

CONCEPTOS EMERGENTES DE TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD NUEVOS ENFOQUES TERAPEUTICOS

ESTEBAN CILIBERTI¹, LEANDRO CARAMBIA², SEBASTIAN CAVALLIN², OSVALDO L. CERDA³,
JUAN J. PODEROSO⁴, GABRIEL A. RABINOVICH⁵

¹Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, ²Departamento de Ciencias Fisiológicas, ³Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, ⁴Laboratorio de Metabolismo del Oxígeno, Hospital de Clínicas-CONICET, ⁵Laboratorio de Inmunopatología, Instituto de Biología y Medicina Experimental, (IBYME-CONICET), Buenos Aires

Resumen La función primaria del sistema inmune es resguardar al individuo de los patógenos potencialmente dañinos que invaden el medio ambiente en el cual nos desarrollamos. Este cuenta con dos grandes ramas, la inmunidad innata y la adaptativa, ambas con la propiedad de diferenciar lo peligroso de aquello inofensivo. Estos procesos se hallan regulados por mecanismos homeostáticos que constituyen la tolerancia inmunológica, a los fines de limitar aquellos procesos prolongados y silenciar los potencialmente autoagresivos. Ante la falla de estos mecanismos de control, surgen las enfermedades autoinmunes. Avances en el conocimiento de la fisiopatología de estas entidades, han abierto un nuevo capítulo en el terreno de la inmunofarmacología. Su prometedor potencial actualmente nos ofrece novedosas herramientas terapéuticas para controlar y atenuar el daño causado por este tipo de respuestas. No obstante, debe continuarse la investigación en el campo de los agentes biológicos, ya que ninguno de ellos se encuentra libre de inconvenientes. Seguramente, futuros hallazgos se concretarán en futuros aciertos. Y los aciertos, en Medicina, equivalen a esperanza.

Palabras clave: tolerancia, enfermedades autoinmunes, galectinas

Abstract *Tolerance and autoimmunity. Novel therapeutic approaches.* The main function of the immune system is to protect the individual against potentially dangerous pathogens. It comprises innate and adaptive cellular and soluble components, both with the capacity to discriminate between harmful and harmless. These processes are regulated by homeostatic mechanisms that constitute the so-called immunological tolerance, which aims to limit the prolonged action of immune mediators and to silence the generation of potentially autoaggressive components. Failure to silence self-reactive T and B cells results in the generation of autoimmune disease. Recent advances in our knowledge of these pathological entities have opened a new chapter in the pharmacology of the immune system. Its promising potential currently offers new therapeutic agents to control and attenuate pathological tissue damage. Nevertheless, further research regarding these biologic agents is required, since they are not free from inconveniences. It is without question that upcoming findings in this field will instill hope into the quest for the "magic bullet".

Key words: self tolerance, autoimmune diseases, galectins

El sistema inmunológico humano tiene como función primaria resguardar al individuo de los patógenos potencialmente dañinos que inundan el medio ambiente en el que nos desarrollamos. Consta de dos grandes ramas: la inmunidad innata, filogenéticamente más antigua y vital para una respuesta temprana ante el establecimiento del foco infeccioso, y la *inmunidad adaptativa*, representada por el inmenso repertorio de linfocitos T y B. Ambas

cooperan para proteger al organismo y, si bien cada una posee ciertas particularidades que la definen, funcionan bajo una misma premisa: la capacidad de sentir el peligro y generar mecanismos para eliminarlo. De hecho, la inmunidad innata cuenta con un rango limitado de receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que reconocen patrones moleculares asociados a una variedad de patógenos (PMAP), mientras que la inmunidad adaptativa consta de un repertorio inmenso de linfocitos que, a partir de su selección en órganos linfoides primarios, permite reconocer miles de millones de péptidos antigénicos. En consecuencia, la eliminación de patógenos invasores tanto por parte de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa presenta especificidad, erradicando de este modo antiguos paradigmas de la Inmunología.

