

Principales estrategias terapéuticas en el tratamiento de la artritis reumatoide

Lino E. Torres, Ariana Barbera* y María del Carmen Domínguez.*

Departamento de Microbiología e Inmunología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba, lino.torres@cnic.edu.cu. *Departamento de Proteómica, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Código Postal 10600, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 1ro de abril de 2008. Aceptado: 7 de julio de 2008.

Palabras clave: artritis reumatoide, autoinmunidad, terapia, tratamiento.
Key words: rheumatoid arthritis, autoimmunity, therapy, treatment.

RESUMEN. La artritis reumatoide es un síndrome autoinmune, cuyo principal síntoma clínico es la inflamación crónica de las articulaciones. Esta enfermedad afecta al 1 % de la población mundial y conduce a la incapacidad física de las personas que la padecen. En la etiología de la artritis reumatoide inciden diversos factores ambientales, genéticos e inmunológicos. En el proceso de inflamación crónica que se desarrolla en las articulaciones inciden varios linajes celulares del sistema inmune, particularmente linfocitos T autorreactivos. Para el tratamiento de la artritis reumatoide existen varios medicamentos que calman el dolor, mediante la disminución de la inflamación, no obstante muchos presentan el inconveniente de presentar eventos colaterales adversos. Con los adelantos que se han desarrollado en el campo de la Inmunología, particularmente, en el área de las patologías autoinmunes, han surgido nuevas variantes de tratamiento para este tipo de enfermedades. La patogénesis de la artritis reumatoide ha sido muy estudiada y se han dilucidado las principales moléculas involucradas en este proceso, las cuales constituyen blancos terapéuticos para el tratamiento de este desorden autoinmune. Actualmente existen varias terapias biológicas muy novedosas para tratar a los pacientes que padecen este síndrome, como es el caso de los fármacos Etarnecept y la Anankira. No obstante, algunos de estos medicamentos no han sido introducidos a la terapia por presentar efectos colaterales nocivos para los pacientes, por el hecho de que promueven una depresión inespecífica del sistema inmune del individuo que lo hace susceptible a las infecciones.

ABSTRACT. Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune syndrome characterized by a chronic inflammation of the articulations. This illness affects 1 % of the world population's and possesses a high level of morbidity. Main etiologic factors for rheumatoid arthritis are: environmental, genetic and immunological factors. Several cellular lineages of the immune system improve the chronic inflammation developed in articulations, mainly autoreactive T cells. Many medications that calm the pain are used in the treatment of the rheumatoid arthritis, because they decrease inflammation; nevertheless they many have the inconvenience of presenting negative collateral effects. With the advances at autoimmunity's area, new variants of treatments have developed for these illnesses. Pathogenesis of rheumatoid arthritis had been thoroughly studied, and main molecules involved in this process had been elucidated, which constitute therapeutic focus for the treatment of this autoimmune disorder. At present, biological therapy is a novel modality in the treatment of patients with RA, some examples are: Etarnecept and Anankira. Nevertheless, some of these medications have not been introduced to the therapy, to present collateral effects for the patients, because they promote an unspecific depression of the individual's immune system, allowing its susceptibility to infections.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas y de mayor incidencia a nivel mundial. Es un síndrome de etiología desconocida, aunque se ha determinado que en su aparición influyen factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Esta patología afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial y prevalece en el sexo femenino, con un índice mujer: hombre de 3 : 1.¹

La enfermedad se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones, lo que provoca la erosión del hueso y del cartílago adyacente. Uno de los problemas más graves que trae consigo la proliferación excesiva de esta membrana es la formación del *pannus*, un tejido granular que se comporta como un tumor mul-

ticéntrico que puede destruir su entorno local. Aunque es un síndrome de carácter sistémico los principales signos clínicos se localizan en las articulaciones.²

El avance en el campo de la Biotecnología y en el estudio de la patogénesis de la enfermedad, ha permitido que se apliquen terapias biológicas de última generación, mediante el bloqueo de diferentes componentes involucrados en el curso de ella. Los ejemplos más conocidos son el Infliximab y el Etarnecept, fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la Anankira un antagonista de la interleucina 1 (IL-1), ambas citocinas involucradas en la patogenia de la AR. Sin embargo, estas terapias no han resultado totalmente eficientes. Se ha demostrado que alrededor del 40 % de los pacientes no responden a estos tratamientos y que debido a la inhibición inespecífica de

diferentes elementos del sistema inmune, los pacientes presentan una elevada predisposición a padecer infecciones, que en ocasiones resultan letales.³

En el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, el reto principal es el desarrollo de variantes terapéuticas que puedan depletar específicamente clones de células T autorreactivas sin provocar una inmunosupresión generalizada. El principal objetivo de este artículo fue realizar un acercamiento a las principales variantes terapéuticas que se han desarrollado en los últimos años para el tratamiento de la AR.

Autoinmunidad

La autoinmunidad se define como el reconocimiento de antígenos propios o autoantígenos por parte del sistema inmune, lo cual no siempre conduce a la aparición de enfermedades autoinmunes.¹ Estas patologías se desencadenan cuando las células del sistema inmune reconocen elementos propios bajo determinadas condiciones. Aún no se han dilucidado cuáles son las causas que provocan la pérdida de la tolerancia a los autoantígenos, aunque se ha evidenciado la influencia de factores genéticos, ambientales e inmunológicos.⁴

