El Farmacéutico Hospitales. 2020; 218: 4-6

Implicaciones de la inhibición de la vía IL-12/23 en la eficacia y la seguridad del tratamiento de la artritis psoriásica

Rubén Francés Guarinos

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante. Instituto ISABIAL. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

El bloqueo de la subunidad p40 compartida por las interleucinas 12 y 23 mediante el inhibidor Ustekinumab ha mostrado eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica. Diferentes aspectos de las respuestas inmune innata y adaptativa participan en la inmunopatogénesis de esta enfermedad y explican la efectividad de este bloqueo.

Vías Th1 y Th17 en la artritis psoriásica

La inmunopatogénesis de la artritis psoriásica (PsA) sigue siendo poco conocida. El descubrimiento del eje interleucina (IL)-23/linfocito T cooperador 17 (Th17) ha mejorado la comprensión de los mecanismos que subyacen no solo a la PsA, sino también a la familia de la espondiloartritis en general. Las señales de peligro liberadas por las células de la inmunidad más temprana e inespecífica activan una respuesta Th1 y Th17 adaptativas que conduce a la sinovitis, la entesitis, la inflamación axial y la homeostasis ósea alterada caracterizada por la resorción ósea patológica y la formación de hueso nuevo[1].

La secreción de IL-12 induce la diferenciación de células T vírgenes en células Th1, que secretan interferón (IFN)-γ y factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Por otra parte, la IL-23 induce a las células T vírgenes a convertirse en células Th17. Las células Th1 y Th17 salen del ganglio linfático y vuelven a entrar en circulación hasta el tejido inflamado, donde secretan citocinas, como IL-17, IL-21 e IL-22[2]. Además de IL-12 e IL-23, es necesaria la modulación de todo el proceso por parte de otras citocinas- como IFNγ, IL-1b, IL-6 o TGFβ, cuyas concentraciones regulan la expresión de los factores de transcripción Tbet, en el caso de la Th1, o STAT3, en el caso de la Th17. Si bien el fenotipo Th1 se considera estable y excluyente de otras vías, el fenotipo Th17 es variable en función de las concentraciones de mediadores inflamatorios presentes en el ambiente en cada momento. Las células Th17 diferenciadas pueden llevar a cabo una transición hacia fenotipos tolerogénicos o incluso hacia un perfil Th1. Durante este proceso, estos linfocitos T son capaces de producir mediadores de ambas vías. Así, por ejemplo, se han descrito linfocitos T productores de IFNγ e IL-17 simultáneamente[3].

Algunas evidencias de la activación Th1 y Th17 en la PsA son las siguientes:

1. Los pacientes con PsA tienen niveles elevados de IL-12/23 en sangre periférica.
2. Se ha identificado un mayor porcentaje de células productoras de IL-17 en PsA en comparación con los controles cuando las células T de sangre periférica se estimulan *ex vivo*.
3. Los estudios histológicos de PsA demuestran un infiltrado subsinovial con linfocitos T, linfocitos B y monocitos, así como neogénesis linfoide.
4. TNFα, IL-1b, IL-6, IL-18, metaloproteinasas y marcadores de adhesión son comunes en el tejido sinovial de pacientes con PsA.
5. La entesis del tendón y los huesos de las articulaciones axial y periférica murina muestra células que expresan el receptor de IL-23 que, en respuesta a IL-23, produce IL-17A e IL-22[4].

Correspondencia:

R. Francés Guarinos. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante.
Correo electrónico: rfrances@umh.es

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Eficacia del bloqueo de las vías Th1 y Th17

IL-12 e IL-23 comparten una de sus 2 subunidades, la subunidad p40. El bloqueo selectivo de esta subunidad por inhibidores como Ustekinumab, impide la señalización que tanto IL-12 como IL-23 llevan a cabo en la diferenciación de la respuesta T cooperadora proinflamatoria. Por un lado, el bloqueo de la señalización a través de IL-12 impide la generación de linfocitos Th1 productores de IFNγ, lo cual reduce la carga de mediadores inflamatorios en el tejido dañado. Pero, principalmente, el bloqueo de la señalización a través de IL-23, impide la estabilización del fenotipo Th17 y la producción por parte de estas células de IL-17 y TNFα, citocinas con alta actividad proinflamatoria en PsA. Así, la inhibición de IL-12/23 ha mostrado una mejoría significativa de la PsA activa en comparación con placebo[5,6].

