de la sintomatología y de la progresión radiográfica (Genovese MC et al, 2002), además de poseer notables efectos a nivel sistémico. Sin embargo, son sustancialmente más caros que los FAME tradicionales o no biológicos y en muchos pacientes presentan una efectividad muy limitada (Keystone EC et al, 2004). Hay estudios que reflejan que entre un 25 y un 30% de los pacientes no responden a estas terapias (Greenberg JD et

al, 2007). La identificación temprana de aquellos pacientes que respondan positivamente a estos fármacos podría servir de gran ayuda para establecer un tratamiento efectivo con estas moléculas (Ferraccioli G, 2003), además de minimizar el coste y efectos secundarios resultantes de su uso.

Diversos estudios de los procesos inflamatorios mediados por el TNF y la IL-1 han conducido al desarrollo de agentes que bloquean las citocinas para el tratamiento de la AR. En la actualidad disponemos de tres bloqueadores clásicos del TNF aprobados por la FDA (Infliximab, Etanercept y Adalimumab) y dos en introducción más reciente (Certolizumab y Golimumab).

Estos bloqueadores derivan de un receptor recombinante del TNF (TNFRSF1B) para el Etanercept o de un anticuerpo monoclonal anti-TNF α en el caso del Infliximab y del Adalimumab (este último humanizado). El mecanismo molecular de estos distintos bloqueadores del TNF se basa en el mismo principio, que consiste en impedir la unión del TNF a los receptores celulares de superficie para el TNF; de este modo se bloquea la vía de transducción de las señales inducidas o reguladas por el TNF.

Aunque el tratamiento neutralizante anti-TNF α puede ser muy efectivo al reducir los síntomas, no todos los pacientes muestran el mismo grado de respuesta en la progresión de la enfermedad (Lipsky PE et al, 2000). Se ha propuesto que la variabilidad en las regiones promotora y codificante del gen TNF α puede modular la magnitud de la respuesta secretora de esta citocina (Bouma G et al, 1996).

Otro agente aprobado por la FDA para el tratamiento de la AR es el Anakinra, una forma recombinante del IL-1RA.

Todos los fármacos que tienen el potencial para usarse en un “tratamiento hecho a la medida”, comparten como es de esperar problemas relacionados con la efectividad y la toxicidad. Los efectos secundarios más comunes relacionados con los agentes biológicos son: las reacciones locales, las reacciones a la infusión, las infecciones oportunistas, la tuberculosis y/o el linfoma entre otros. Del mismo modo, se han descrito procesos de desmielinización, insuficiencia cardíaca y enfermedades autoinmunes.

En cuanto al riesgo de presentar un linfoma, debemos tener en cuenta que en el caso de pacientes con una AR grave, estos presentan de por sí un riesgo añadido dos veces mayor de desarrollar un linfoma. Sólo algunos de estos linfomas están relacionados con la presencia del virus de Epstein-Barr. Esto puede a su vez, estar relacionado con la presencia elevada de este tipo de virus en los pacientes con AR, lo que refleja también una ligera discapacidad de la inmunidad antivírica de estos sujetos (Callan MF, 2004).

a) El Infliximab:

Este fármaco es el primer bloqueador del TNF usado en el tratamiento de la AR y muestra la importancia que desempeña dicha citocina en esta enfermedad. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF α y neutraliza su actividad. Es una quimera de ratón con humano en la que se unen las regiones variables del anticuerpo de ratón con la región constante de la IgG1 de humanos (Figura 5b). El tratamiento con Infliximab ha proporcionado a los pacientes una clara mejora en la calidad de vida, la prevención del daño estructural en la articulación y posiblemente la reparación ósea. Este medicamento se usa con éxito en diferentes enfermedades de origen autoinmune como la enfermedad de Crohn, la Artritis Crónica Juvenil, la Artritis Reumatoide, la Artritis Psoriásica o la Espondilitis Anquilosante.

b) El Etanercept:

El Etanercept es una proteína de fusión dimérica que incluye el receptor p75 del TNF humano unido a un dominio del fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 (Figura 5a). Este fármaco se fabrica exclusivamente con secuencias de aminoácidos humanos y consta en total de 934 aminoácidos.