Recibido: 7-I-2009

Aceptado: 14-I-2009

Dirección postal: Sr. Esteban Ciliberti, Av. García del Río 3934, 1430 Buenos Aires, Argentina

e-mail: estebanciliberti@gmail.com

¿Pero qué sucede cuando se quiebra esta regla fundamental, cuando el enemigo a combatir reside dentro de uno mismo? El fenómeno autoinmune radica en la ruptura de la tolerancia hacia los antígenos propios. Ocurre que el mismo mecanismo combinatorio que garantiza la formación del repertorio linfocitario, (el cual se estima en el orden de 10^9 a 10^{14} clones, cada uno con una especificidad antigénica particular), también deja lugar a que algunos de estos clones linfocitarios circulantes sean, potencialmente, *capaces de ejercer agresiones contra los tejidos propios*. La existencia de clones autorreactivos en todo individuo sería, en esencia, un pequeño precio a pagar a cambio de la habilidad de montar una respuesta inmunológica específica contra virtualmente cualquier patógeno con el que nos encontremos a lo largo de nuestras vidas. Sir Macfarlane Burnet, premio Nobel de Medicina del año 1960 por su teoría de la selección clonal linfocitaria, diría al respecto: "El enigma de la inmunología radica en la capacidad de un conejo, que no ha nacido todavía, de producir anticuerpos contra una sustancia química que no ha sido sintetizada aún"

¿Cómo es entonces que se mantienen, día a día, estos clones autorreactivos bajo control? Este proceso combinatorio es controlado por mecanismos tolerogénicos, que se dividen en *centrales* (aquellos que toman lugar en los órganos linfáticos primarios, es decir, el timo y la médula osea) y *periféricos*.

Inducción central de tolerancia

Los primeros ocurren *inmediatamente después* del reordenamiento y ensamblaje de receptores antigénicos, y garantizan que el receptor expresado por los precursores de los linfocitos B (en la médula osea) y T (en el timo) sea, en primera instancia, *funcional* (una de las consecuencias del proceso combinatorio, en gran medida azaroso, es que sólo una fracción mínima de aquellos linfocitos en proceso de maduración lograrán expresar un receptor viable) y, en ese caso, *que su especificidad antigénica no esté dirigida contra autoantígenos*.

Inducción periférica de tolerancia

Aun así, el proceso de inducción de tolerancia central dista de ser perfecto, y es inevitable que algunos clones autorreactivos emigren a la circulación. Es aquí donde entran en juego los mecanismos de tolerancia periféricos, orientados a mantener a raya estos clones. *La tolerancia periférica descansa fundamentalmente sobre diversas estrategias, tales como:* anergia, apoptosis, ignorancia y supresión por células regulatorias. La anergia podría definirse como un estado de parálisis funcional de linfocitos, los cuales no pueden ser activados por sus respectivos antígenos específicos por falta de señales

coestimuladoras. Por otro lado, la estrategia de supresión involucra la participación de ciertas poblaciones de células T (conocidas actualmente como células T reguladoras) que se encargan de limitar la activación linfocitaria, tanto hacia antígenos foráneos como propios.

El origen de la autoinmunidad

Actualmente se estima que las enfermedades autoinmunes, en su conjunto, afectan aproximadamente al 5% de la población occidental¹ *¿Cuáles son los factores genéticos que permiten su desarrollo en un individuo?*

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son multifactoriales, involucrando una amplia variedad de genes, por lo cual pueden ser clasificadas como poligénicas, pero a su vez son condicionadas por una inmensa variedad de factores ambientales como el estrés, la edad, las hormonas sexuales y las infecciones a las cuales un individuo está expuesto durante su vida².

¿Cuánto es el peso de nuestros antepasados que cargamos sobre nuestra diátesis autoinmune? Pese a lo complejo del estudio del genoma humano, hoy en día se reconocen dos aspectos relacionados con esta cuestión. Primero, el impacto que tendría un gen dado sobre el riesgo de manifestar una de estas enfermedades debería ser visto en el marco de toda la firma genética del paciente. Segundo, algunas alteraciones genéticas conferirían un riesgo aumentado de desarrollar múltiples patologías autoinmunes (sugiriendo esto que, aunque clínicamente heterogéneas, muchas de ellas podrían tener cierto grado de patogenia en común)³.

La maquinaria tolerogénica consta de dos grandes continentes, uno central y otro periférico, cada uno de ellos con múltiples mecanismos de seguridad. De esta manera, abordaremos las fallas mejor caracterizadas en el contenido de cada uno de ellos.