La tolerancia central es uno de los mecanismos que impide que el sistema inmune levante una respuesta contra los autoantígenos. En el caso de los linfocitos B ocurre en la médula ósea mientras que para los linfocitos T se desarrolla en el timo. A nivel tímico se asegura la eliminación de los clones autorreactivos por el mecanismo de selección negativa, a través de la delección de los linfocitos T que reconocen con elevada afinidad un péptido propio en el contexto del antígeno leucocitario humano (HLA). La expresión de antígenos periféricos en las células presentadoras de antígenos (CPA) del timo asegura la eficacia de este proceso. No obstante, aproximadamente el 5 % de la población de linfocitos T son clones autorreactivos que escapan a la delección tímica y se encuentran circulando por la periferia en todos los individuos, ya que existen numerosos antígenos que no se encuentran expresados en niveles suficientes o simplemente no se expresan en el timo.⁵ A nivel periférico, se mantiene la tolerancia por el hecho de que el reconocimiento de autoantígenos en ausencia de coestimulación da lugar a la anergia o a la delección clonal de los clones autorreactivos. A pesar de la existencia de estos dos puntos de control en el sistema inmune para prevenir la autoinmunidad patológica, existen células específicas para péptidos propios que pueden levantar una respuesta inmunológica contra los tejidos donde se localizan estos epítopes, lo que favorece el desarrollo de una patología de carácter autoinmune.⁶

Artritis reumatoide. Características generales

La AR es un enfermedad sistémica autoinmune, cuya manifestación clínica primaria es una poliartritis simétrica. Entre los principales síntomas de esta patología crónica se encuentra el enrojecimiento e inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones, por lo general de ambas extremidades. La sinovitis constituye el principal síntoma de la enfermedad, es la causa del dolor, la hinchazón y la sensación de rigidez que pueden tener los pacientes en las mañanas. Presenta manifestaciones extra-articulares, causando afectaciones en diferentes partes del organismo. Esta patología de causa desconocida provoca la incapacidad física moderada del 80 % de los pacientes que la padecen y una temprana mortalidad.¹ En la patogenia de la AR están involucrados varios linajes celulares, los principales son: los linfo-

citos T y B, macrófagos, sinoviocitos y sus productos (citocinas, quimiocinas, proteasas, y autoanticuerpos). El factor reumatode (FR) está presente en el suero de los pacientes con AR. La formación del *pannus* es el elemento determinante en la aparición de la erosión ósea, con la consiguiente desorganización del espacio inter-articular y la destrucción de la articulación. Este tejido de granulación se comporta de forma similar a un tumor multicéntrico e invasivo.⁷

Manifestaciones extrarticulares

Las alteraciones sistémicas que pueden presentar los pacientes con AR incluyen la presencia de nódulos reumatoides, que se observan como abultamientos en los codos, el dorso de las manos y pies, y en ocasiones en el interior del organismo. Bajo el nombre de Síndrome de Sjögren se agrupa una serie de afecciones que produce la AR, entre las que se encuentran la atrofia e inflamación de las glándulas salivares, lagrimales, de las que producen los jugos digestivos y el flujo vaginal.

Las vasculitis reumatoide (inflamación de los vasos sanguíneos) es una complicación infrecuente de la AR, potencialmente mortal, que puede afectar diferentes sistemas de órganos, como el nervioso y el circulatorio, provocando apoplejías, neuropatías sensoriales, ataques cardíacos, pericarditis y miocarditis. Las dos últimas condiciones pueden generar una insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizada por dificultades respiratorias y acumulación de fluido en el pulmón. La fibrosis del tejido pulmonar conduce a dificultades respiratorias y se ha informado que la padece el 20 % de los pacientes con AR.⁸

Etiología

Factores ambientales

Diversas infecciones provocadas por virus, bacterias o ambos aumentan considerablemente la predisposición a padecer la AR. De modo general, cualquier agente infeccioso que cause daño tisular o necrosis local puede descubrir epítopes crípticos de autoantígenos y desencadenar una respuesta inmune autorreactiva. Los agentes infecciosos más estudiados como potenciales causantes de la AR son: el *virus Epstein-Barr (EBV)*, los retrovirus, el parvovirus B19, el virus de la hepatitis C, el *Mycobacterium tuberculosis* y el micoplasma proteus.⁹ A continuación, se discuten algunos mecanismos que justifican la correlación de diversos agentes biológicos con el desarrollo de múltiples patologías autoinmunes y específicamente con la AR:

Mimetismo molecular

Esta hipótesis plantea que si un huésped susceptible adquiere una infección con un patógeno, que posea algún antígeno relacionado estructuralmente a alguna molécula del huésped, puede ocurrir una ruptura de la tolerancia al autoantígeno. La patología autoinmune aparece si la respuesta cruzada antígeno-específica provoca daño tisular.^{10,11} Existen múltiples ejemplos de enfermedades autoinmunes en los que se ha evidenciado la presencia de mimetismo molecular. Tal es el caso de la proteína de estrés térmico dnaJ de *E.coli*, que posee la secuencia conocida como epítope compartido y que se ha demostrado que las células T y B específicas para un péptido de esta proteína, reconocen una secuencia del HLA-DRB1 en pacientes con AR.¹²

El colágeno tipo II (C II) es otro autoantígeno en la AR. Se ha demostrado el mimetismo molecular entre algunas secuencias del colágeno y péptidos encontrados

en algunos microorganismos y virus como *P. Mirabilis*, el herpes virus y el virus causante de la rubéola.¹³

El desarrollo de bases de datos que registran secuencias de péptidos ha permitido la identificación de varias secuencias lineales aminoacídicas compartidas por humanos y microorganismos. Sin embargo, muchas de estas secuencias no presentan ninguna correlación clínica.¹⁴ De esta forma, se ha podido comprobar que la mimica antigénica es más compleja que la simple homología de secuencias aminoacídicas. De hecho, en un estudio realizado por Hemmer y cols., se encontró que existen péptidos que son capaces de activar clones de células T sin compartir ningún aminoácido con el péptido original.¹⁵ Otro estudio demostró que un mismo TcR es capaz de reconocer a un péptido del EBV y a otro de la proteína básica de la mielina (PBM), los cuales no comparten ninguna similitud secuencial e incluso son presentados por diferentes moléculas de HLA clase II, este resultado sugiere que podría ser más relevante la homología tridimensional que la secuencia lineal.¹⁶

