

Artículo de revisión

Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso sistémico



Carlos Encalada-García ^{a,b,*}

^a Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^b Servicio de Reumatología, Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2016

Aceptado el 17 de abril de 2017

On-line el 11 de junio de 2017

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Células dendríticas

Interferón

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmune con base genética, caracterizado por la aparición de autoanticuerpos, formación y depósito de complejos inmunes circulantes e inflamación crónica en varios órganos.

La etiología es multifactorial y, en individuos genéticamente predispuestos, factores medioambientales y componentes hormonales juegan un rol clave en el sistema inmune de esta enfermedad.

Cerca de 25 loci genéticos han sido identificados, indicando la importancia en esta enfermedad; sin embargo, la tasa de concordancia para el LES es de tan solo el 25% entre gemelos monocigotos^{1,2}.

Un ejemplo de ello son las deficiencias de los componentes iniciales en la vía clásica del complemento sérico como el C1q, C2 o C4, que si bien es infrecuente, confieren susceptibilidad genética para el LES en una tasa del 30% en caso de deficiencia del C4 y de más del 90% para una deficiencia del C1q³.

Por otro lado, se demostró que el C1q inhibe a las células dendríticas plasmocitoides (CDP) en la secreción de interferón alfa (IFN- α), proporcionando así un nuevo enlace entre la deficiencia del complemento y la activación de la vía del IFN⁴.

Por ello, el IFN- α es considerado como un actor central en la patogénesis del LES, encontrándose concentraciones séricas altas en los brotes de esta enfermedad⁵.

En consecuencia, estos IFN ejercen efectos claves en la fisiopatología del LES, lo que sugiere que esta citoquina no solo posee un efecto a nivel del sistema inmune innato, sino también en las respuestas inmunes adaptativas.

Teniendo en cuenta estos hechos, se puede anticipar que las CDP, fuente principal de secreción de IFN, están involucradas en dicha enfermedad autoinmune.

En esta revisión nos centraremos en la participación de las CDP y del IFN en el LES^{6,7}.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drcarlosencaladag@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.04.002>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dendritic cells and interferons in systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus (SLE)
Dendritic cells
Interferon

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder with a genetic basis, and is characterised by the appearance of autoantibodies, the formation and deposition of circulating immune complexes, and chronic inflammation in various organs.

It is of multifactorial origin, and in genetically predisposed individuals, environmental factors and hormonal components play a key role in the immune system of the disease. About 25 genetic loci have been identified, indicating the importance in this pathology. However, the concordance rate for SLE is only 25% among monozygotic twins.

An example of this is the deficiencies of the initial components in the classical serum complement pathway such as C1q, C2 or C4, which, although rare, confer genetic susceptibility for SLE at a rate of 30% in the case of C4 deficiency, and more than 90% for C1q deficiency.

It was also demonstrated that C1q inhibits plasmacytoid dendritic cells (pDCs) in the secretion of interferon-alpha (IFN- α), thus providing a new link between complement deficiency and activation of the IFN pathway.

Therefore, IFN- α is considered to have a central role in the pathogenesis of SLE, with high serum concentrations being found in outbreaks of this disease.

These IFN exert prominent immunoregulatory effects, suggesting that this cytokine is key, not only in the innate immune system, but also in adaptive immune responses.

Taking these facts into account, it can be anticipated that pDCs, the main source of IFN secretion, are involved in this autoimmune disease.

In this review, we will focus on the participation of pDCs and IFNs in SLE.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune cuya patogénesis es multifactorial, causada por factores genéticos, medioambientales y alteraciones del sistema inmunológico¹⁻³.

La incidencia del LES es mayor en ciertos grupos étnicos, como los asiáticos, los latinoamericanos y los afroamericanos. La enfermedad sigue un curso crónico con periodos de remisión y exacerbación. Casi cualquier órgano puede verse afectado; su presentación es heterogénea, siendo desde una manifestación cutánea leve hasta manifestaciones del sistema nervioso central o del renal que ponen en peligro la vida^{4,5}.

Varios genes se han asociado a la susceptibilidad del LES; cada uno de ellos presenta un pequeño efecto que sugiere esta asociación. Sin embargo, las interacciones entre el gen y el medio ambiente son todavía motivo de investigación.

Con respecto al sistema inmunológico, las células B han sido los primeros blancos terapéuticos en el LES; la importancia del sistema inmune innato y, en particular, las vías implicadas en la señalización del interferón (IFN) están emergiendo⁶. En la actualidad hay datos que apoyan un papel clave para las células dendríticas plasmocitoides (CDP), con un número de agentes terapéuticos biológicos e inhibidores de molécula pequeña que se encuentran en fase de investigación.

Datos recientes apuntan a formas alternativas de modulación de la vía del IFN y de los receptores de reconocimiento de patrones^{7,8}.