Dentro del timo, los linfocitos T en desarrollo son expuestos a una cantidad variable de antígenos propios, con el objeto de eliminar aquellos clones capaces de reconocer con alta afinidad moléculas propias. Aquí *se podrían citar dos fallas en la maquinaria:* una baja o inadecuada expresión de autoantígenos en el timo y la eventual refractariedad de los precursores T autorreactivos a la apoptosis.

Con respecto al primer factor, un interrogante que se ha resuelto en los últimos años es: ¿Cómo es posible que se genere tolerancia central en el timo hacia antígenos propios que se localizan preferentemente en tejidos periféricos? Se observó que existe un factor de transcripción llamado AIRE (*Autoimmune regulator*) que es capaz de incrementar los niveles de transcripción de autoantígenos de tejidos periféricos como insulina, tiroglobulina y proteína S de retina en células epiteliales tímica⁴. Una entidad monogénica conocida como sín-

drome poliglandular de tipo 1 (APS 1), de herencia autosómica recesiva, ocurre en pacientes que portan mutaciones sobre el gen que codifica a *AIRE*, que desarrollan desórdenes linfoproliferativos, endocrinopatías y autoinmunidad.

Por otro lado, cabe mencionar la influencia del sistema HLA, cuya función principal es la presentación antigénica a los linfocitos T. El conjunto de alelos HLA que cada individuo hereda, modelaría entonces el repertorio de linfocitos que exitosamente emigrarían del timo, para cumplir sus funciones en la periferia. Hoy en día se reconocen una gran cantidad de variantes de HLA implicadas en el riesgo relativo de padecer más de una enfermedad autoinmune. Este sería, probablemente, uno de los mecanismos importantes en donde influiría el conjunto de variantes alélicas HLA que porta cada individuo.

Recientemente se han detectado polimorfismos en secuencias regulatorias no codificantes del gen de la insulina humana, cuya herencia implicaría una pobre expresión de esta molécula en el timo, favoreciendo el desarrollo de diabetes tipo 1⁵. Siguiendo el mismo mecanismo, la pobre expresión tímica de los receptores para TSH y acetilcolina aumentarían el riesgo relativo de sufrir la enfermedad de Graves y miastenia gravis, aunque estos dos últimos hallazgos requieren de estudios confirmatorios.

Si bien se han encontrado variantes de múltiples genes que aumentarían el umbral apoptótico de los linfocitos T en ratones, hay pocos estudios que hayan confirmado estos hallazgos en el ser humano. Recientemente se ha identificado un alelo del gen *ptpn22* que duplicaría el riesgo de padecer artritis reumatoidea, diabetes tipo 1 y tiroiditis autoinmune⁶. La proteína codificada por este gen regula negativamente los fenómenos tempranos de señalización en el linfocito T y otras células hematopoyéticas. En este caso, el alelo 620W codificaría una proteína con una acción enzimática incrementada, lo que podría estar implicado en una menor sensibilidad a la apoptosis de los clones autorreactivos dentro del timo, garantizando su salvoconducto hacia la circulación sistémica.

Una vez que el linfocito T ha emigrado del timo, formará parte del repertorio linfocitario. En condiciones fisiológicas, los mecanismos centrales de control tampoco son perfectos, dado que algunos clones autorreactivos se presentan en la circulación periférica en individuos desprovistos de patología. Serán, entonces, los mecanismos de control periférico *los que dividirán la fina brecha entre el fenómeno autoinmune y la enfermedad propiamente dicha.* Si bien esta porción de la maquinaria aún no es del todo comprendida, sobre la base del conocimiento actual se han planteado *defectos en dos de sus pilares:* Fallas en las vías coestimuladoras de los clones T (que controlan su activación, y por lo tanto, el inicio de una respuesta inmunológica adaptativa) y déficits en el

control de éstos por parte de poblaciones celulares conocidas como células T regulatorias (T_{reg}). Estas células T regulatorias se clasifican en naturales o inducibles. Las primeras (naturales) emergen del estroma tímico al igual que células T vírgenes y presentan el fenotipo $CD4^+CD25^+$ con alta expresión del factor de transcripción Foxp3. Asimismo, estas células también pueden ser diferenciadas en el compartimiento periférico por acción de la citoquina Factor de Crecimiento Transformante- β (TGF- β) o por acción de células dendríticas con características tolerogénicas. A su vez, existe otra población de células T regulatorias que puede ser generada a nivel periférico representada por células T que no expresan Foxp3 y pueden ser diferenciadas en presencia de las citoquinas IL-27, IL-10 e IL-6, produciendo altos tenores de IL-10. Esta población es conocida como Tr1 y compartiría acciones supresivas junto a aquellas con expresión del factor de transcripción^{7,8}.