Factores genéticos

En los últimos años, se ha establecido una asociación entre la predisposición a padecer la AR y la existencia de determinados haplotipos del HLA clase II, pues muchos de los pacientes con artritis poseen alguno de estos alelos. La correlación no es definitiva, pues algunas personas que no presentan dichos genes desarrollan la enfermedad y viceversa, lo cual sugiere que el factor genético es importante, pero no determina la aparición de la AR.¹⁷

El componente genético que más se ha relacionado con esta patología se encuentra asociado a motivos específicos presentes en las moléculas del HLA-DR (DR1, DR4 y DR10), llamados epítopes compartidos y que se localizan en la tercera región hipervariable codificada por estos alelos. De esta región se destaca la secuencia QKRAA por su potente acción inmunogénica, que además, está involucrada en fenómenos de mimica molecular.^{18,19} Existe una hipótesis, basada en observaciones epidemiológicas, que plantea que la predisposición genética se incrementa con la combinación de determinados alelos HLA-DQ en asociación con alelos HLA-DR, pues los péptidos que se obtienen a partir de estos últimos serían presentados en el contexto de las moléculas del locus HLA-DQ.²⁰

Por otra parte, se ha encontrado que ciertos alelos del HLA-DRB1 poseen un efecto protector dominante frente a la aparición de la AR, los cuales tienen en común el motivo aminoacídico DERRA. La protección podría estar dada por la presentación de péptidos derivados del HLA-DRB1, en el contexto del HLA-DQ, a células T con un fenotipo regulador, pues se ha demostrado en varios modelos animales que la respuesta de células T a autoantígenos está involucrada en la supresión de la patología.²¹ Además, se ha podido comprobar que el proceso de presentación de estos motivos ocurre por los mecanismos convencionales mediados por la CPA.²²

Otros genes fuera del MHC que contribuyen al desarrollo de la AR son los que codifican para citocinas, hormonas y moléculas de membrana que participan en la respuesta inmune patológica. Estos genes pueden actuar de forma sinérgica o aislada y constituyen el denominado componente global génico de la AR.²³

Factores inmunológicos

Dos de los aspectos involucrados en la ruptura de la autotolerancia son el estado de maduración de las CPA y la concentración de autoantígenos.²⁴ Existen evidencias

de que las CPA, en ausencia de señales de peligro o de estimulación del sistema inmune innato, permanecen en estado inmaduro e inducen tolerancia en las células T autorreactivas al presentarle péptidos propios.²⁵ Un aumento en los niveles de expresión de autoantígenos posibilita que sean reconocidos por células autorreactivas ignorantes. Si este incremento ocurre en ausencia de señales de peligro se mantiene la tolerancia, si por el contrario ocurre en presencia de eventos que promuevan la activación de las CPA se rompe la tolerancia y se desencadena el síndrome autoinmune.²⁶

Otro elemento clave en la regulación de la autoinmunidad lo constituyen las células T reguladoras, pues desempeñan un papel fundamental en el establecimiento de tolerancia periférica a autoantígenos y por ende, en el control de diversas enfermedades autoinmunes. Sakagushi y colaboradores sugieren que un desbalance entre estas células y las T autorreactivas conduce al desarrollo de patologías autoinmunes. De hecho, las enfermedades autoinmunes pueden ser consideradas como una inmunodeficiencia primaria de células T reguladoras.²⁷ En humanos la mutación del gen *foxp3* (el principal gen controlador de la transcripción en las células T reguladoras) está asociado a un síndrome caracterizado por múltiples enfermedades autoinmunes. En ratones la mutación de este gen (ratones *Scurfy*) promueve la existencia de desórdenes autoinmunes más letales incluso que los que portan ratones que carecen de células T reguladoras.²⁸

Patogénesis

El evento que se presume da comienzo al daño articular es el reconocimiento de un antígeno (propio o exógeno) por parte de los linfocitos T CD4⁺ autorreactivos, si esta interacción ocurre asociada a un microambiente de citocinas pro-inflamatorias se induce en ellos un fenotipo *Th1*.²⁸ Estas células producen característicamente IL-2 e interferón- γ (IFN- γ), cuyo efecto promueve la activación de otros linfocitos T y macrófagos, que a su vez, incrementan la secreción de citocinas mediadoras de la inflamación y la expresión de moléculas de adhesión. Este infiltrado de células en el espacio sinovial forma agregados con macrófagos tisulares, aproximadamente en el 20 % de los pacientes, formando estructuras semejantes a los folículos de los nódulos linfáticos.²⁹

Los sinoviocitos y los macrófagos al activarse, en respuesta a este ambiente inflamatorio aumentan considerablemente la secreción de IL-1 y TNF- α , que son las principales interleucinas promotoras de los efectos nocivos para la articulación.³⁰ Los fibroblastos presentes en la membrana sinovial en respuesta a estas citocinas, secretan moléculas que potencian la afectación de la articulación como son las metaloproteasas, las prostaglandinas y la IL-8. Las metaloproteasas median directamente la erosión de la matriz ósea, las prostaglandinas promueven los procesos inflamatorios, mientras que la IL-8 facilita la quimiotaxis de los neutrófilos y la angiogénesis, proceso de gran relevancia dado el estado de hipoxia y el aumento de las células presentes en el espacio articular. A su vez los macrófagos sinoviales como resultado de la acción de la IL-1 y el TNF- α secretan también IL-8 e IL-15, siendo esta última otra citocina inflamatoria.³¹

De igual forma, la IL-1 y el TNF- α estimulan a los hepatocitos a producir IL-6, favoreciendo así la producción de reactantes de la fase aguda (RFA), que contribuyen a la respuesta inflamatoria.³² Incluso pueden inducir la diferenciación de células B productoras de autoanticuerpos, que podrían estar involucrados en la destrucción

articular.³³ Dichas citocinas pro-inflamatorias también aumentan las concentraciones de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las de adhesión vascular (VCAM-1), reteniendo así, a las mediadoras de la inflamación. Se ha observado además que pueden inhibir la regeneración ósea por los osteoblastos e inducir mayor reabsorción por los osteoclastos. Por otro lado, inhiben la producción de citocinas anti-inflamatorias como la IL-10 y la IL-4.³⁴