Células dendríticas

Las células dendríticas (CD) son las células presentadoras de antígenos más importantes que activan a las células T vírgenes y desempeñan funciones en las respuestas innatas frente a las infecciones y en forma conjunta entre el sistema inmune innato y el adaptativo.

Descubiertas a finales de los años 70 por Ralph Steinman y Cohn Zandvil⁹, estas células poseen una extraordinaria capacidad para las respuestas inmunitarias a antígenos extraños, actuando como verdaderos «centinelas» del sistema inmune.

Es importante mencionar que las CD se clasifican con base en distintos criterios como son: su localización en el organismo, su estado de madurez o su origen.

Clasificación de acuerdo con su localización

Las CD circulan a nivel sérico como células precursoras mieloides o linfoides, representando aproximadamente el 1% de las células mononucleares de sangre periférica (CMSP), en los tejidos no linfoides. A nivel de la piel se encuentran las CD epidérmicas, también conocidas como «células de Langerhans» (CL)¹⁰, mientras que en la dermis existen las «CD dermales»¹¹,

las cuales pertenecen a una subpoblación más amplia de «CD intersticiales»¹², presentándose a nivel de la mayoría de los órganos, como son el hígado, los riñones, el corazón y otros tejidos conectivos. Las «CD asociadas a superficies mucosas» se encuentran en la mucosa de la cavidad oral, de los aparatos intestinal y respiratorio. Estas poblaciones de CD presentes en tejidos no linfoides actúan como células centinela captando antígenos en las barreras de entrada al organismo. Una vez que se han captado los antígenos, las CD migran hacia los órganos linfoides donde llevan a cabo la presentación de antígeno a los linfocitos T para que estos sean activados. Aunque el término CL se usa principalmente para referirse a las CD de la epidermis, este término se ha extendido a las CD presentes en todos los epitelios estratificados¹³. En los tejidos linfoides, el centro germinal, que es el microambiente que permite la generación de linfocitos B de memoria, también contiene «CD foliculares» y «CD de los centros germinales» (CDCG). Las CDCG son potentes células presentadoras de antígenos para los linfocitos T^{14,15}.

Las CD que han capturado antígenos y que han migrado desde la piel, tejidos intersticiales no linfoides y de superficies mucosas hacia la linfa aferente, son reconocidas como «CD de linfa aferente», también llamadas «células veladas o veliformes»¹⁶. Estas células migrantes representan una fase intermedia entre las CL (CD inmaduras por excelencia) y las «CD interdigitantes» (CDI) en las que se transforman¹⁷. Estas últimas están presentes, principalmente, en los órganos linfoides secundarios, presentan un alto grado de maduración y pueden iniciar respuestas inmunes por activación de linfocitos T vírgenes. Al contrario de lo que sucede con las CL, las «CD del timo» (CD tímicas) parecen ser células no migrantes, que son generadas en el timo, donde completan su ciclo de vida¹⁸.

Clasificación por su estado de madurez

Las CD han sido demostradas en distintos trabajos en los que se comparaban: CL aisladas en fresco («inmaduras») y CL procedentes de suspensiones epidérmicas posteriormente cultivadas in vitro («maduradas») revelaron sus distintas capacidades de captación y procesamiento antigénico y de estimulación de linfocitos T¹⁹. A modo de definición, las CD inmaduras se caracterizan por presentar una elevada capacidad fagocítica y de procesamiento antigénico, localizarse principalmente en regiones periféricas del organismo como la piel y mucosas y presentar una menor cantidad de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-II) y de moléculas coestimuladoras. De manera opuesta, las CD maduras se dirigen a las zonas T de los órganos linfoides secundarios, donde queda reflejada su capacidad para la presentación de antígenos a los linfocitos T, siendo su actividad fagocítica más limitada. Además, sobreexpresan la molécula CMH-II superficialmente (y no en el citoplasma como en las inmaduras) y moléculas coestimuladoras²⁰. Estas definiciones se ajustan al modelo clásico en el que las CD inmaduras presentes en piel y mucosas maduran durante su migración a los nódulos linfáticos, disminuyendo su capacidad de captación de antígenos y aumentando su capacidad de estimular a los linfocitos T²¹.

Clasificación de acuerdo con el origen

Sistema hematopoyético y mesenquimal

Las CD de origen hematopoyético se dividen a su vez en CD procedentes de progenitores linfoides y mieloides^{22,23}. Cuando se intenta clasificar las CD con base en su origen y funcionalidad, se hace uso de una amplia terminología que a veces puede ser muy complicada y ambigua. Este es el caso de acepciones como «mieloides», «linfoides», «convencionales», «plasmocitoides», «CD tipo1», «CD tipo2», «CDPI» (CD productoras de IFN), complicándose aún más debido a la diferente subdivisión que se hace de las CD cuando se habla de modelos murinos o de humanos, que son las 2 especies más estudiadas. Por todo ello, la forma más común de clasificar a las CD es aquella que las divide en convencionales (de origen principalmente mieloides) y en plasmocitoides (de origen principalmente linfoides)²⁴.