La eficacia del Etanercept para el tratamiento de la AR se ha demostrado tanto en monoterapia como en combinación con el MTX. La opción de tratamiento combinado es significativamente mejor que la administración en monoterapia del MTX, tanto a nivel clínico como en cuanto a progresión radiográfica. Se ha visto que la progresión de la degeneración de la articulación disminuye de forma significativa cuando este fármaco se suministra más de 24 meses. Se utiliza en enfermedades como la Artritis Reumatoide, la Artritis Crónica Juvenil, la Artritis Psoriásica o la Espondilitis Anquilosante.

Entre los efectos secundarios descritos figuran las reacciones en el punto de inyección, las infecciones oportunistas, la tuberculosis, la insuficiencia cardíaca y el linfoma (Baecklund E et al, 1998). El riesgo de presentar alguno de estos eventos está sobre todo más relacionado si al mismo tiempo el sujeto recibe tratamiento esteroideo u otros agentes inmunosupresores. Además, también se ha descrito el riesgo de presentar enfermedades desmielinizantes (Mohan N et al, 2001).

c) El Adalimumab:

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano y de clase IgG1. Su mecanismo molecular es similar al del Infliximab, se une tanto al TNF circulante como al TNF de las superficies celulares bloqueando la interacción del TNF- α con sus receptores p55 y p75 localizados en la superficie de las

células (Figura 5c). Modula la respuesta biológica inducida por el TNF y reduce las concentraciones de IL-6 y metaloproteasas de la matriz tales como la MPM-1 y MPM-3 (Emery P et al, 2001).

Puede utilizarse también en monoterapia o bien combinado con el MTX. Entre sus beneficios destaca como en el resto la inhibición de la progresión radiográfica a largo plazo en sujetos que han fallado al tratamiento con FAME.

Los efectos tóxicos asociados al uso del Adalimumab son similares a los descritos para el Infliximab y el Etanercept: las infecciones oportunistas, las reacciones en el punto de inyección, la tuberculosis, los procesos de desmielinización, las enfermedades autoinmunes, linfomas y la insuficiencia cardíaca.

d) El Anakinra:

Es una forma recombinante de IL-1RA humano que actúa como un antagonista de la actividad biológica de la IL-1 por inhibición competitiva, se une al receptor de la membrana celular de la IL-1 y bloquea la señalización celular (Figura 5d). Su eficacia en pacientes con AR se ha investigado en monoterapia y también combinado con MTX u otros FAME (Bresnihan B et al, 1998; Cohen S et al, 2002; Fleischmann RM et al, 2003). Asimismo, la IL-1 desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Still y ha sido empleado con éxito en ella (Guignard S et al, 2007; Kalliolias GD et al, 2008).

La inhibición de los daños estructurales es un beneficio importante de este fármaco, mientras que la reacción en el punto de inyección es su mayor desventaja; además se han descrito otros procesos como neumonías e infecciones cutáneas (Fleischmann RM et al, 2003).

e) La farmacogenética y los agentes biológicos:

Diversos estudios fueron realizados para observar la correlación existente entre la respuesta a los agentes biológicos y los polimorfismos genéticos (Tabla 4).

Los genes candidatos para llevar a cabo el estudio de los polimorfismos relacionados con la respuesta a las terapias biológicas fueron los siguientes: el HLA-DRB1, el TNF- α , la linfotoxina- α (LTA), la IL-10, el TGF β 1 (transforming growth factor β 1), el antagonista del receptor de la IL-1 (IL1RN también denominado IL1RA), los receptores del TNF (TNFRSF1A y TNFRSF1B) y los receptores Fc (FCGR2A, FCGR3A y FCGR3B).

Diversos haplotipos que incluyen tanto la región HLA-DRB1 como la región correspondiente al gen del TNF influyen en la respuesta al Etanercept en sujetos caucásicos (Criswell LA et al, 2004). En ese mismo estudio se pone de manifiesto que aquellos sujetos que presentan dos copias de alelos HLA-DRB1 del epítipo compartido obtienen una mejor respuesta al Etanercept al compararlos con los sujetos que tenían una o ninguna copia de aquel alelo. Dado el gran número de genes localizados en la región HLA que influyen tanto en el funcionamiento como en la regulación del sistema inmune y la existencia de desequilibrio de ligamiento que tiene lugar en esta región, son numerosos los genes que pueden influir en la respuesta al tratamiento (Walsh EC et al, 2003).