Como resultado del proceso inflamatorio crónico ocurre la proliferación del tejido sinovial, formando así, un tejido granular denominado *pannus*, que presenta las características de un tumor multicéntrico local que provoca la erosión del cartílago y del hueso.³⁵

Algunas quimiocinas y sus receptores, cuya expresión es inducida por las citocinas pro-inflamatorias, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la AR. Entre las quimiocinas se destaca ENA-78 (CXCL5), un potente factor quimiotáctico y angiogénico, que se encuentra en elevadas concentraciones en el suero de pacientes con AR y en el de ratas artríticas.³⁶ Entre los receptores de quimiocinas sobresale CCR5, cuyo principal ligando es el polipéptido RANTES, un potente factor quimiotáctico de monocitos y polimorfonucleares. El receptor CCR5 aumenta su expresión ante elevadas concentraciones de TNF- α .³⁷

Diagnóstico

A nivel internacional, los criterios que se emplean para diagnosticar de forma homogénea la enfermedad, son los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, revisados en 1988 y que son los siguientes:

- La inflamación de al menos tres articulaciones.
- Artritis en las articulaciones de las manos.
- Artritis bilateral y simétrica.
- Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración.
- Presencia de nódulos reumatoideos.
- Alteraciones típicas de AR en las radiografías, que pueden incluir erosión o descalcificación ósea.
- Demostración de FR sérico positivo.

Si un paciente posee cuatro de los siete criterios, con grandes probabilidades se puede afirmar que padece AR. No obstante, debe destacarse que esta clasificación no es absoluta, puesto que aunque este diagnóstico es en gran medida confiable debe avalarse con el juicio clínico de un especialista.³⁸

Terapia y tratamiento

Actualmente, no existe un medicamento específico para la cura de la AR. Muchos de los tratamientos tradicionales se centran en disminuir el dolor y la inflamación de las articulaciones, y su efecto beneficioso se pierde cuando se elimina su aplicación. Vale destacar que en los últimos años se han producido avances terapéuticos considerables.

Medicamentos tradicionales

Los medicamentos para la AR se agrupan en varios niveles. En el primero están incluidos los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (ANEs). Este grupo incluye drogas como la aspirina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco y nimesulide que actúan inhibiendo la inflamación y el dolor de las articulaciones, pero simultáneamente pueden lesionar el estómago. Este fenómeno se produce porque dichos compuestos bloquean, al mismo tiempo, la acción de dos enzimas que intervienen en procesos

distintos: las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2. La primera está involucrada en la síntesis del mucus que protege al estómago del ácido gástrico y la segunda en desencadenar la inflamación a escala general, pues participa en la síntesis de las prostaglandinas, que son mediadores de la inflamación. Se han desarrollado los llamados inhibidores selectivos de la COX-2, un nuevo grupo de medicamentos que reducen la inflamación y el dolor, pero no irritan el estómago. A este grupo pertenecen el celecoxib (Celebrex[®]), el rofecoxib (Vioxx[®]), el valdecoxib (Bextra[®]) y de reciente aprobación por la Agencia reguladora de la comercialización de drogas y alimentos en USA (FDA) el lumiracoxib (Prexige[®]). Su uso se recomienda en pacientes que presenten gastritis, úlcera gástrica o riesgo de padecer sangramiento estomacal.³⁹

El segundo nivel agrupa a las drogas modificadoras de las enfermedades reumáticas (DMARDs), que si bien no calman el dolor ni moderan la inflamación, a largo plazo disminuyen la actividad y severidad de la enfermedad. A él pertenecen el metotrexato, la leflunomida, antimaláricos como cloroquina e hidroxiclороquina, las sales de oro, la D-penicilamina, la sulfasalazina y la ciclosporina. Por lo general estos compuestos moduladores del curso de la enfermedad se administran en asociación con los NSAIDs, ya que carecen de efecto analgésico y anti-inflamatorio. Los empleados con mayor frecuencia son el metotrexato, la sulfasalazina y los antimaláricos por su fácil dosificación y menores efectos secundarios. Actualmente, el metotrexato constituye la droga de elección para el tratamiento de la AR por su gran efectividad, a pesar de que tiene numerosas reacciones adversas, como náuseas, pérdida de apetito, diarrea, dolor de estómago entre otras, en cuyo caso debe sustituirse el tratamiento con otro fármaco. En numerosos estudios se ha comprobado que los DMARDs disminuyen en más de un 30 % la incapacidad física de los pacientes a largo plazo; por lo que en el momento actual se recomienda su uso desde las etapas iniciales de la enfermedad.⁴⁰

Terapia biológica

Los adelantos en el conocimiento de la inmunopatogénesis de la AR y en la biotecnología han abierto una nueva etapa en el tratamiento de la AR, reconocido como terapia biológica. A través de esta variante, se han intentado bloquear selectivamente elementos claves en la patología de la enfermedad.⁴¹

Terapia anti-citocinas

Bajo condiciones normales, existe un equilibrio entre las interleucinas inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 e IFN γ) y las anti-inflamatorias (IL-4, IL-11, IL-13 y antagonistas de la IL-1 o del TNF- α). En la AR, por el contrario, predominan las citocinas inflamatorias.⁴²

Este conocimiento ha permitido elaborar agentes terapéuticos de origen biológico, que bloquean la acción de las distintas citocinas involucradas en la iniciación y el estado crónico de la respuesta inflamatoria en la AR, con el objetivo de que su uso retarde o detenga la progresión de la enfermedad.

Inhibidores del TNF- α

El TNF- α es producido por los macrófagos en respuesta a los lipopolisacáridos u otros tipos de señales de peligro de origen biológico. Una vez liberado, se une a receptores específicos que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células del organismo. Existen dos tipos de receptores para el TNF- α , el de tipo I, que media

la mayoría de los efectos biológicos y el de tipo II, estos receptores se encuentran presentes en casi todas las poblaciones celulares.⁴³

En estos momentos, se dispone de tres medicamentos bloqueadores de la actividad del TNF- α , el Infliximab (Remicade[®]), el Adalimumab (Humira[®]) y el Etanercept (Enbrel[®]), aprobados por la FDA para el tratamiento de la AR.