Las CDP se identificaron por primera vez en áreas paracorticales de nódulos linfáticos reactivos, con una morfología similar a la de las células plasmáticas y con marcadores comunes a linfocitos T y monocitos. Poseen proyecciones membranarias largas y con capacidad fagocítica, distribuidas ampliamente en los tejidos linfáticos, el epitelio mucoso y el parénquima de los órganos²⁵. Se observó también que estas células producían grandes cantidades de IFN de tipo 1 en respuesta a ciertos virus y que en determinadas condiciones de cultivo (IL3, CD40L) se transformaban en células de morfología estrellada y con capacidad para activar linfocitos T vírgenes. Por todo ello, los linfocitos T plasmocitoides, monocitos plasmocitoides o células productoras de IFN natural resultaron ser el mismo tipo celular denominado CDP²⁶⁻²⁸.

Y las de origen mesenquimal, cuya base son las CD foliculares, se diferencian del resto de las CD por ser células estromales típicas de tejido conectivo y lo único que comparten en común con las de origen hematopoyético es la morfología dendrítica. En este sentido, las CD foliculares no son verdaderas presentadoras de antígenos ya que no expresan moléculas del CMH-II y, por tanto, no presentan antígenos procesados a los linfocitos T CD4. En su lugar, presentan antígenos completos en forma de complejos inmunes a los linfocitos B, ayudando a su activación o maduración selectiva y contribuyendo en la formación de los centros germinales, de células plasmáticas y de linfocitos B de memoria^{29,30}.

La disfunción de la apoptosis y su relación con las CD conduce a la liberación de autoantígenos, que inician una respuesta inmunológica; por lo tanto, se piensa que es una de las bases fisiopatológicas del LES³¹. Las CD reconocen y procesan antígenos para su presentación a los linfocitos T CD4, y en modelos animales se demostró que la pérdida de la auto-tolerancia conduce a la hiperactividad de las células T CD4 y, finalmente, al desarrollo de la enfermedad autoinmune. La fagocitosis del producto final de la apoptosis conduce a la maduración de las CD mieloides (CDM) y a la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo la IL-6³². En presencia de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias, las CDM maduras pueden inducir la activación de células Th1, Th2 y Th17, mientras que la IL-6 no permite la diferenciación de las células T vírgenes a células T reguladoras (Treg) en el LES³³.

La familia de los interferones

Hay 3 tipos de IFN conocidos hoy en día (IFN I, IFN II, e IFN III). Quizá el más estudiado y mejor conocido es el IFN I, cuya principal célula secretora son las CDP. Estos IFN I, todos con una homología estructural considerable, son codificados por genes situados en el cromosoma 9. Los IFN I más importantes en la defensa frente a los virus son el interferón alfa (IFN- α) (que en realidad abarca 13 proteínas diferentes muy relacionadas) y el interferón beta (IFN- β), que es una sola proteína^{34,35}.

Los IFN I, y en particular IFN- α , han surgido como citoquinas patógenas clave en el LES. Sus funciones son: antivíricas, antiproliferativas y con efectos inmunomoduladores³⁶. La señalización a través del IFN I se inicia tras la unión con el receptor de IFN (IFNAR): un complejo receptor que consta de 2 proteínas transmembrana, IFNAR1 e IFNAR2, que junto a la unión con 2 tirosina-quinasas citoplasmáticas, JAK1 y TYK2, permite la fosforilación de las 2 proteínas (STAT 1 y STAT 2); sumado a ello, el IRF9 forma en conjunto el llamado «complejo del factor de transcripción» ISGF3, que finalmente estimula en el núcleo de factores genéticos para la formación de IFN³⁷ (fig. 1).

El IFN I induce una variedad de efectos biológicos que pueden aumentar la autoinmunidad a través de la alteración de la función de las células efectoras clave, tales como células B, células T y CD. Por ejemplo, in vitro, el IFN- α promueve la diferenciación de las células B autorreactivas y regula la secreción del «factor activador de las células B» (BAFF) y «factor de proliferación de células B» (APRIL, por sus siglas en inglés), lo que permite la activación, diferenciación y proliferación de las células B³⁸. En algunos estudios, los IFN I inducen directamente la activación de las CDP mediante la expresión del CMH-II, y marcadores coestimuladores como los CD 40, CD 80, CD 86 y la producción de varias citoquinas que estimulan la diferenciación de monocitos y CD inmaduras en células presentadoras de antígenos eficaces³⁹. El IFN- α también induce la diferenciación de células T vírgenes en células T cooperadoras³¹. Además, el IFN- α provoca la inactivación de las Treg mediante la regulación de AMP intracelular y la regulación de la señalización de receptores de células T, y estimula la generación de células T en los ganglios linfáticos foliculares residentes⁴⁰.