En un extenso estudio, 78 sujetos tratados con Infliximab fueron genotipados para los alelos HLA-DRB1, HLA-DQA1 y HLA-DQB1, para un polimorfismo repetitivo de trinucleótidos dentro del gen MICA, así como para

microsatélites del gen del TNF desde el a hasta el e, y para microsatélites presentes en otras regiones del complejo HLA, como el D6S273, BAT2 (HLA clase III) y el D6S2223 (HLA clase I). Al analizar todos los haplotipos, los autores de este estudio concluyeron que el par D6S273_4 y BAT2_2 es el más significativo en sujetos que responden al tratamiento. De la misma manera, la frecuencia del haplotipo TNFa11; b4; un marcador que normalmente se encuentra en D6S273_4 y BAT2_2, también se vio aumentado, mientras que la del alelo D6S273_3 se vio disminuida en sujetos que respondieron al tratamiento (Martínez A et al, 2004). Estos resultados permitieron a los autores especular que estos marcadores pueden localizarse en el mismo haplotipo que incluya al hasta ahora desconocido “gen de respuesta”.

Otros estudios han puesto de manifiesto una correlación entre los polimorfismos TNF- α -308G (Padyukov L et al, 2003) y TNF- α -857T (Kang CP et al, 2005) en homocigosis y una buena respuesta al Etanercept, observando por el contrario que en los pacientes con el genotipo -308 A/G la respuesta era mucho menor (medida por el DAS28).

También se han desarrollado diversos estudios farmacogenéticos sobre la eficacia del Infliximab en esta misma línea. La presencia del SNP -308G/A en la región promotora del TNF influye en la respuesta a este tratamiento; así los sujetos que son portadores del genotipo G/G responden mejor al tratamiento (este ha sido el polimorfismo más estudiado). Algunos autores especularon sobre la posibilidad de que el polimorfismo TNF -308 podría influir en la respuesta al Infliximab debido a los efectos que tiene sobre las concentraciones circulantes del TNF (Cuchacovich M et al, 2004); la presencia del alelo A (alto productor de TNF) puede tener relación con una peor respuesta al tratamiento (Mugnier B et al, 2003; Cuchacovich M et al, 2004; Fonseca JE et al, 2005). Sin embargo, otros trabajos demuestran que no hay ninguna relación con esta

respuesta (Martínez A et al, 2004; Fabris M et al, 2002). En la misma línea, un estudio llevado a cabo por este grupo de investigación en 113 sujetos con AR mostró que los polimorfismos -308G/A y -238G/A así como la presencia del epítipo compartido o del alelo DR3 no se correlacionan con una mejor respuesta a Infliximab después de 30 semanas de tratamiento, según la cuantificación en base al índice DAS28 (Pinto JA et al, 2008).

Otros autores analizaron la respuesta a Etanercept o Infliximab en la AR grave, caracterizada por una respuesta negativa a MTX, en combinación con otros FAME. Los sujetos con el genotipo TNFRSF1B 196TT tratados con terapias anti-TNF mostraron un mayor grado de respuesta durante 24 semanas cuando fueron comparados con sujetos con el genotipo TG. Sobre la base de estos resultados, el genotipo 196TT estaría correlacionado con una mayor respuesta al tratamiento anti-TNF en la AR, mientras que ante la presencia del alelo G lo haría con una peor respuesta (Fabris M et al, 2002).

La combinación del genotipo visto con anterioridad TNF -308 G/G e IL-10 -1087G/G (sujetos con una respuesta inflamatoria baja) también muestra una mejor respuesta al Etanercept acorde a la respuesta ACR20 y DAS28. Por tanto, este fármaco parece ser más efectivo en sujetos que portan un genotipo que codifica para una respuesta inflamatoria baja (Padyukov L et al, 2003). Otro estudio muestra polimorfismos microsatélites en la región promotora de la IL-10 asociados a una mejor respuesta al tratamiento a largo plazo con Etanercept (Schotte H et al, 2005).

En cuanto a los receptores del TNF (TNFRSF1A y TNFRSF1B) diferentes polimorfismos fueron estudiados. Para el TNFRSF1A se llevó a cabo el estudio de tres SNPs en la posición -609, -580 y -383 sin observar ninguna relación con la respuesta a estas terapias. Por otro lado, para el TNFRSF1B se

estudió un único SNP, el +676 T/G sin resultados tampoco clarificadores; en un proyecto se objetivó una peor respuesta al Infliximab y Etanercept, mientras que en otro no se pudo demostrar.

Respecto a los receptores Fc encontramos un estudio para valorar la respuesta a las terapias anti-TNF donde demuestran que presentan una mejor respuesta aquellos pacientes con el polimorfismo en homocigosis FCGR3A - 158 F/F; en otro trabajo realizado en la población sueca esta correlación no pudo ser demostrada.

Hasta la fecha, únicamente hay un estudio farmacogenético en el que se analiza el grado de respuesta al Anakinra. En éste se pone de manifiesto la relación entre el alelo poco frecuente del polimorfismo IL-1 α +4845 G/T y una respuesta significativa al fármaco (Camp NJ et al, 2005).

Como ya se comentó en la introducción, el tratamiento con terapias biológicas conlleva asociado un riesgo incrementado para padecer infecciones oportunistas. En esta línea se han estudiado una serie de polimorfismos que pueden potenciar estos efectos. De hecho, se ha visto que existe un riesgo incrementado de forma significativa para sufrir infecciones del tracto urinario en los pacientes tratados con MTX y Etanercept cuando poseen los siguientes SNPs: TNF -238 G/A, LTA +365 G/C y/o FCGR3A +176 F/V.

La p38 es una MAP kinasa (mitogen activated proteína) implicada en múltiples procesos etiopatogénicos de la AR tales como la producción de citocinas proinflamatorias y metaloproteasas. Clave en la diferenciación y apoptosis celular. Existen 4 isoformas de las mismas: p38 α (MAPK14), p38 β (MAPK11), p38 γ (MAPK12 o ERK6) y p38 δ (MAPK13 o SAPK4). En un reciente estudio realizado en 968 pacientes de Reino Unido (Coulthard L et al,

2010) se han identificado una serie de polimorfismos a nivel de la MKNK1, RPS6KA5 (inhibidores de las p38 MAPK) y MIF (regula la activación de las p38 MAPK) que se asocian con una mejor respuesta al Infliximab y Adalimumab. En este estudio sin embargo no se ha podido detectar ningún SNP relacionado con la respuesta al Etanercept.

3. Conclusiones:

La respuesta al tratamiento está parcialmente determinada por la carga genética de un individuo.

Las enfermedades autoinmunes muestran un aspecto clínico y unas vías moleculares involucradas en el proceso muy heterogéneas (Arnett FC et al, 1998; Choy EH et al, 2001). Por tanto, la respuesta a distintos tratamientos varía considerablemente entre los distintos enfermos. Debido al desarrollo de una gran variedad de nuevos fármacos, sus precios y la falta de información detallada sobre sus efectos secundarios así como la susceptibilidad a las infecciones, aumentan la necesidad de desarrollar marcadores genéticos que sean pronósticos en la respuesta frente al tratamiento (Bridges Jr SL, 1999). Cabe resaltar que la mayoría de los estudios no tienen una muestra lo suficiente amplia para poder obtener resultados de más consistencia.

Estos marcadores pueden encontrarse en los genes previamente descritos o también en los que codifican para las proteínas involucradas en la diana de acción del tratamiento, en su metabolismo o en la patogénesis de la enfermedad (Evans WE et al, 2003). En este sentido, cabe destacar el artículo de Lequerrè y colaboradores (Lequerrè T et al, 2006), que obtuvieron a partir de células periféricas de sangre un perfil genético de 41 transcritos de ARNm susceptibles de predecir una respuesta a un tratamiento combinado de MTX e Infliximab. De este modo, el entendimiento de la contribución genética en el tratamiento de la AR se convertirá en un hecho cada vez más relevante, en el

momento en que las dianas de acción de los tratamientos desarrollados sean los propios mecanismos que desarrollan la enfermedad (Bridges Jr SL, 1999).

Hasta la fecha se han descrito numerosos polimorfismos en distintos genes como el TNF, el TNFRSF1 β , alelos del MHC y otros genes de citocinas, pero su función es controvertida y algunos estudios ofrecen resultados contradictorios; siendo varias las causas propuestas para explicarlo, entre las que cabe destacar la estratificación de la población y el desequilibrio de ligamiento (Hirschhorn JN et al, 2002).

Además, el análisis de los haplotipos presentes en regiones de genes candidatos parece ser un método más adecuado que la descripción de SNPs individuales (Van den Berg WB, 2000). Para conseguir esto se requieren grandes estudios que involucren a múltiples instituciones con el fin de obtener el número adecuado de sujetos para determinar si las variantes génicas descritas en los genes de las citocinas, así como de otras moléculas específicas, contribuyen directamente tanto en la patofisiología como en la respuesta a diversos tratamientos de las diferentes enfermedades.