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α soluble y al que se encuentra en membrana. De esta forma, impide que esta citocina ejerza sus efectos sobre las células blanco. La presencia de un segmento murino en el Infliximab hace que se desarrollen anticuerpos anti-infliximab durante el tratamiento. Mediante la asociación con metotrexato disminuyen estos anticuerpos que por otra parte, no tienen trascendencia clínica.⁴⁴

El Adalimumab constituye el primer AcM completamente humanizado para el tratamiento de la AR moderada o severa, refractaria al tratamiento con DMARDs. Presenta una gran selectividad y eficacia clínica en monoterapia y en terapia combinada con metotrexato.⁴⁵

El Etanercept es una proteína humana de fusión que contiene dos cadenas monoméricas, idénticas de la porción soluble del receptor tipo II para el TNF- α , unidas a la porción Fc de la IgG1 humana.⁴⁶ El Etanercept, al unirse al TNF- α , lo inactiva biológicamente, lo cual da lugar a un beneficio terapéutico en los pacientes con AR.⁴⁷ La terapia anti-TNF α constituye sin duda alguna la alternativa de mayor éxito para el tratamiento de la AR en el momento actual. Sin embargo, un gran número de los pacientes tratados con este fármaco presentan una depresión inespecífica del sistema inmune, por lo que se vuelven extremadamente susceptibles a adquirir infecciones oportunistas, adicionalmente aproximadamente el 40 % de estos son resistentes a esta terapia.⁴⁸ Aún en los pacientes que responden bien a este fármaco queda la interrogante de por cuánto tiempo podrá bloquearse esta citocina en el organismo humano. Esto hace que se continúe investigando en otras líneas de trabajo.

Anti-interleucina 1

La IL-1 ejerce un efecto artritogénico en modelos experimentales⁴⁹ y se ha sugerido, sobre la base de estos modelos, que la IL-1 podría tener un papel incluso más importante que el TNF α en la erosión del cartilago articular en pacientes con AR.⁵⁰

La familia de los genes de la IL-1 la conforman tres miembros: la IL-1 α , IL-1 β y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Las dos primeras son moléculas agonistas e influyen en varios tipos de células; el IL-1ra no desencadena reacción alguna, su acción se limita a competir con la IL-1 α y la IL-1 β bloqueando su función. Para que la acción biológica de la IL-1 α y la IL-1 β se produzca, es suficiente que estas ocupen el 5 % de los receptores correspondientes, pero para bloquearlas son necesarias cantidades del IL-1ra de 100 a 500 veces en exceso.⁵¹

El único inhibidor de la IL-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de la AR es el Anakinra[®], un antagonista del receptor de la IL-1. Aunque esta terapia también ha mostrado buenos resultados en la clínica, su indicación actual es en pacientes que no responden a agentes anti-TNF α .⁵² La FDA no recomienda el uso de Anakinra en asociación con los bloqueadores del TNF α para el tratamiento de la AR.

Anti-receptor de IL-6

La IL-6 resulta atractiva como blanco terapéutico debido a las múltiples actividades biológicas que posee, como pueden ser: la inducción de RFA, la regulación de la respuesta inmune, la promoción de la hematopoyesis y la activación de los osteoclastos en presencia de su receptor soluble.⁵³ Se han detectado concentraciones elevadas de IL-6 tanto en el suero como en el fluido sinovial de pacientes con AR. Esta citocina desempeña un importante papel en la patogénesis de la enfermedad al inducir la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual constituye un potente factor angiogénico.⁵⁴

El empleo de un AcM humanizado anti-receptor de IL-6 denominado MRA (Atalizumab[®]) permite reducir las concentraciones séricas de FCEV y de la proteína C en pacientes con AR, lo cual favorece la disminución de los signos clínicos y síntomas de la artritis.^{55,56}

Depleción de linfocitos B

Este tipo de terapia ha sido investigada en un amplio número de desórdenes autoinmunes con el objetivo de afectar la fuente celular de autoanticuerpos patogénicos. El principal agente empleado en el momento actual para la depleción de los linfocitos B es el Rituximab. Las células B asociadas a la membrana sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR pueden secretar citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α y quimiocinas, además de producir el FR.

El fármaco comercializado como Rituximab es un AcM quimérico anti-CD20, producido mediante ingeniería genética y que comprende: la región constante IgG1FcK y una pequeña región variable de las cadenas pesadas y ligeras del anti-CD20 murino, que también reconoce al CD20 humano. El CD20 constituye un pan-B, por lo que su expresión está restringida a células pre-B y células B maduras, no se encuentra en células madres y se pierde una vez diferenciados los linfocitos B a células plasmáticas.⁵⁷ Pacientes con AR tratados con Rituximab mostraron una rápida mejoría de la sinovitis y disminución de las concentraciones de FR.⁵⁸

Inhibidores de metaloproteasas

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) son enzimas remodeladoras de tejido que son activadas durante una respuesta inflamatoria.⁵⁹ Las MMPs constituyen una familia de 14 enzimas dependientes de zinc que además degradan los componentes proteicos de la matriz extracelular. La compañía Angiotech Pharmaceutical desarrolló un inhibidor de metaloproteasas de amplio espectro denominado Paxceed (Cremophor[®]), que es la forma miscelar del paclitaxel. Este agente, con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, ha mostrado ser efectivo en estudios preclínicos y clínicos en fase I para el tratamiento de la AR, incluso previno la erosión articular más eficientemente que el metotrexato y bloqueó diversos mecanismos involucrados en la progresión de la AR.⁶⁰