En el LES, los niveles elevados de IFN- α están íntimamente asociados con manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la producción de los autoanticuerpos (por ejemplo: anti-ADN) y manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central⁴¹. En un modelo experimental BXSB, que produjo una disminución transitoria de las CDP, dio lugar a la mejoría clínica, que coincidió con la reducción de la transcripción genética de los IFN, sobre todo del IFN- α ⁴². Efectos protectores similares se observaron también en el factor de transcripción TCF4, que carecía del toll-like receptor (TLR) 7, y en modelos de lupus B6.Sle1.Sle3 en el que las CDP fueron inhibidas funcionalmente mediante la supresión del factor de transcripción génica E2-2⁴³.

En conjunto, una activación continua del sistema de IFN I forzado por factores genéticos e inmunológicos en el LES conducirá a una respuesta autoinmune y a una inflamación crónica.

El papel de los toll-like receptor (TLR)

Una creciente evidencia apoya la idea de que la activación de los TLR juega un rol importante en el mantenimiento y la progresión de la enfermedad. Los TLR7 y TLR9 son particularmente relevantes para el LES, y la estimulación a través de estos receptores conduce a niveles muy altos de producción de IFN- α . Microorganismos exógenos que actúan a través de estos TLR exacerban la enfermedad, y esto es consistente con la asociación observada en brotes de la enfermedad establecida con infecciones virales. Estos circuitos son, por lo tanto, inductores endógenos de IFN- α , y la producción resultante podría perpetuar el proceso autoinmune^{37,44}.

Los estímulos más potentes para la síntesis del IFN I son los ácidos nucleicos virales. Por lo tanto, los receptores de tipo *rig-like receptors* (RIG), y los TLR 3, 7, 8 y 9 en las vesículas endosómicas, reconocen ácidos nucleicos víricos e inician vías de transmisión de señales que activan a la familia de factores de transcripción del IFN.

El factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88) es una proteína presente en la mayoría de las vías de señalización de los TLR⁴⁵. Debido a que tanto TLR7 como TLR9 utilizan esta proteína, MyD88 es un objetivo para el tratamiento en el LES. La inhibición del MyD88 en ratones muestra una disminución ostensible de enfermedades autoinmunes como, por ejemplo, la nefropatía lúpica⁴⁶. Teichmann et al. investigaron más a fondo el mecanismo patogénico de MyD88 en diferentes tipos de células, revelando que MyD88 regula a las células B⁴⁷.

Otro objetivo potencial en la inhibición de la señalización de TLR en el LES son las quinasas asociadas con IL-1R (IRAK) IRAK1 e IRAK4, que son activadas por el MyD88 y a su vez activan al TRAF6 en la señalización de TLR. Todos los TLR, excepto TLR3, requieren IRAK y MyD88 para su señalización⁴⁸. Los pacientes con deficiencia de IRAK4 o MyD88 no muestran producción de autoanticuerpos en sangre y no desarrollan, por lo tanto, enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que la inhibición de estas vías es esencial en la patogénesis del LES (fig. 2).

Futuras dianas terapéuticas en el lupus eritematoso sistémico (LES)

Uno de los objetivos es la inhibición terapéutica con anticuerpos monoclonales enfocados en el IFN- α . Sifalimumab, un anticuerpo monoclonal anti-IFN- α , fue evaluado, y tras su administración produjo una disminución en los niveles del IFN, que fue más marcada en los pacientes que se encontraban en fase I del estudio clínico con un SLEDAI mayor de 5 (moderado) que en los pacientes en fase II con un SLEDAI mayor de 11 (severo)^{49,50}. Se observó una franca respuesta clínica en las manifestaciones de piel y de articulaciones.

Se observó eficacia clínica en aquellos pacientes con valores séricos bajos de IFN- α , lo que sugiere quizás que se puede lograr una neutralización más eficaz de la actividad de IFN- α en pacientes con manifestaciones clínicas importantes pero con relativamente baja producción de este IFN⁵¹. Cabe destacar que todos los pacientes que habían recibido dosis únicas o múltiples de rontalizumab (otro tipo de anticuerpo

