

El papel del factor de necrosis tumoral en la inflamación y el daño articular en la artritis reumatoide

Juan J. Gómez-Reino Carnota

Jefe de Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

La inflamación sinovial refleja sólo un aspecto de la patogenia de la artritis reumatoide (AR). El daño articular relacionado parcialmente con el *panus* es el otro componente esencial. Ambos, inflamación y daño articular, están sólo parcialmente relacionados y de una manera no bien entendida aún. La evidencia clínica y los estudios en animales han demostrado que el potencial agresivo de la AR se puede mantener en ausencia de inflamación. Además, con la evolución de la enfermedad, la inflamación tiende a disminuir en intensidad mientras el daño articular progresa¹.

El TNF- α y la inflamación en la artritis reumatoide

La sinovitis de la artritis reumatoide se caracteriza por la proliferación del tejido sinovial y la infiltración de células no residentes¹, fundamentalmente linfocitos y células mononucleares. Aparte de las vías linfocito-T dependientes, existen otras que son importantes en la invasión de la articulación por el tejido inflamado². La relación entre matriz, linfocitos y sinoviocitos de tipo fibroblástico y la relación entre los macrófagos y estas últimas células son esenciales de la AR. Una vez que la inflamación crónica se ha establecido, se desarrolla una serie de circuitos proinflamatorios en los que participan las citocinas y, más en concreto, el TNF- α y la IL-1. El TNF- α es una de las muchas citocinas que se han identificado en la membrana sinovial de los pacientes con AR³. Las células sinoviales de pacientes con AR producen esta citocina de forma espontánea en cultivo⁴. El TNF- α produce daño en el cartílago y reabsorción ósea^{5,6}, induce liberación de prostaglandinas y colagenasa por las células sinoviales⁷, desempeña un papel importante en la fibrosis⁸, favorece el influjo celular sinovial facilitando la adhesión de las células inflamatorias al

endotelio de los vasos sinoviales^{9,10} e induce la producción de IL-1¹¹ y GM-CSF¹². Todo esto indica que no sólo posee capacidad inflamatoria *per se*, sino que también es capaz de regular la producción de otros mediadores proinflamatorios. Los estudios en animales y en tejidos sinoviales de AR, sugieren que el contacto con los linfocitos T activados de los monocitos induce TNF- α e IL-1 β . Ambas citocinas son inductoras de la activación de los sinoviocitos tipo fibroblasto que producen SDF-1 α (Stromal Cell Derived Factor) que a su vez estimula las células T para que expresen CD40L. Los linfocitos T que expresan CD40L estimulan la expresión de SDF-1 α por los sinoviocitos, que protegen los linfocitos T y B de la apoptosis y atraen otras células proinflamatorias¹.

Los experimentos con células sinoviales en cultivo han demostrado que los anticuerpos neutralizantes anti-TNF- α disminuyen la producción de otras citocinas como IL-1 o IL-6^{4,13,14}. Los estudios de las biopsias sinoviales de los pacientes tratados con anti-TNF- α muestran que en el tejido se reduce la producción de quimocinas y la migración celular^{15,16}. Además, la producción de TNF- α , e IL-1 también se reduce¹⁷. En el suero de los pacientes que reciben esta forma de terapia ocurre una disminución de la IL-6, el antagonista del receptor de la IL-1, y del receptor soluble RI de TNF¹⁸. De igual forma, otros factores circulantes relacionados con la migración celular, la adhesión celular y la angiogénesis se encuentran marcadamente regulados¹⁹. Estos datos indican claramente que el TNF- α desempeña un papel importante como regulador del proceso inflamatorio en la AR. La mayoría de las acciones producidas por TNF son mediadas por uno de sus dos receptores, TNF-R1 y TNF-R2 que están ampliamente distribuidos en todos los tejidos. A través de esos dos receptores se generan dos vías diferentes de señalización; una que induce la transcripción de nuevos genes y otra que conduce a la muerte celular. En estas funciones se produce la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1, mediante la fosforilización por las cinasas I κ B o MAP (Mitogen Activated Protein)²⁰. Estas cinasas se han identificado en la sinovia de la AR²¹. Una observación de interés es que algunos pacien-