El bloqueo de la ruta IL-23/Th17 tiene consecuencias adicionales, dada la plasticidad comentada de este tipo celular. Mientras la ausencia de IL-23 en el medio inhibe la expresión del receptor de IL-23 en las células Th17 y la señalización intracelular que conduce a la expresión del factor de transcripción STAT3 queda interrumpida, con el consiguiente bloqueo en la síntesis de IL-17, adicionalmente se produce el desbloqueo del factor de transcripción FoxP3. Su expresión implica la transición de los linfocitos T diferenciados hacia un perfil tolerogénico productor de mediadores antiinflamatorios, como IL-10. Al mismo tiempo, las células T reguladoras inducidas, cuyo fenotipo antiinflamatorio estaba inhibido por la presencia de IL-23, recuperan su capacidad homeostática[7]. La combinación de ambos procesos supone una amplificación de la respuesta antinflamatoria que redunda en la mayor eficacia del bloqueo de IL-12/23 para el tratamiento de la inflamación crónica inmunomediada. Sin embargo, cabe especular que en la inmunopatogénesis de la inflamación articular están implicadas interacciones complejas entre las células y las citocinas inmunitarias, así como factores aún sin identificar. Es necesario mejorar el conocimiento de estos mecanismos para desarrollar completamente el potencial terapéutico del bloqueo de la vía IL-23/Th17 en PsA.

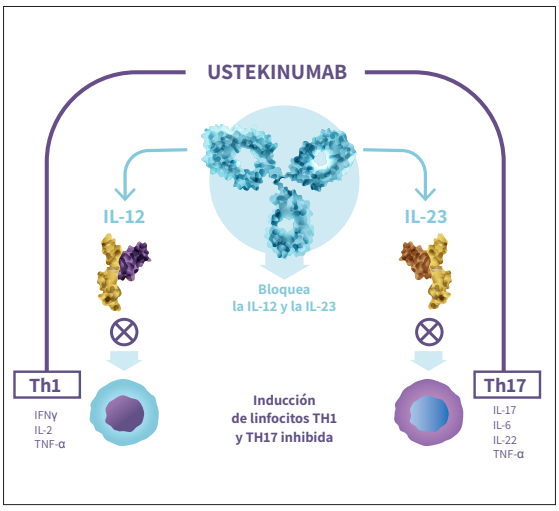

Figura 1. Grafismo eficacia inhibición IL-12/23

Seguridad del bloqueo de las vías Th1 y Th17

El bloqueo de IL-12/23 y la inhibición de las vías Th1 y Th17 y de sus productos suponen una inmunosupresión que puede comprometer la respuesta inmunitaria frente a diferentes amenazas. Por ejemplo, IFNγ es importante en la protección frente a patógenos intracelulares y como parte de la inmunidad antitumoral. Por su parte, IL-17 proporciona protección intestinal al estimular la síntesis de péptidos antimicrobianos, favorecer las uniones intercelulares y establecer las señales quimiotácticas que inducen la reparación de tejido. Sin embargo, los estudios llevados a cabo han mostrado un alto perfil de seguridad en el uso de anti-p40 para el tratamiento de la PsA[8].