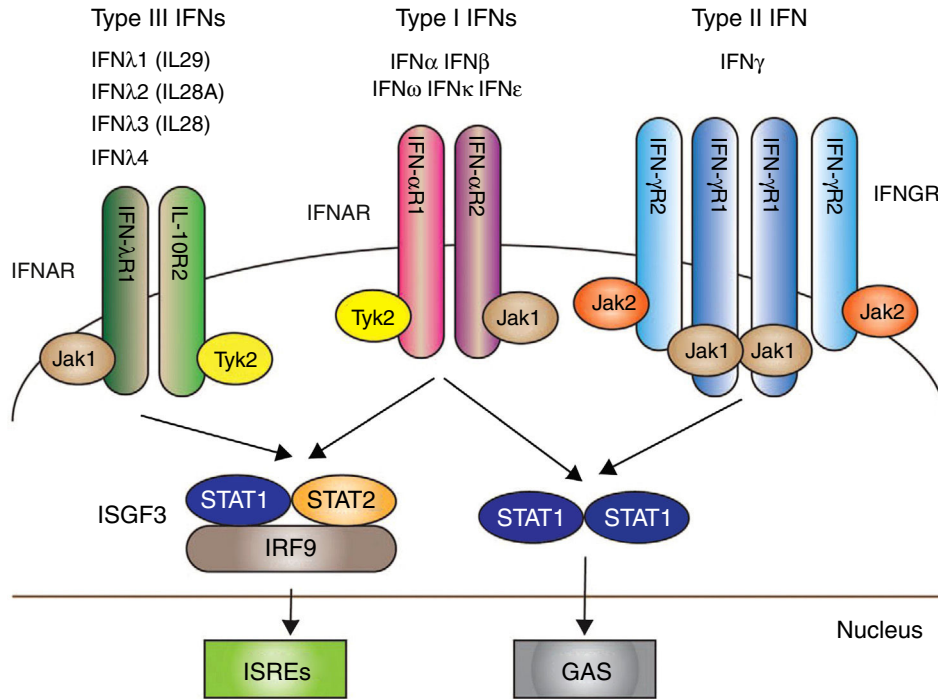


Figura 1 - Los 3 tipos de IFN con sus respectivas vías de señalización intracelular. Los IFN tipos I, II y III se acoplan a través de receptores distintos (IFNAR, IFNGR y IFNLR, respectivamente) con la transducción de señales mediada por la activación de JAK/STAT.

Posterior a ello se producen mecanismos que dan como resultado la transcripción de genes para la producción de IFN.

Fuente: adaptado de Amezcua-Guerra et al.⁶⁶.

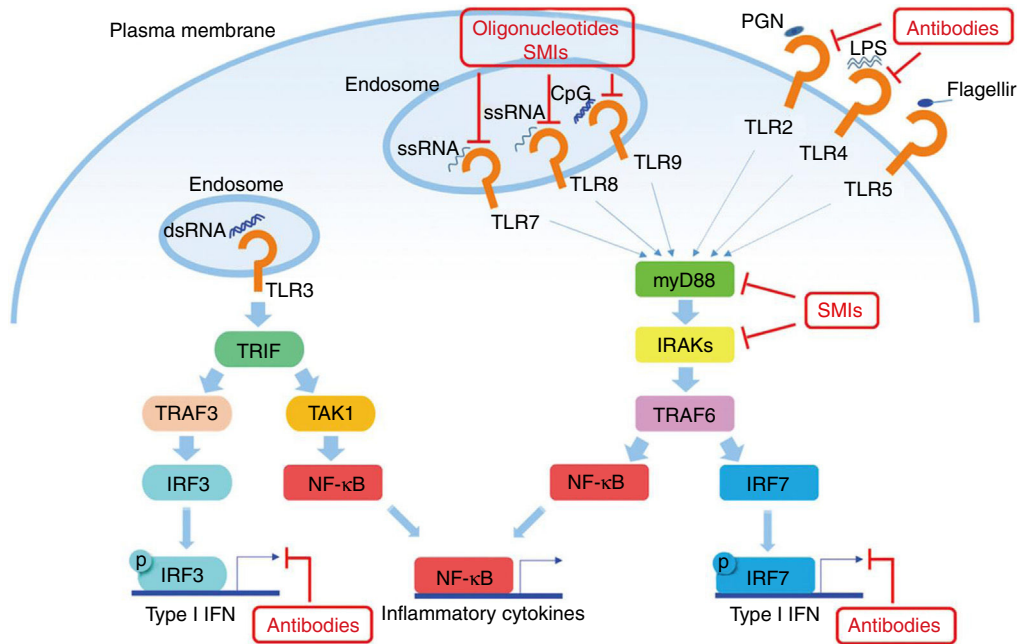


Figura 2 - Potenciales objetivos en la vía de los TLR en el LES. Los TLR (excepto el TLR3) utilizan al MyD88 como vía para la transducción de señales, lo que resulta en la producción de IFN I y citoquinas inflamatorias. Algunos anticuerpos u oligonucleótidos de molécula pequeña están siendo motivo de investigación para inhibir dichas vías.