Bloqueadores de moléculas de adhesión

Anti-CCR2

Otro anticuerpo monoclonal humanizado, desarrollado por la compañía Millenium Pharmaceutical y del que se han realizado ensayos clínicos, es el MLN-1202, un bloqueador del receptor CCR2 para quimiocinas. Este receptor se encuentra en monocitos y en ciertos tipos de células T y se conoce que une quimiocinas que promueven la migración de estos linajes celulares al sitio del daño, contribuyendo así al proceso inflamatorio.⁶¹

Anti-integrina alfa-4

La integrina alfa-4 es una molécula de adhesión que actúa promoviendo la quimiotaxis de células del flujo sanguíneo al tejido inflamado. El AcM humanizado natalizumab (Antagren®), que es un inhibidor específico de esta molécula de adhesión, se probó en un estudio clínico, con el objetivo de evaluar su efecto terapéutico con resultados alentadores. Este fármaco se evalúa también en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de la enfermedad de Crohn.⁶²

Bloqueo de la síntesis de VCAM-1

AGIX-4207® es un nuevo compuesto antioxidante derivado del probucol y que es metabólicamente estable. Esta droga tiene la capacidad de inhibir la expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión como VCAM-1, cuya expresión es inducida por el TNF- α . Este producto podría reducir los efectos pro-inflamatorios del TNF- α sin provocar un efecto inmunosupresor generalizado. En estudios anteriores se comprobó la seguridad de este fármaco.⁶³

Inhibición de la coestimulación

Una proteína de fusión, CTLA4-Ig, formada por la molécula CTLA-4 unida a la cadena pesada de la región constante de la IgG1 humana, es la primera de una clase de agentes terapéuticos conocidos como moduladores selectivos de la coestimulación, que han sido probados para el tratamiento de la AR. CTLA4-Ig (Abatacept®) interactúa con el CD80 y el CD86 de las CPA, bloqueando las señales coestimuladoras a través del CD28, lo que impide la activación de los linfocitos T. En un ensayo clínico fase II, a doble ciegas y con placebo, se demostró la seguridad de este fármaco y se comprobó que los pacientes tratados con el mismo manifestaron una mejoría de los signos clínicos de la enfermedad.⁶⁴

Tolerización oral

La tolerancia oral es un estado de ausencia o de mínima respuesta inmune a antígenos proteicos que son administrados repetidamente por vía oral. Constituye un mecanismo fisiológico que se genera en los tejidos linfoides asociados a mucosa, y que permite la tolerancia a ciertos antígenos exógenos, como las proteínas de la dieta. La inducción de tolerancia periférica, por la administración antigénica, se evalúa en el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes, entre ellas, la AR. La tolerización oral puede ser inducida por mecanismos de supresión activa, anergia o delección clonal, en dependencia de la dosis y la frecuencia de administración del antígeno. La supresión activa es favorecida por la administración de bajas dosis del antígeno y supone la activación de células T reguladoras. Esta población celular puede migrar al sistema inmune sistémico y aunque inicialmente son específicas para el antígeno estimulador, las citocinas reguladoras producidas inducen una respuesta anti-inflamatoria con la consecuente tolerización a antígenos relacionados.⁶⁵ Se ha vinculado el fenómeno de tolerancia oral a la inducción de una subpoblación de células con un fenotipo regulador que son inducidas en la periferia a partir de células T CD4⁺ vírgenes (células Th3 o Tr1). Dichas células se generan porque el reconocimiento del antígeno ocurre en un microambiente de citocinas supresoras (TGF- β e IL-10), en ausencia de señales de peligro o de ambos. Además, no manifiestan un fenotipo Th1 ni Th2 y después de sucesivas estimulaciones con

células dendríticas inmaduras se convierten en células no proliferativas y productoras de IL-10, TGF- β (del inglés *tumor growth factor*) o de ambos.⁶⁶⁻⁶⁸

Existen algunos estudios que han demostrado la efectividad de la administración oral de antígenos en diferentes modelos animales de enfermedades autoinmunes.^{69,70}

Para la AR han sido publicados cuatro ensayos clínicos empleando el CII bovino o de pollo a diferentes dosis y con los cuales no se han obtenido resultados significativos.⁷¹⁻⁷⁴ Estos resultados pudieran explicarse porque se emplearon colágenos de diferentes fuentes y no se tuvo en cuenta el tiempo en que fue diagnosticada la enfermedad de los pacientes incluidos en los ensayos.

Adicionalmente, se realizó un estudio clínico en pacientes con AR empleando dnaJ P1, un péptido derivado de la proteína dnaJ de *E.coli*, que se conoce es inmunogénico y que comparte con el HLA-DRB1 el épitope QKRAA, que predispone para la AR. Dicho péptido se administró por vía oral durante 6 meses a pacientes con una AR temprana y se determinó que induce en ellos un aumento de la secreción de IL-10 e IL-4 (por parte de células T CD4⁺ CD25⁺) y por otro lado una disminución de las concentraciones de IL-2, TNF- α e IFN γ . Además, al cultivar *in vitro* estas células con el péptido se detectó un incremento en la expresión del gen *foxp3*. En estos momentos tiene lugar un ensayo clínico fase II multicéntrico para demostrar la eficacia clínica del tratamiento.⁷⁵

CONCLUSIONES

La AR es una patología extremadamente invalidante para las personas que la padecen, ya que afecta notablemente la calidad de vida del individuo. Gran parte de los medicamentos tradicionales empleados en el tratamiento de esta enfermedad presentan efectos adversos. En los años recientes, se ha avanzado notablemente en el conocimiento acerca de la patogénesis de este desorden autoinmune, por lo que se han desarrollado variantes terapéuticas muy novedosas para su tratamiento. Pese a los avances que se han logrado en el campo de la terapia biológica de la AR, muchos de los fármacos logrados promueven una inmunosupresión inespecífica, que puede ser letal para el paciente. De forma que aún existe el reto para la comunidad científica internacional de desarrollar fármacos que inhiban específicamente los clones de células T autorreactivos que desencadenan la inflamación crónica en las articulaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naz S.M. and Symmons D.P. Mortality in established rheumatoid arthritis. **Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.**, **21**,871-883, 2007.
2. Yamada R. and Yamamoto K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes. **Nat. Clin. Pract. Rheumatol.**, **3**, 644-650, 2007.
3. Van Vollenhoven R.F. and Klareskog L. Inliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. **Scand. Journal Rheumatol.**, **36**, 418-423, 2007.
4. Askling J. and Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, **20**, 334-339, 2008.
5. Parish I.A. and Heath W.R. Too dangerous to ignore: self-tolerance and the control of ignorant autoreactive T cells. **Immunol. Cell Biol.**, **86**, 146-152, 2008.
6. Andersson A.K., Li C. and Brennan F.M. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res. Ther.**, **10**, 204, 2008