Desde el punto de vista inmunológico, este perfil de seguridad se puede explicar a través de la respuesta innata. Esta inmunidad a través de las decenas de receptores preformados en los distintos tipos celulares que la conforman es capaz de producir citocinas que se encargan de mantener las labores protectoras que los mediadores derivados de las respuestas Th1 y Th17 pueden ejercer, más allá de su efecto patogénico en la PsA. Así, por ejemplo, los macrófagos y los linfocitos *natural*

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

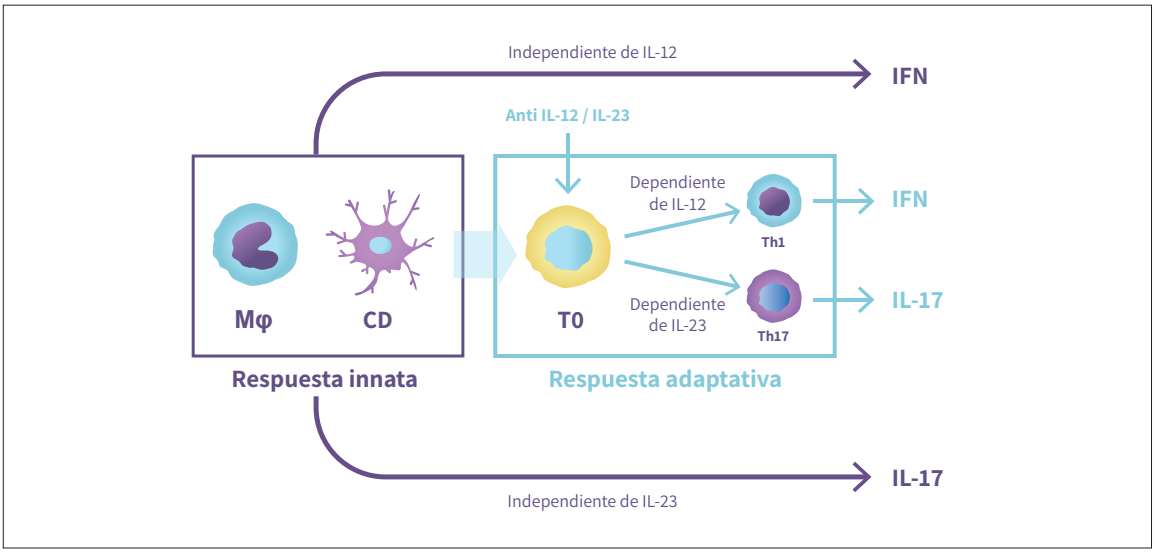

Figura 2. Desarrollo de grafismo en base a la respuesta innata y adaptiva de la inhibición de IL-12/23

killer (NK) son capaces de producir IFNγ a través de IL-18 sin necesidad de IL-12. Igualmente, las células linfoides innatas, los linfocitos T gamma-delta y las células de Paneth son capaces de producir IL-17 independientemente de IL-23, preservando así la función protectora de IL-17 presente en zonas epiteliales (intestinal y cutáneo) y con funciones de barrera frente a infecciones por microbacterias (Cándida). De esta manera la inhibición de IL-12 e IL-23 (Ustekinumab) aportaría una ventaja frente a la inhibición sistémica de IL-17A (Secukinumab/Ixekizumab) al preservar la función protectora de IL-17 a nivel intestinal y frente infecciones[9].

Conclusiones

El bloqueo de la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23 mediante Ustekinumab impide la diferenciación de linfocitos Th1 y Th17, que han mostrado actividad patogénica en PsA. La actividad T tolerogénica inducida facilita la recuperación del equilibrio inmunológico (homeostasis) y su persistencia en el tiempo (eficacia), mientras que, al preservarse la respuesta innata, se mantiene la inmunovigilancia durante la supresión de las vías Th1 y Th17, obteniéndose el favorable perfil de seguridad que se ha observado en la práctica clínica. ■

Bibliografía

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018; 391: 2.273-2.284.
2. Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation. Cell Mol Immunol. 2019; 16: 634-643.
3. Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. J Autoimmun. 2018; 87: 1-15.
4. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015; 41: 643-663.
5. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013; 382: 780-789.
6. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 990-999.
7. Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. Semin Immunol. 2013; 25: 305-312.
8. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. Drug Saf. 2019; 42: 751-768.
9. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010; 10: 479-489.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados