

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune

J.M. Carrascosa

Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Th17;
IL-12/23;
Psoriasis

KEYWORDS

Ustekinumab;
T_H17;
IL-12/23;
Psoriasis

Resumen La psoriasis es un proceso inflamatorio crónico en el que participan de forma conjunta la inmunidad innata y la adquirida. Los queratinocitos serán la primera diana a través de la liberación de péptidos antimicrobianos tales como la catelicidina LL37, que a través de la formación de agregados con el ADN del individuo permite la activación de diversas poblaciones de células dendríticas. En este modelo, algunas poblaciones linfocitarias no descritas previamente en la psoriasis, como las células dendríticas mieloides CD11⁺ y los linfocitos Th17, desempeñan un papel fundamental en la patogenia de las lesiones. Asimismo, la vía de las interleucinas 12/23, que permite la diferenciación y proliferación clonal de las subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th17, implicadas de forma prioritaria en la génesis de la placa psoriásica, representa un punto clave no sólo como nexo entre la inmunidad innata y la adquirida, sino también como diana terapéutica, demostrada ya en la práctica clínica por ustekinumab.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Mechanism of Action of Ustekinumab and its Relevance in the Pathogenesis of Psoriasis. Impact on the Immune System

Abstract Psoriasis is a chronic inflammatory disorder mediated by elements of both the innate and the adaptive immune system. The first cells involved in the inflammatory response are keratinocytes. These release antimicrobial peptides, such as cathelicidin LL37, which subsequently form complexes with self DNA, enabling the activation of different dendritic cell populations. It is now considered that lymphocyte subsets that have only recently been implicated in psoriasis, such as CD11⁺ dendritic cells and T_H17 cells, play a key role in the pathogenesis of psoriatic lesions. The interleukin 12/23 pathway enables the differentiation and clonal expansion of T_H1 and T_H17 cells, 2 types of helper T cells

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com

that have an essential role in the formation of psoriatic plaques. This pathway not only acts as a bridge between the innate and adaptive immune system, but is also an important therapeutic target, as has been demonstrated clinically with ustekinumab.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Ustekinumab (UST) es una molécula —la única disponible en la actualidad— perteneciente a un grupo de fármacos conocidos como anti-p40, dirigidos frente a una subunidad molecular conocida como p40 y compartida por dos interleucinas (IL), IL-12 e IL-23. Su mecanismo de acción se fundamenta en el bloqueo reversible de la vía IL-12/IL-23, de la que pueden derivarse, en función de los conocimientos actuales, sus efectos terapéuticos en la psoriasis (Ps).

La comprensión del mecanismo de acción de este fármaco y de otros de su misma familia sólo puede llevarse a cabo desde la perspectiva de las nuevas propuestas patogénicas esgrimidas en la génesis de la Ps, desarrolladas y aceptadas como tales en los últimos años, y que serán expuestas de forma resumida en los párrafos siguientes¹.

Patogénesis de la psoriasis

Nuevas propuestas patogénicas de la psoriasis: desde la inmunidad adquirida a la innata

Hasta hace muy pocos años, la Ps era concebida como una enfermedad mediada de forma casi exclusiva por linfocitos T. Este modelo, nacido a partir de los descubrimientos en inmunidad adquirida realizados en las décadas pasadas, concebía esta enfermedad como una reacción de hipersensibilidad retardada frente a un autoantígeno nunca descubierto. Aunque coherente con la respuesta terapéutica observada, por ejemplo, durante el tratamiento con ciclosporina A, este modelo también planteaba, sin embargo, muchas incógnitas. De este modo, no permitía explicar que la peculiar respuesta clínica e histológica característica de la Ps fuese tan distinta a la de un eccema de contacto alérgico, asociada a priori a un mecanismo patogénico casi idéntico.

Sin embargo, los recientes conocimientos adquiridos en inmunidad innata han aportado nueva luz a ésta y a otras enfermedades inflamatorias crónicas, hasta el punto que la Ps se considera en la actualidad el resultado de una acción combinada de la inmunidad innata y la adquirida, con gran protagonismo de los elementos de la primera. Por parte de la inmunidad innata, no sólo participarían las células inflamatorias, con un protagonismo preeminente de las nuevas subpoblaciones de células dendríticas (CD), sino también otros elementos celulares no propiamente inflamatorios como los queratinocitos. Por parte de la inmunidad adquirida, a las subpoblaciones ya conocidas, como los linfocitos Th1, se incorporan con fuerza otras no descritas de forma previa como los linfocitos Th17 o los linfocitos T reguladores (Treg). En el eje central de este esquema, como interacción necesaria entre la inmunidad innata y la adquirida, y como llave entre ambos compartimentos inmunológicos, cabría situar la conocida como vía de la IL-12/IL-23, que

permitiría la interacción entre las CD —sistema inmunológico innato— y las subpoblaciones linfocitarias efectoras —sistema inmunológico adquirido—².