Fuente: adaptado de Wu et al.⁶¹

Tabla 1 – Objetivos terapéuticos de la vía del interferón en el LES

Blanco terapéutico	Nombre	Fase de estudio
IFN Tipo I		
Anticuerpo monoclonal (Am). Anti- IFNAR	Anifrolumab	Fase III
Am. Anti-IFN- α	Sifalimumab	Fase II
Am. Anti-IFN- α	Rontalizumab	Fase II
Am. Anti-IFN- α	ASG-009	Fase I
Vacuna IFN-Kinoid	IFN-K	Fase II-b
IFN Tipo II		
Am. Anti-IFN- γ	AMG-811	Fase I
CDP		
Am. Anti-BDCA2	BIIB059	Fase I
Inhibidor Bcl-2	ABT-199, ABT-737	Fase I
Am. Anti-CD123	CSL362/JNJ-473	Preclínico
ADN/ARN		
Proteína de fusión Fc-ARNsa	RSLV-132	Fase II-a
ADNsa 1 recombinante		Fase I-b
TLR		
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	DV-1179	Fase I-b/II-a
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IRS-954	Preclínico
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/9	IMO-3100	Preclínico en el LES/Fase II en psoriasis
Inhibidor oligonucleótido TLR 7/8/9	IMO-8400	Preclínico en el LES/Fase II en psoriasis
Inhibidor de molécula pequeña TLR 7/8/9	CpG-52364	Fase I
MyD88		
Inhibidor MyD88	ST-2825	Preclínico
JAK/STAT		
Inhibidor JAK1/JAK3	Tofacitinib	Fase I
Inhibidor JAK1	GSK2586184	Fase II
Inhibidor JAK/SYK	R333	Fase I
Inhibidor JAK2	CEP-33779	Preclínico

monoclonal anti-IFN- α) recuperaron los niveles de IFN, 6 meses después de la última dosis.

Una estrategia interesante ha sido reportada en estudios preclínicos y más recientemente en un estudio en humanos del llamado IFN-kinoid, un complejo recombinante de IFN- α ⁵². La inyección del IFN-kinoid dio como resultado una producción dependiente de células T de anticuerpos neutralizantes del IFN- α específicos que, a su vez, disminuyeron la expresión de genes estimulantes de IFN I⁵².

En vista de las sugerencias de que el IFN- α y el IFN- β podrían contribuir a la patogénesis del LES, el bloqueo del IFNAR podría proporcionar una terapia más eficaz para la enfermedad autoinmune sistémica que aquellos anticuerpos monoclonales que solo se dirigen a un subtipo (fig. 1).

La enfermedad observada en ratones con lupus BXSB que reciben un anticuerpo específico para IFNAR, junto con datos de ratones neozelandeses genéticamente deficientes en IFNAR, apoyan este enfoque terapéutico⁵³. Un anticuerpo monoclonal específico para la subunidad 1 de IFNAR, MEDI-546, previene la asociación de la subunidad 1 de IFNAR con la subunidad 2, bloqueando así sucesivos procesos de señalización. En contraste con los efectos parciales sobre la expresión génica estimulada por IFN- α en los estudios de sifalimumab y rontalizumab, este medicamento anti-IFNAR dio como resultado una inhibición casi completa de la expresión de genes estimulantes de IFN (ISGs, por sus siglas en inglés) en sangre periférica⁵⁴. Esta inhibición más completa de la vía del IFN I debe llevarse a cabo con precaución, teniendo en cuenta

el papel central del IFN- α en la defensa del huésped durante la fase aguda de la infección viral.

La hidroxicloroquina (HCQ), medicamento usado contra la malaria, es un antagonista de los TLR 7, 8, 9. La actividad de la HCQ se ha atribuido a la reducción de la acidificación endosomal, que se requiere para la activación de TLR. Evidencias más recientes sugieren que la HCQ se une directamente a los ácidos nucleicos, causando modificaciones estructurales.

Numerosos agentes terapéuticos en desarrollo dirigen su atención a los TLR, o a sus moléculas, incluyendo oligonucleótidos e inhibidores de molécula pequeña. Varios oligonucleótidos actúan como antagonistas de los TLR. El estudio de la droga, DV-1179, un antagonista dual de TLR 7/9, fue evaluado y tolerado en fase I de investigación, pero no se evidenció una reducción de los genes reguladores del IFN⁵⁵.

Estudios preclínicos con otro antagonista dual de TLR 7/9, el IRS-954, mostraron inhibición de la producción de IFN en las CDP en respuesta a los virus de ADN/ARN, disminución de los complejos inmunes circulantes y eficacia en modelos murinos⁵⁶.

Curiosamente, un aumento de la sobrevivencia de las CDP mediada por TLR 7 y TLR 9 también fue revertido con el tratamiento del IRS-954 en ratones con lupus⁵⁷.

Otro compuesto, OMI-3100, demostró que no solo inhibe al IFN- α sino también a la IL-17 a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP)⁵⁸.

Un antagonista TLR 7, 8 y 9, llamado OMI-8400, mostró una eficacia en modelos animales. Y está actualmente en fase I

para el LES^{27,28}. Tanto OMI-3100 como OMI-8400 han sido bien tolerados y, curiosamente, fueron eficaces en ensayos de fase II en la psoriasis, otra enfermedad autoinmune asociada al IFN^{59,60}.