Se ha encontrado que variantes alélicas de CTLA-4, una molécula involucrada en el control de la activación y expansión de estos linfocitos T maduros en la periferia, conferirían un riesgo incrementado para la enfermedad de Graves, diabetes tipo 1, enfermedad de Addison, artritis reumatoidea y enfermedad celíaca. En cuanto al segundo pilar, existe una entidad monogénica poco frecuente, de herencia ligada al sexo, conocida como IPEX (que se manifiesta con mayor susceptibilidad a las infecciones, diabetes de tipo I, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal y dermatitis atópica). En esta enfermedad se ha identificado un déficit en el factor de transcripción *FOXP3*, que es clave para la actividad de la población de linfocitos T regulatorios, tal como lo mencionamos arriba. Así, su falla funcional afectaría el control periférico de los clones autorreactivos. Asimismo, la evidencia sugiere que polimorfismos en los genes *Ctla4*, *Ii2* y *Cd25* podrían atenuar críticamente tanto la producción tímica como las estrategias periféricas de inmunomodulación de las T_{reg} , facilitando así la activación, expansión y diferenciación de clones T autorreactivos.

En otro contexto, sabemos que la expresión de Fas ligando (CD95L) en células T activadas genera una respuesta inhibitoria, que permite a través de su interacción con Fas en células T vecinas (fratricidio) o en la misma célula T (suicidio) inhibir el desarrollo de fenómenos inflamatorios crónicos. Durante los últimos años se observó que pacientes con síndrome linfoproliferativo autoinmune presentan mutaciones en la molécula Fas (CD95), Fas ligando (CD95L) o caspasa 10. Estas mutaciones impiden la apoptosis normal de células T activadas y son las responsables del síndrome linfoproliferativo⁹.

Agregando un nivel adicional de complejidad a la genómica y proteómica de la respuesta inmune, es necesario recordar que la gran mayoría de las proteínas y lípidos se encuentran decorados con arreglos particulares de azúcares, contribuyendo a sus propiedades fun-

cionales. Podríamos así reconocer la *firma glicosídica* de una determinada población celular, en un momento particular de su maduración, activación y diferenciación. Las células del sistema inmunológico no son la excepción a este fenómeno, y se encuentran cubiertas de glicoconjugados. Recientes avances indican que células Th1 productoras de interferón- γ y células Th17 productoras de IL-17 que exhiben características patogénicas en autoinmunidad presentan un repertorio de glicanos permisivos para la acción inmunosupresora de la galectina-1, mientras que células Th2 que poseen características anti-inflamatorias en autoinmunidad poseen restringido el acceso de galectina-1 a través de la adición de ácido siálico en posición α 2-6 a glicoproteínas de la superficie celular. De este modo, utilizando diferentes formulaciones que incluyan a galectina-1, podríamos eliminar selectivamente las poblaciones de células T patogénicas (Th1 y Th17) sin dañar otras poblaciones linfocitarias ni causar una inmunosupresión generalizada. En realidad, múltiples evidencias asignan a las galectinas un rol esencial en el control de la homeostasis inmune en varias de sus etapas críticas: la activación, diferenciación, secreción de citoquinas e inducción de apoptosis de linfocitos T¹⁰. En este contexto, avances en este campo podrían proporcionar nuevas herramientas para la resolución de procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes¹¹.

Terapia farmacológica en autoinmunidad

Cuando Osler remarcaba que “la Medicina no sólo pone a prueba tu conocimiento, sino también tu corazón,” y Erlich hablaba de su famoso Salvarsán o “606,” ambos tenían en mente que, sin duda, se encontraban ante un enorme desafío. Muchos años después, nos encontramos ante una dificultad de similar calibre, si no mayor: el tratamiento eficaz del “horror autotóxico.”