Correspondencia: J.J. Gómez-Reino Carnota.
Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Universitario.
A Choupana, s/n. 15705 Santiago.
Correo electrónico: jgreino@hizo.es

tes con AR no responden al tratamiento con anti-TNF- α . Esto sugiere que algún otro factor soluble, que se escapa del control de TNF, tiene una participación importante en la patogenia de la AR. La molécula fundamental en la inducción de una reacción de fase aguda es la IL-6. Además de inducir el crecimiento de los linfocitos T, activa los macrófagos y los osteoclastos. Los estudios preliminares han demostrado que la utilización terapéutica de anticuerpos anti IL-6 produce un efecto beneficioso en la AR. Otras citocinas como la IL-8, la IL-15 y la IL-18 pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la AR²².

El TNF- α y el daño articular en la artritis reumatoide

Las metaloproteasas, principalmente MMP-13 y MMP-15/MI-MMP2²³, son mediadores activos de la destrucción de cartílago y el hueso articular. MMP-13 se produce por los sinoviocitos de tipo fibroblasto después de la estimulación con IL-1 y TNF- α ²⁴. En los lugares de interacción entre el cartílago y la sinovia de la AR se encuentra la MMP-13 en grandes cantidades en zonas donde aparecen linfocitos que expresan TNF- α e IL-1 β .

En pacientes con AR existe evidencia de que el bloqueo terapéutico de TNF- α e IL-1 β puede reducir la inflamación y retardar la progresión de las erosiones óseas^{24,25}. Algunos datos en modelos animales indican que la IL-1 es más importante que el TNF- α . Entre esas evidencias esta el hecho que en ratones *knockout* en los que falta el receptor de TNF se puede producir una artritis erosiva²⁶.

El esqueleto está en un constante proceso remodelado óseo. En los pacientes con AR puede producirse osteopenia generalizada, osteopenia subcondral y erosiones marginales en áreas de invasión del panus. La presencia de áreas de pérdida óseas subcondrales y en los bordes de las articulaciones indican un desequilibrio entre la formación y la reabsorción. Estas áreas de reabsorción en estudios histopatológicos se encuentran en zonas de invasión del panus²⁷. Un componente importante de esa reabsorción está mediado por células con fenotipo de osteoclasto²⁸. Esta es una célula de estirpe *monocyte/macrophage* adaptada a la actividad a través de la expresión de integrinas, metaloproteasas y enzimas, como la catepsina K y la fosfatasa ácida tartratorresistente (TRAP)²⁹. El marcador fenotípico que la diferencia de forma clara de su precursor macrófágico es la presencia del receptor de calcitonina³⁰. Una parte importante de los factores que regulan el remodelado óseo se producen en grandes cantidades en la sinovia de la artritis reumatoide, en concreto IL-1, IL-6, IL-11, M-CSF y TNF- α ³¹.

La IL-1 y el TNF- α son de particular importancia como se desprende de la sobreexpresión de ambas citocinas intraarticularmente y el efecto protector

de su bloqueo en modelos animales de artritis inducida por colágeno³². Complementariamente, los estudios *in vitro* han demostrado que la IL-1 activa directamente el osteoclasto y TNF- α el precursor osteoclástico y los osteoblastos que aumentan la actividad osteoclástica³³. En los últimos años se ha identificado un factor esencial en la diferenciación osteoclástica, llamado ODF (Osteoclast Differentiation Factor)³⁴. Este factor es uno de los miembros de la familia de los ligandos de TNF. La mayoría de los factores que aumentan la generación o activación de los osteoclastos aumentan la expresión de ODF³⁴. Este factor ha sido identificado previamente como una citocina relacionada con TNF (TRAN-CE)³⁵ y como un activador del receptor del ligando de NF-kB (RANKL)³⁶.

Bibliografía

- Bresnihan B. Patogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:717-9.
- Miossec P, Van den Berg WB, Firestein G. T-cells in arthritis. Basel: Springer Verlag, 1998.
- Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-32.
- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;ii:244-7.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516-8.
- Saklatvala J. Tumor necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986;322:547-9.
- Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985;162:2163-8.
- Vilcek J, Palombella VJ, Henriksen-DeStefano D, Swenson C, Feinman R, Hirai M, et al. Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. *J Exp Med* 1986;163:632-3.
- Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, Vadas MA. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8667-71.
- Cavender D, Saegusa Y, Ziff M. Stimulation of endothelial cell binding of lymphocytes by tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987;139:1855-60.
- Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B. Interleukin-1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8749-53.
- Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor. *Eur J Immunol* 1991;21:2575-9.
- Maini RN, Elliott MJ, Brennan FM, Williams RO, Chu CO, Paleolog E, et al. Monoclonal anti-TNF- α antibody as a probe of pathogenesis and therapy of rheumatoid disease. *Immunol Rev* 1995;144:195-223.
- Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* 1995;6:225-30.

15. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, Someets TJ, Duha MR, Kluin PM, et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha mono clonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39: 1077-81.
16. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, Chapman PJ, Elliott MJ, Morkoskey R, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:38-47.
17. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, Klareskog L, Maini RN, Taylor PC, et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum* 2000;43: 2391-6.
18. Ohshima S, Saeki Y, Mima T, Sasai M, Nishioka K, Ishida H, et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. *J Clin Immunol* 2000;19:305-13.
19. Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, Charles P, Ballara S, Brennan FM, et al. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(suppl): I56-I60.
20. Liz Graña M, Gómez-Reino JJ. Factor de necrosis tumoral. Genética, mecanismo de acción celular y su implicación en la inflamación. *Alergol Immunol Clin* 2001;16:140-50.
21. Schett G, Tohidast-Akrad M, Smolen JS, Schmid BJ, Steiner CW, Bitzan P, et al. Activation, differential localization, and regulation of the stress- activated protein kinases, extracellular signal-regulated kinase, c-JUN N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase, in synovial tissue and cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2501-12.
22. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(suppl):I21-I27.
23. Kontinen YT, Ainola M, Valleala H, Ma J, Ida H, Mandelin J, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:691-7.
24. Bresnihan B, Álvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
25. Finck B, Martin R, Fleischmann R, Moreland L, Schiff M, Bathon J. A phase III trial of etanercept vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (ERA trial) [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999;42:S117.
26. Mori L, Iselin S, De Libero G, Lesslauer W. Attenuation of collagen-induced arthritis in 55-kDa TNF receptor type 1 (TNFR1)-IgG1-treated and TNFR1-deficient mice. *J Immunol* 1996, 157:3178-82.
27. Leisen JCC, Duncan H, Riddle JM, Pitchford WC. The erosive front: a topographic study of the junction between the pannus and the subchondral. *J Rheumatol* 1988;15:17-22.
28. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1984;27:968-75.
29. Vaananen H: Osteoclast function: biology and mechanisms. In *Principles of bone biology*. Edited by Bilezikian JP, Raisz L, Rodan GA. London: Academic Press 1996:103-13.
30. Lee SK, Goldring SR, Lorenzo JA. Expression of the calcitonin receptor in bone marrow cell cultures and in bone: a specific marker of the differentiated osteoclast that is regulated by calcitonin. *Endocrinology* 1995;136:4572-81.
31. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996;14:397-440.
32. Joosten LAB, Helsen MMA, van de Loo FAJ, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a comparative study using anti-TNF- α , anti-IL- α/β , and IL-1Ra. *Arthritis Rheum* 1996;39:797-809.
33. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000;191:275-85.
34. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki SI, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597-602.
35. Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997;186:2075-80.
36. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540-5.