Los inhibidores de molécula pequeña tienen la ventaja potencial de su disponibilidad oral, y los compuestos han sido diseñados para apuntar a los TLR y proteínas de señalización de esta vía, como el MyD88. El derivado de quinazolina, CpG-52364, un inhibidor de molécula pequeña de TLR 7, 8 y 9, ha demostrado ser seguro y más eficaz que la HCQ en los estudios preclínicos con animales^{61,62}, que han completado la fase I en ensayos clínicos en el LES, aunque no se han reportado aún resultados⁶³. El inhibidor de la dimerización de MyD88, ST-2825, interfiere con la activación de IRAK 4 y IRAK 1 a través de MyD88, e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y la proliferación de células B inducida por TLR 9 y su diferenciación^{64,65} (tabla 1).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

- Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
- Harley I, Kaufman K, Langefeld C, Harley J, Kelly J. Genetic susceptibility to SLE: New insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2009;10:285-90.
- Mackay I, Rosen F, Walport M. Complement. *N Engl J Med*. 2001;344:1058-66.
- Lood C, Gullstrand B, Truedsson L, Olin A, Alm G, Rönnblom L, et al. C1q inhibits immune complex-induced interferon- α production in plasmacytoid dendritic cells: A novel link between C1q deficiency and systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3081-90.
- Preble O, Black R, Friedman R, Klippel J, Vilcek J. Systemic lupus erythematosus: Presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science*. 1982;216:429-31.
- Biron C, Nguyen K, Pien G. Innate immune responses to LCMV infections: Natural killer cells and cytokines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;263:7-27.
- Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *APMIS*. 1995;103:161-79.
- Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2009;69:1269-74.
- Steinman R, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice: I Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med*. 1973;137:1142-62.
- Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:935-47.
- Poulin L, Henri S, de Bovis B, Devilard E, Kissenpennig A, Malissen B. The dermis contains langerin + dendritic cells that develop and function independently of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med*. 2007;204:3119-31.
- Hart D, McKenzie J. Interstitial dendritic cells. *Int Rev Immunol*. 1990;6:127-38.
- Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000;12:71-81.
- Grouard G, Durand I, Filgueira L, Banchereau J, Liu Y. Dendritic cells capable of stimulating T cells in germinal centres. *Nature*. 1996;384:364-7.
- Goval J, Greimers R, Boniver J, de Leval L. Germinal center dendritic cells express more ICAM-1 than extrafollicular dendritic cells and ICAM-1/LFA-1 interactions are involved in the capacity of dendritic cells to induce PBMCs proliferation. *J Histochem Cytochem*. 2006;54:75-84.
- Howard C, Hope J. Dendritic cells, implications on function from studies of the afferent lymph veiled cell. *Vet Immunol Immunopathol*. 2000;77:1-13.
- Steinman R, Pack M, Inaba K. Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs. *Immunol Rev*. 1997;156:25-37.
- Ardavin C. Thymic dendritic cells. *Trends Immunol*. 1997;18:350-61.
- Romani N. Presentation of exogenous protein antigens by dendritic cells to T cell clones. Intact protein is presented best by immature, epidermal Langerhans cells. *J Exp Med*. 1989;169:1169-78.
- Banchereau J, Steinman R. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392:245-52.
- Steinman R. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol*. 1991;9:271-96.
- Ardavin C, Wu L, Li C, Shortman K. Thymic dendritic cells and T cells develop simultaneously in the thymus from a common precursor population. *Nature*. 1993;362:761-3.
- Inaba K, Inaba M, Deguchi M, Hagi K, Yasumizu R, Ikehara S, et al. Granulocytes, macrophages, and dendritic cells arise from a common major histocompatibility complex class II-negative progenitor in mouse bone marrow. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:3038-42.
- Shortman K, Liu Y. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:151-61.
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
- Colonna M, Trinchieri G, Liu Y. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol*. 2004;5:1219-26.
- Dzionek A, Inagaki Y, Okawa K, Nagafune J, Röck J, Sohma Y, et al. Plasmacytoid dendritic cells: From specific surface markers to specific cellular functions. *Hum Immunol*. 2002;63:1133-48.
- Grouard G, Risoan M, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu Y. The enigmatic plasmacytoid t cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-Ligand. *J Exp Med*. 1997;185:1101-12.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Elsevier Saunders; 2009.
- Tew J, Wu J, Fakher M, Szakal A, Qin D. Follicular dendritic cells: Beyond the necessity of T-cell help. *Trends Immunol*. 2001;22:361-7.
- Fransen J, Vlag J, Ruben J, Adema G, Berden J, Hilbrands L. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:207.
- Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:275-306.
- Pasare C. Toll pathway-dependent blockade of CD4 + CD25 + T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*. 2003;299:1033-6.
- Pestka S, Krause C, Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8-32.
- Mostafavi S, Yoshida H, Moodley D, LeBoité H, Rothamel K, Raj T, et al. Parsing the interferon transcriptional network and its disease associations. *Cell*. 2016;164:564-78.