Antaño, el arsenal terapéutico para este tipo de patologías (cuyos paradigmas continúan siendo la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, con el agregado de la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn) incluía drogas tan inverosímiles como las sales de oro y otras igualmente riesgosas como los corticoides en altas dosis o los inmunosupresores agresivos como la ciclosporina, la ciclofosfamida o el tacrolimus.

Hoy día, si bien en casos extremos se continúan utilizando (y aunque no penetre la esfera de lo estrictamente autoinmune, el trasplante es un excelente ejemplo de ello, sobre todo el renal), se cuenta con nuevos fármacos, y otros no tan recientes pero con novedosas aplicaciones en combinación, lo cual los vuelve muy efectivos y permite utilizar dosis más bajas, observándose así menos efectos adversos. Dentro de este último grupo, se

destacan el metotrexato, las sulfas, los derivados de la quina, los andrógenos, los inhibidores de la síntesis de nucleótidos (entre los cuales también hay novedades) y los inhibidores de la ciclooxigenasa de tipo II, los cuales suponen un avance en la protección gastrointestinal a pesar de presentar complicaciones a nivel renal, hematológico y hemodinámico.

Pero sin lugar a dudas, la “*Prima Donna*” de esta sección, en la actualidad, la constituyen los *anticuerpos monoclonales*. De reciente introducción a la terapéutica, muchos de los mismos se encuentran, aún, en fase experimental, siendo sus resultados prometedores.

En el caso particular de la artritis reumatoidea^{12,13}, se obtienen excelentes resultados combinando metotrexato con distintos inhibidores del TNF- α (la citoquina proinflamatoria por excelencia, el primer mediador soluble producido luego del insulto agudo y el que orquesta toda la posterior cascada inflamatoria), todos derivados de un antecesor mitad murino, el nerelimomab. Estos fármacos son el p75 etanercept, el infliximab (humanizado, el cual muestra, además, excelente actividad en la enfermedad de Crohn) y el adalimumab.

Actualmente, los 3 son evaluados para una posible aplicación en sarcoidosis, amiloidosis, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea juvenil, uveítis y diversas vasculitis. En contrapartida, su efecto en la insuficiencia cardíaca fue deletéreo, por lo cual la investigación en el campo del remodelado cardíaco patológico fue interrumpida.

También se cuenta hoy día con un poderoso antagonista del receptor de la IL 1, el anakinra, el cual presenta sinergismo al administrarse junto con metotrexato. Y para los casos resistentes a ambos tipos de fármacos, existen inhibidores de la co-estimulación entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T¹⁴, como el abatacept¹⁵ (análogo molecular de CTLA-4) y agentes cuyo blanco terapéutico son los linfocitos B, como el anticuerpo monoclonal anti-CD 20 (rituximab). Todavía se requieren más estudios que muestren los beneficios de combinar cualesquiera de estas dos últimas drogas con metotrexato, pero en la práctica, y de forma *off-label*, esta estrategia está dando resultados positivos.

Con respecto al éxito de estos tratamientos, la eficacia de los nuevos fármacos supera (aunque no siempre) a las ya conocidas *drogas modificadoras del curso de la enfermedad* (entre los cuales se agregó un antibiótico con propiedades inmunomoduladoras, la minociclina, y varias estatinas). Sin embargo, resultan todavía extremadamente costosos. Además, ninguno está exento de efectos adversos, algunos en extremo graves (sólo imaginar una reactivación tuberculosa o la aparición de una neoplasia ejemplifican el riesgo que esto conlleva), requiriendo, por lo tanto, de un estrecho seguimiento. Debido a todo lo anteriormente descrito, son el último bastión farmacológico en estos padecimientos.

Continúan aún en estudio el LEA 29Y belatacept (un análogo de CTLA-4 más específico que el abatacept, y ambos se evalúan en trasplantes y terapia oncológica), el basiliximab y el daclizumab (anti-CD25 o cadena α del receptor de la IL-2), los cuales también presentan aplicación en psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de injerto contra huésped y diabetes tipo I), el ocrelizumab y el ofatumumab (anti-CD20 más específicos que el rituximab), el tocilizumab (anti-IL 6), anticuerpos monoclonales anti-IL-15, el lenercept (receptor soluble de TNF α más específico que el etanercept), los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular, la IL 4 e IL 10 recombinantes, el golimumab (anti-TNF- α), el canakinumab (anti-IL-1 β), el belimumab (anti-BAFF, citoquina que interviene en la supervivencia y maduración de los linfocitos B), los IFNs de tipo II (inmunomoduladores muy utilizados en esclerosis múltiple) y los reguladores autoinmunes como el producto del gen AIRE.

Por otra parte, en relación a otros escenarios (como la prevención del rechazo al trasplante de órganos¹⁶), nuevos inhibidores de la vía de la calcineurina están siendo sometidos a investigación (ISA TX 247), al igual que los inhibidores del blanco de la rapamicina siro y everolimus y los nuevos inhibidores de la enzima IMPDH como el mizoribín o modificaciones de los ya existentes (ácido micofenólico con cubierta entérica).

Todos ellos se ensayan actualmente, además, en distintas enfermedades autoinmunes. Y tomando como modelo al metabolito activo de la leflunamida (eficaz en artritis reumatoidea pero no en trasplantes), se creó el FK 778, droga con acción comprobada en estos casos. Lo mismo ocurre con el FTY 720 fingolimod, un inhibidor del receptor S1P, el cual altera la recirculación linfocitaria impidiendo que dichas células sean reclutadas al tejido blanco, reteniéndolas en los ganglios. Esta nueva droga parece tener resultados prometedores en otra patología autoinmune de cardinal relevancia, la esclerosis múltiple. Y con respecto a esta misma dolencia, los anticuerpos monoclonales anti-CD 28 se estudian en relación a las células T regulatorias, al igual que el glatiramer.

En el plano de los anticuerpos monoclonales, el ya antiguo OKT 3 muromonab (anti-CD 3) ha perdido terreno en trasplantes pero su uso parece prometedor en diabetes tipo I. El alemtuzumab (anti-CD 52) continúa aún en investigación, y la FDA lo ha aprobado recientemente para el tratamiento de la leucemia linfática crónica refractaria a otras terapéuticas. Igual suerte corre para el rituximab en este caso particular, el cual puede utilizarse, además, en linfomas no Hodgkin de estirpe B y también en lupus eritematoso sistémico resistente al manejo convencional. Los ya descritos basiliximab y daclizumab son utilizados para la inducción quimioterápica en estos casos. También se evalúan los anti-CD 20 más específi-

cos (ocrelizumab y ofatumumab). Otra técnica (antológica, pero efectiva si escasean los recursos) es la administración de inmunoglobulinas policlonales "anti-timocito" obtenidas de suero de conejo o caballo, las cuales generan una prolongada depleción de linfocitos T.

En líneas generales, y saliendo de una patología específica, los anti-TNF α se han evaluado en shock, el glatiramer en esclerosis múltiple (aumenta las células T regulatorias, suprime la citoquinas proinflamatorias y bloquea la presentación antigénica), así también como los IFNs de tipo II (los cuales inhiben la adhesión leucocitaria, la síntesis y el transporte de metaloproteinasas y bloquean la presentación antigénica), el alefacept (anti-CD2) y el efalizumab (anti-CD11a o integrina α 1L- β 2; LFA-1) en psoriasis, el eculizumab (anti-CD5) en hemoglobinuria paroxística nocturna, el natalizumab (anti-integrinas α 4- β 1/ β 7; VLA-4; VLA-7) como monoterapia en esclerosis múltiple refractaria y Crohn, el omalizumab (anti-IgE) en asma, el metelimumab y el lerdelimumab en fibrosis (anti-TGF- α y β , respectivamente) y el bertilimumab en hipersensibilidad de tipo I (anti-quimiocina CCL11).

Por otra parte, se trabaja sobre nuevos blancos (JAKs, MAPKs, IP3K, STAT 1 y 4, C5, TRAF 1, PAD 14, CdKs, TLRs, NLRs, IRF-5, CAMs, citoquinas de tipo Th17 como IL-6, IL-23, IL 17A e IL 17F y receptores celulares varios¹⁷) ya que ninguna de estas nuevas terapias está exenta de resistencia o efectos adversos.

Otro punto a destacar es la inmunoterapia monoclonal contra el cáncer, una elegante forma de "encender" la autoinmunidad de manera benéfica. Este es un campo cada vez más fértil, al igual que tantas otras áreas de la medicina que se benefician y avanzan novedosamente con el uso de esta versátil tecnología.

El futuro terapéutico

A pesar de que este conjunto de nuevos fármacos presta gran ayuda en el control de diversas patologías autoinmunes e inflamatorias crónicas, ninguno supone ser un verdadero *proyector mágico*. La *vedette en boga* aquí sería, entonces, la *terapia génica*. La misma presenta múltiples aplicaciones en este terreno, y todas ellas se basan en aumentar, disminuir, suprimir o reestablecer la expresión de distintos genes candidatos. La lista es larga, pero los más relevantes son aquellos que codifican para JAKs, MAPKs, IP3K, STAT 1 y 4, C5, TRAF 1, PAD 14, CdKs y otras proteínas relacionadas al ciclo celular, TLRs, NLRs, IRF-5, PTPN 22, NOS, CTLA-4, Interleuquinas 4, 10, 12 y 23, superfamilia del TNF e Inmunoglobulinas, entre otros¹⁸.

Esta amplia panoplia muestra sólo una pequeña porción de lo que esto realmente significa; y por ser una ciencia todavía naciente, su futuro potencial es superlativo.

Consideraciones finales

En los últimos 20 años hemos comenzado a ver cómo es factible que los avances en el terreno de la inmunología básica cristalicen en nuevas herramientas terapéuticas seguras y confiables. Y pese a estos adelantos prometedores, aún quedan muchas cuestiones pendientes sobre las que progresar.

Una mejora deseable, pero aún no lograda, sería la posibilidad de diseñar nuevas drogas que sean efectivas para actuar sobre los mediadores de la inflamación y destrucción tisular o, inclusive, sobre nuevos blancos intracelulares. Otro objetivo interesante a seguir en los años venideros sería la capacidad de disminuir la presencia de citoquinas responsables de la patogénesis y daño tisular de manera restringida a los tejidos afectados. De esta manera, el beneficio sería doble: mejores drogas y con menos riesgo de efectos secundarios sistémicos.

Y por último, es necesario plantearse el interrogante de por qué todavía no hay una cura para este tipo de padecimientos, lo cual nos lleva a recordar una gran verdad (enunciada hace apenas algunos años por el Dr. Peter Gregersen: "Nuestra comprensión actual de la autoinmunidad descansa sobre nuestro conocimiento del sistema inmune."¹⁹)

Evidentemente, para llegar al final del problema, primero tendríamos que conocer el origen del mismo, el cual, aún hoy, presenta múltiples incógnitas.

Bibliografía

- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-43.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005; 435: 584-9.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
- Mathis D, Benoist C. A decade of AIRE. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 645-50.
- Chentoufi AA, Polychronakos C. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cell tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1383-90.
- Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 2006; 18: 214-23.
- Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol* 2008; 9: 239-44.
- Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 267-96.
- Lenardo MJ. Molecular regulation of T lymphocyte homeostasis in the healthy and diseased immune system. *Immunol Res* 2003; 27: 387-98.
- Van Kooyk Y, Rabinovich GA. Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2008; 9: 593-601.
- Toscano MA, Bianco GA, Illarregui JM et al. Differential glycosylation of Th1, Th2 and Th17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 2007; 8: 825-834.
- O'Dell JR. Therapeutic Strategies for RA. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-602.
- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79.
- Sharpe AH, Abbas AK. T-Cell Costimulation – Biology, Therapeutic potential, and challenges. *N Engl J Med* 2006; 355: 973-5.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349: 1907-15.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.
- Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357: 977-86.
- Feldmann M, Maini RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med* 2003; 9: 1245-50.
- Gregersen PK. Modern Genetics, Ancient Defenses, and potential therapies. *N Engl J Med* 2007; 356: 1263-6.

Pero sea vuestro hablar: Sí, sí; no, no; porque lo que es más de esto, de mal procede.