7. Simmonds R.E. and Foxwell B.M. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation. **Rheumatology (Oxford)**, **47**, 584-590, 2008.
8. Turesson C. Extra-articular disease manifestations in RA: incidence trends and risk factor over 46 years. **Ann. Rheum. Dis.**, **62**, 722-7, 2003.
9. Niller H.H., Wolf H. and Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. **Autoimmunity**, **4**, 1298-1328, 2008.
10. Shternshis IuA., Sveranovskaia V.V., Samolikov P.V. Epitope mimicry and its role in the development of autoimmune reaction. **Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.**, **1**, 196-200, 2005.
11. Ebringer A. and Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by Proteus urinary tract infection. **Clin. Dev. Immunol.**, **13**, 41-48, 2006.
12. Schwartz B. Infectious agents, immunity, and rheumatic diseases. **Arthritis Rheum.**, **33**, 457-465, 1996.
13. Wilson C., Tiwana H. and Ebringer A. HLA-DR4 restriction, molecular mimicry and rheumatoid arthritis. **Immunol. Today**, **18**, 96-97, 1997.
14. Bulger P.G., Bagal S.K. and Marquez R. Recent advances in biomimetic natural product synthesis. **Nat. Prod. Rep.**, **25**, 254-297, 2008.
15. Hemmer B., Vergelli M., Gran B., Ling N., Conlon P. and Pinilla C *et al* Predictable TcR antigen recognition based on peptide sacans leads to identifications of agonists ligands with no sequence homology. **J. Immunol.**, **160**, 3631-36, 1998.
16. Hartmurt W. Molecular Mimicry in Multiple Sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, **349**, 185-190, 2003.
17. Van Gaalen F.A., van Aken J., Huizinga T.W., Schreuder G.M., Breedveld F.C., Zanelli E., van Venrooij W.J. *et al*. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, **50**, 2113-2121, 2004.
18. Bowes J. and Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility **Rheumatology (Oxford)**, **47**, 399-402, 2008.
19. Lee H.S., Lee A.T., Criswell L.A., Seldin M.F., Amos C.I., Carulli J.P. *et al*. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. **Mol. Med.**, **14**, 293-300, 2008.
20. Zanelli E., Breedveld F.C. and De Vries R. HLA Class II Association with Rheumatoid. Arthritis. Facts and Interpretations. **Human Immunology**, **61**, 1254-61, 2000.
21. Oberle N., Eberhardt N., Falk C.S., Krammer P.H. and Suri-Payer E. Rapid suppression of cytokine transcription in human CD4+CD25 T cells by CD4+Foxp3+ regulatory T cells: independence of IL-2 consumption, TGF-beta, and various inhibitors of TCR signaling. **J. Immunol.**, **179**, 3578-3587, 2007.
22. Gagnon F., Hajage D. and Plancoulaine S. Modeling of PTPN22 and HLA-DRB1 susceptibility to rheumatoid arthritis. **BMC Proc.**, **1**, Suppl. 1, 14, 2007.
23. Traister R.S. and Hirsch R. Gene therapy for arthritis. **Mod. Rheumatol.**, **18**, 2-14, 2008.
24. Lebre M.C. and Tak P.P. Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. **Acta Reumatol. Port.**, **33**, 35-45, 2008.
25. Steiman R.M. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells. **J. Exp. Med.**, **44**, 411-416, 2002.
26. Janeway C.A. and Medzhitov R. Innate Immune Recognition. **Annu. Rev. Immunol.**, **20**, 197-216, 2002.
27. Sakagushi S. Naturally Arising CD4+ Regulatory T Cells for Immunologic self-tolerance and Negative Control of Immune Responses. **Annu. Rev. Immunol.**, **22**, 531-62, 2004.
28. Sakagushi S. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+ CD4+ regulatory T cells. **Int. Immunol.**, **11**, 1644-56, 2004.
29. Anderson A.E. and Isaacs J.D. Tregs and rheumatoid arthritis. **Acta Reumatol. Port.**, **33**, 7-33, 2008.
30. Moss M.L., Sklair-Tavron L. and Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. **Nat. Clin. Pract. Rheumatol.**, **4**, 300-309, 2008.
31. Fearon U. and Veale D.J. Angiogenesis in arthritis: methodological and analytical details. **Methods Mol. Med.**, **135**, 343-357, 2007.
32. Nakahara H., Song J., Sugimoto M., Hagihara K., Kishimoto T., Yoshizaki K. *et al*. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, **48**, 1521-9, 2003.
33. Okamoto H., Hoshi D., Kiire A., Yamanaka H., Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. **Inflamm. Allergy Drug Targets.**, **7**, 53-66, 2008.
34. Karlsson J.A., Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A., Saxne T., Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. **Rheumatology (Oxford)**, **47**, 507-513, 2008.
35. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. **Autoimmunity**, **41**, 224-229, 2008.
36. Erdem H., Pay S., Serdar M., Simsek I., Dinç A. and Muşabak U. Different ELR (+) angiogenic CXC chemokine profiles in synovial fluid of patients with Behçet's disease, familial Mediterranean fever, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. **Rheumatol. Int.**, **26**, 162-127, 2005.
37. Mclean I. Evidence for negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, **64**, 487-490, 2005.
38. Sany J. Les nouveaux traitements à visée immunologique de la polyarthrite rhumatoïde. **Rev. Rheum.**, **60**, 229-239, 1993.
39. Shi S. and Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. **Eur. J. Clin Pharmacol.**, **64**, 233-252, 2007.
40. Guidelines for the management of RA. **Arthritis & Rheumatism.**, **46**, 328-46, 2002.
41. **Panorama Actual del Medicamento**, **24**, 2000.
42. Arend W.P. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin 1 receptor antagonist. **Semin. Arthritis. Rheum.**, **30**, 1-6, 2001.
43. Klimiuk P.A. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, **31**, 238-42, 2004.
44. Breedveld F.C. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, **63**, 149-55, 2004.
45. Furst D.E. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). **J. Rheumatol.**, **30**, 2563-71, 2003
46. Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M.H., Tindall E.A., Fleischmann R.M., Weaver AL *et al*. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)- Fc fusion protein. **N. Engl. J. Med.**, **337**, 141-7, 1997.
47. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W., Tindall E.A., Fleischmann R.M., Bulpitt K.J. *et al*. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, **130**, 478-86, 1999.
48. Kalden J.R. and Smolen J.S. Non-TNFα therapeutic principles in the therapy of RA. Annual European Congress of Rheumatology; Berlin, Germany. **Netherlands: Annals of the Rheumatic Diseases**, 2004.
49. Jooste, D. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. **J. Immunol.**, **163**, 5049-55, 1999.
50. Van den Berg and W.B. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. **Springer Semin. Immunopathol.**, **20**, 49-64, 1998.
51. Bresnihan B. and Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **24**, 615-28, 1998.
52. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M., Doherty M., Domljan Z., Emery P, *et al*. Treatment of rheumatoid arthritis

- with recombinant human anti-interleukin-1 antagonist. **Arthritis Reum.**, **41**, 2196-04, 2000.
53. Dankbar B., Padro T., Leo R., Feldmann B., Kropff M., Mesters R.M. *et al.* Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. **Blood**, **95**, 2630-6, 2000.
 54. Ankara H. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** **48**:1521-9, 2003.
 55. Choy E.H., Isenberg D.A., Garrod T., Farrow S., Ioannou Y. and Bird H. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose escalation trial. **Arthritis Rheum.**, **46**, 3143-3150, 2002.
 56. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K., Kuritany T., Deguchi H., Sato B. *et al.* Toxicity, Pharmacokinetics and dose-finding study of repetitive treatment with anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. **J. Rheum.**, **30**, 1426-1235, 2003.
 57. Leandro M.J. and Edwards J.C., Cambridge G Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. **Ann. Rheum. Dis.**, **61**, 1-5, 2002.
 58. Edwards J.C., Leandro M.J., Cambridge G.L. B lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. **Biochemical Society Transactions**, **30**, 824-828, 2002.
 59. Mohamed D.S. Metaloproteinasas, inflamación y AR. **Ann. Rheum. Dis.**, **6**, 10-16, 2003.
 60. Hui A., Min W.X., Tang J. and Cruz T.F. Inhibition of activator protein 1 activity by paclitaxel suppresses interleukin-1-induced collagenase and stromelysin expression by chondrocytes. **Arthritis & Rheumatism**, **41**, 869-76, 1998.
 61. Adcock I.M. Chemokines receptor inhibitors as a novel options in treatment of asthma, Inflammation and Allergy. **J. Immunol.**, **3**, 257-261, 2004.
 62. Andrian U.H. Alpha-4 integrins as therapeutics targets in autoimmune disease N. **Engl. N. Med.**, **348**, 68-72, 2003.
 63. Sundell C.L. Agix:4207 A Novel Antioxidant and Anti-inflammatory Compound Inhibits Progression of Collagen II Arthritis in the Rat. **J. Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **184**, 1, 2005.
 64. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S. *et al.* Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4-Ig. **N. Engl. J. Med.**, **349**, 1907-15, 2003.
 65. Toussiroit E.A. Oral tolerance in the treatment of rheumatoid arthritis. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, **1**, 45-52, 2002.
 66. Weuner H.L. Induction and mechanism of action of TGFβ-secreting Th3 regulatory cells. **Microbes Infect.**, **3**, 947-954, 2001.
 67. Jonuelit H. Induction of IL-10-producing nonproliferating CD4+ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogenic immature human DCs. **J. Exp. Med.**, **192**, 1213-22, 2000.
 68. Apostolou I. *In Vivo* Instruction of Suppressor Commitment in Naive T Cells. **J. Exp. Med.**, **10**, 1401-08, 2004.
 69. Min S.Y. Induction of IL-10-producing CD4+CD25+ T cells in animal model of collagen-induced arthritis by oral administration of recombinant lactobacilli expressing myelin antigens. **Vaccine** **21**, 4685-93, 2003.
 71. McKown K.M., Carbone L.D., Kaplan S.B., Aelion J.A., Lohr K.M., Cremer M.A., *et al.* Lack of efficacy of oral bovine type II collagen added to existing therapy in RA. **Arthritis Rheum.**, **42**, 1204-8, 1999
 72. Sieper J., Kary S., Sorensen H., Alten R., Eggens U., Hüge W., *et al.* Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **Arthritis Rheum.**, **39**, 41-51, 1996
 73. Hauselmann H.J., Caravatti M., Seifert B., Wang K., Bruckner P., Stucki G., *et al.* Can collagen type II sustain a methotrexate-induced therapeutic effect in patients with long-lasting RA? A double-blind, randomized trial. **Br. J. Rheumatol.**, **37**, 110-7, 1998
 74. Barnett M.L., Kremer J.M., St Clair E.W., Clegg D.O., Furst D., Weisman M., *et al.* Treatment of RA with oral type II collagen. Results of multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, **41**, 290-7, 1998.
 75. Albani S., Billea R., Massa M., Bemy C., Lanza D., Bonni D. *et al.* Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **101**, 4228-33, 2004.