36. Issac A, Lindemann J. Virus interference I: The interferons. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957;147:258-67.
37. Bave U, Magnusson M, Eloranta M, Perers A, Alm G, Ronnblom L. Fc RIIa is expressed on natural IFN- producing cells (Plasmacytoid Dendritic Cells) and is required for the IFN-production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J Immunol.* 2003;171:3296-302.
38. Bennett L, Palucka A, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197:711-23.
39. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:87-103.
40. Hagberg N, Rönblom L. Systemic lupus erythematosus - a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol.* 2015;82:199-207.
41. Bengtsson A, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus.* 2000;9:664-71.
42. Rowland S, Riggs J, Gilfillan S, Bugatti M, Vermi W, Kolbeck R, et al. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J Exp Med.* 2014;211:1977-91.
43. Sisirak V, Ganguly D, Lewis K, Couillault C, Tanaka L, Bolland S, et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 2014;211:1969-76.
44. Means T, Latz E, Hayashi F, Murali M, Golenbock D, Luster A. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest.* 2005;115:407-17.
45. Deguine J, Barton G. MyD88: A central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep.* 2014;6:97.
46. Sadanaga A, Nakashima H, Akahoshi M, Masutani K, Miyake K, Igawa T, et al. Protection against autoimmune nephritis in MyD88-deficient MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1618-28.
47. Teichmann L, Schenten D, Medzhitov R, Kashgarian M, Shlomchik M. Signals via the adaptor MyD88 in B cells and DCs make distinct and synergistic contributions to immune activation and tissue damage in lupus. *Immunity.* 2013;38:528-40.
48. Cohen P. The TLR and IL-1 signalling network at a glance. *J Cell Sci.* 2014;127:2383-90.
49. Yao Y, Richman L, Higgs B, Morehouse C, de los Reyes M, Brohawn P, et al. Neutralization of interferon- α/β -inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon- α monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1785-96.
50. Petri M, Wallace D, Spindler A, Chindalore V, Kalunian K, Mysler E, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: A phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1011-21.
51. McBride J, Jiang J, Abbas A, Morimoto A, Li J, Maciuga R, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3666-76.
52. Lauwerys B, Hachulla E, Spertini F, Lazaro E, Jorgensen C, Mariette X, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α -kinoid. *Arthritis Rheum.* 2013;65:447-56.
53. Baccala R, González-Quintanilla R, Schreiber R, Lawson B, Kono D, Theofilopoulos A. Anti-IFN- γ /receptor antibody treatment ameliorates disease in lupus-predisposed mice. *J Immunol.* 2012;189:5976-84.
54. Wang B, Higgs B, Chang L, Vainshtein I, Liu Z, Streicher K, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon- α receptor antibody. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:483-92.
55. Oon S, Wilson N, Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: Emerging strategies to modulate the interferon pathway. *Clin Transl Immunology.* 2016;5:e79.
56. Barrat F, Meeker T, Gregorio J, Chan J, Uematsu S, Akira S, et al. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 2005;202:1131-9.
57. Barrat F, Meeker T, Chan J, Guiducci C, Coffman R. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol.* 2007;37:3582-6.
58. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature.* 2010;465:937-41.
59. Arcudi L. Idera pharmaceuticals announces completion of patient enrollment in phase 2 trial of IMO-3100 in patients with psoriasis [consultado 31 Ene 2016]. Disponible en: <http://ir.iderapharma.com/phoenix.zhtml?c=208904&p=iro-l-newsArticle&ID=1745127>
60. Masangkay EG. Idera reports top-line trial data for IMO-8400 in psoriasis [consultado 31 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.clinicalleader.com/doc/idera-reports-top-line-trial-data-for-imo-inpsoriasis-0001>
61. Wu Y, Tang W, Zuo J. Toll-like receptors: Potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:1395-407.
62. Lipford G, Forsbach A, Zepp C, Nguyen T, Weeratna R, McCluskie M, et al. American College of Rheumatology 2007 Annual Scientific Meeting. 2007.
63. Zhu F, Jiang W, Bhagat L, Wang D, Yu D, Tang J, et al. A novel antagonist of Toll-like receptors 7, 8 and 9 suppresses lupus disease-associated parameters in NZB/W F1 mice. *Autoimmunity.* 2013;46:419-28.
64. Loiarro M, Capolunghi F, Fanto N, Gallo G, Campo S, Arseni B, et al. Pivotal Advance: Inhibition of MyD88 dimerization and recruitment of IRAK1 and IRAK4 by a novel peptidomimetic compound. *J Leukoc Biol.* 2007;82:801-10.
65. Capolunghi F, Rosado M, Cascioli S, Girolami E, Bordasco S, Vivarelli M, et al. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients. *Rheumatology.* 2010;49:2281-9.
66. Amezcua-Guerra L, Ferrusquia-Toriz D, Castillo-Martínez D, Márquez-Velasco R, Chavez-Rueda A, Bojalil R. Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon in systemic lupus erythematosus: A possible role for type III interferons. *Rheumatology.* 2014;54:203-5.