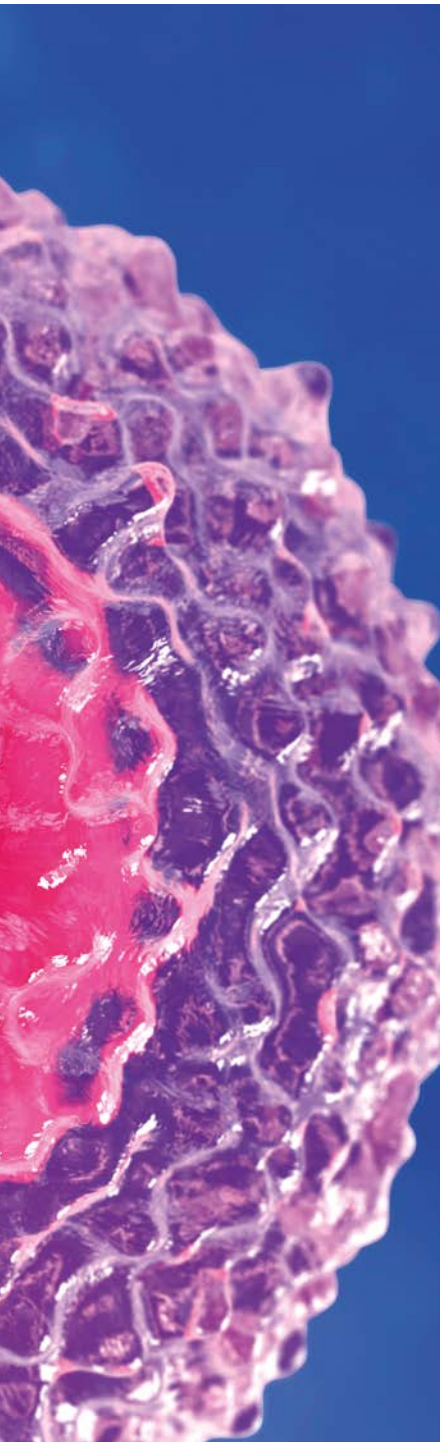




Avances en las terapias dirigidas a los linfocitos en el lupus eritematoso sistémico

El mayor entendimiento de las vías moleculares y celulares involucradas en la patogénesis de la enfermedad está llevando al desarrollo de nuevas terapias inmunológicas.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de manifestaciones clínicas multi-sistémicas y extremadamente variables, caracterizadas por relapsos y brotes seguidos de periodos de remisión. Hasta hace poco la gestión de la enfermedad ha estado basada en los anti-inflamatorios no esteroides, los glucocorticoides, los inmunosupresores y la hidroxicloroquina.



Aunque estos agentes han mejorado la prognosis del LES, siguen presentando efectos adversos y son poco eficaces en la enfermedad refractaria. De ahí la necesidad de desarrollar nuevas terapias. Los tratamientos actualmente en fase clínica avanzada están dirigidos principalmente a restablecer la tolerancia inmunológica.

Terapias dirigidas a los linfocitos B

Belimumab ha sido la primera terapia biológica dirigida en el LES. Este anticuerpo está dirigido a la proteína soluble estimuladora de los linfocitos, conocida como BLYS. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en los estudios de fase III internacionales BLISS 52 y BLISS 76, con más de 1600 pacientes con enfermedad leve o moderada y sin afectación renal o del sistema nervioso central. Belimumab mejoró la actividad global de la enfermedad en los dominios musculoesqueléticos y mucocutáneos más comunes. La mejora fue mayor en los pacientes con niveles séricos elevados de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y bajos de complemento. El tratamiento se asoció a una reducción de la mediana de linfocitos B CD20+, preservando las poblaciones de linfocitos B de memoria y T. Los resultados de ambos estudios también sugieren que la combinación de belimumab con micofenolato mofetil, terapia estándar en el LES, puede ofrecer beneficio en el desenlace renal de la enfermedad. Este hallazgo espera ser confirmado en un estudio de fase III adicional en pacientes con lupus nefrítico activo.

Atacept es otro inhibidor de la activación de los linfocitos B, bloqueando las moléculas BLYS y APRIL. El concepto de esta nueva terapia se basa en la observación de que los pacientes afectados de LES y otras enfermedades autoinmunes presentan niveles elevados de ambas moléculas. Aunque inicialmente se había teorizado que la inhibición dual puede presentar como ventaja adicional la capacidad de inhibir las células plasmáticas de larga vida, los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo con este fármaco han puesto de manifiesto tanto el riesgo de toxicidad, en términos de infecciones e hipogammaglobulinemia, como de eficacia, ya que el tratamiento no consiguió reducir la tasa de brotes. La sobreexpresión de BAFF en el LES, una molécula de activación y diferenciación de los linfocitos B, así como la correlación de sus niveles séricos con la actividad de la enfermedad, ha conducido al desarrollo de bilsimimod, un agente biológico subcutáneo inhibidor de BAFF. El primer estudio clínico demostró que bilsimimod presenta una tolerabilidad comparable al placebo e induce cambios significativos en las subpoblaciones de linfocitos B, con un aumento de las células de memoria y una reducción de las vírgenes. En el estudio de fase II subsiguiente los pacientes con enfermedad severa tratados con glucocorticoides se beneficiaron particularmente de la dosis mayor de bilsimimod. Su seguridad y eficacia como adición a la terapia estándar están siendo actualmente evaluadas en un estudio de fase III.

Tabalumab es otro agente biológico dirigido a la misma diana, neutralizando a BAFF tanto en la membrana celular como en

forma soluble. Los estudios de fase III ILLUMINATE-1 y -2 con este agente han arrojado resultados variables. Aunque el primero no alcanzó su objetivo primario y secundario, la tasa de respuesta en el grupo de tratamiento fue superior a la del grupo placebo. En el ILLUMINATE-2 el 38% de los pacientes alcanzó el objetivo primario a las 52 semanas con una dosis cada dos semanas, valor superior al observado con el placebo. En este ensayo tabalumab mostró mayor eficacia en los pacientes serológicamente activos. En ninguno de los dos ensayos se observó impacto significativo de tabalumab sobre parámetros renales relevantes en el LSE, tales como la tasa de filtración glomerular, la creatinina sérica o los brotes renales, entre otros.

Belimumab mejora la actividad global de la enfermedad en los dominios musculoesqueléticos y mucocutáneos

La adición de laquinimod mejora la función renal y la proteinuria en el lupus nefrítico

Terapias dirigidas a los linfocitos T

Aunque la presencia de un amplio espectro de autoanticuerpos ha llevado a concluir que los linfocitos B juegan un papel clave en la patogénesis del LES, en los últimos años ha crecido la evidencia en favor de los linfocitos T como impulsores de la enfermedad. Se cree que las alteraciones fenotípicas y funcionales detectadas en estas células promueven la inflamación en estos pacientes, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas terapias biológicas dirigidas a los linfocitos T. La proteína de fusión abatacept inhibe las señales co-estimuladoras proporcionadas a los linfocitos B por las moléculas CD80 y CD86, sitas en la superficie de los linfocitos T. Aunque en los 2 estudios de fase II/III en pacientes con LSE y poliartritis o con lupus nefrítico abatacept no alcanzó ninguno de los objetivos primarios, el análisis post-hoc de los resultados de uno de ellos indica que el tratamiento reduce el número de brotes severos en comparación con el placebo.

El fármaco inmunomodulador laquinimod ha sido estudiado en un ensayo de fase II, en combinación con micofenolato mofetil y glucocorticoides en pacientes con lupus nefrítico. Los resultados preliminares de este estudio han sido prometedores, ya que demuestran una mejora de la función

renal y de la proteinuria, sin impacto significativo sobre los efectos adversos de la terapia de base. Laniquimod ya había demostrado su eficacia en pacientes con otras enfermedades inflamatorias, como la esclerosis múltiple, caracterizándose sus efectos in vitro por una reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y un aumento de la interleucina-10. Esta modulación resultaría en la diferenciación preferente de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1.

Rigerimod, también conocido como lupuzor, es una terapia adicional en fase de desarrollo dirigida a los linfocitos T. Se trata de un péptido derivado de una riboproteína nuclear y de mecanismo de acción desconocido. Se cree que su capacidad de unirse a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad le proporciona propiedades inmunomoduladoras, capaces de restaurar la tolerancia inmunológica. Su seguridad y eficacia han sido estudiadas en un ensayo de fase II en 20 pacientes con LES activo, tratados por vía subcutánea dos veces por semana. Además de una reducción de los niveles de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, el tratamiento mejoró la actividad de la enfermedad. El beneficio ha sido confirmado en un ensayo de fase III en el que la inmensa mayoría de los pacientes tratados vio reducido el índice de actividad clínica a las 12 semanas. +

Rigerimod reduce el índice de actividad clínica a las 12 semanas en la mayoría de los pacientes