Queratinocitos. Algo más que una función barrera

El nuevo modelo patogénico de la Ps también supone un cambio en el protagonismo de los distintos elementos implicados en el desarrollo de las placas psoriásicas. Quizá, uno de los más relevantes es el nuevo papel atribuido a los queratinocitos, que han pasado de ser meros receptores de citocinas y quimiocinas de las células inflamatorias a desempeñar un rol predominante. De este modo, los queratinocitos, en contacto con el medio externo, adoptan un papel activo en la defensa innata frente a agresiones de diversa índole, ante las que responden liberando al medio extracelular moléculas entre las que se encuentran péptidos antibacterianos como las catelicidinas (LLC37), defensinas- β y S100A7 (psoriasina). Por motivos que se desconocen, en los pacientes psoriásicos estos péptidos formarán agregados con el ADN endógeno que serán capaces de confundir al sistema inmunitario y despertar la activación de diversas poblaciones de CD, de gran importancia en los nuevos modelos patogénicos de la enfermedad³. Según estos modelos, los queratinocitos no sólo actúan como el primer eslabón del proceso inflamatorio, sino que estas células son sensibles a buena parte de las IL de las subpoblaciones linfocitarias efectoras predominantes en las placas psoriásicas, Th1 y Th17, y a su patrón de citocinas: factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interferón (IFN)- γ IL-17 e IL-22. A partir de aquí, los queratinocitos sintetizan y liberan al medio extracelular sustancias que favorecen la potenciación y perpetuación del proceso inflamatorio: CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10), IL-15, IL-18, CCL20 (MIP-3a) o CCL13 (MCP-4) (fig. 1). Existe la evidencia, por otro lado, de que las señales de senescencia y apoptosis están alteradas en los queratinocitos psoriásicos, bien sea por el influjo de diversas señales químicas procedentes de las células inflamatorias implicadas (*keratinocyte growth factor* [TGF- α], amphiregulin, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF], *fibroblast growth factor-10* [FGF-10], IL-19 y IL-20) o por alteraciones intrínsecas de estas células. En su conjunto, por lo tanto, los queratinocitos participan de forma activa en el círculo vicioso que conlleva el mantenimiento y potenciación del proceso inflamatorio y la peculiar alteración en el patrón de queratinización propia de la enfermedad⁴.

Células dendríticas. Elementos clave en el nuevo modelo patogénico de la psoriasis

Sin duda, si hubiese que escoger un único grupo celular como elemento de mayor relieve en el mapa patogénico actual de la Ps, éste estaría representado por distintas subpoblaciones de células dendríticas. Ésta es una amplia y

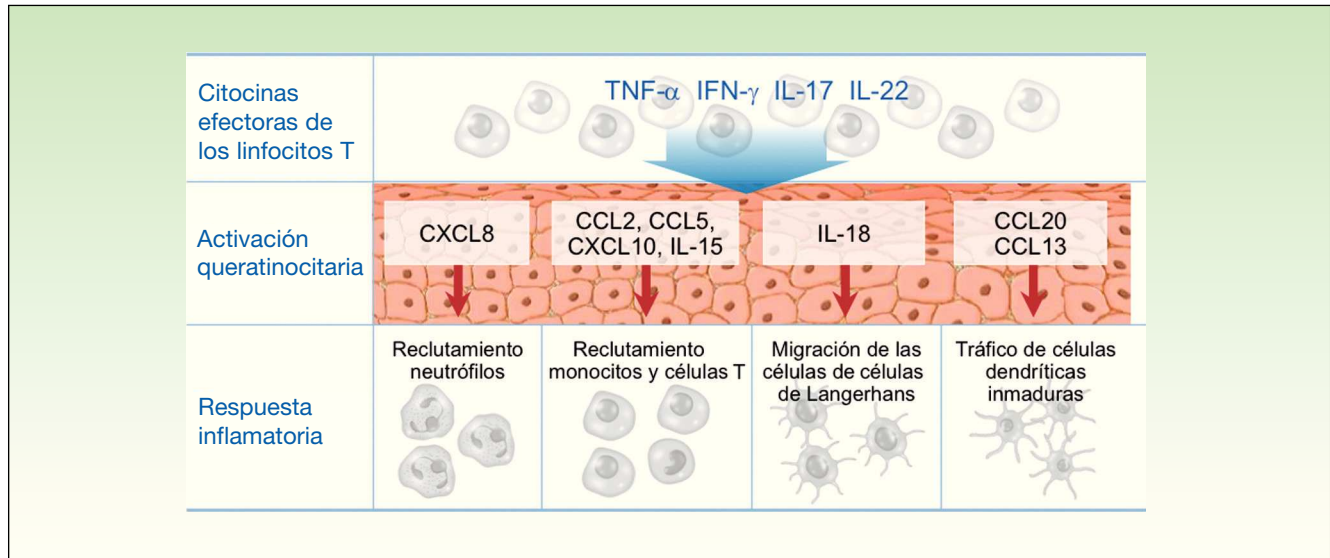


Figura 1. Actividad proinflamatoria de los queratinocitos.

polivalente familia celular cuyos elementos se originan en la médula ósea y migran hacia los tejidos periféricos para llevar a cabo distintas funciones. Sin embargo, su papel más específico es el de la detección, procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T y B. Las CD forman parte del sistema inmune cutáneo residente junto a las células T de memoria, los queratinocitos, las células *natural killer* y los macrófagos, y representan elementos fundamentales de la inmunidad innata que sirven como nexo entre la respuesta inmediata inespecífica y la respuesta del sistema inmunológico adaptativo. En la piel, se han identificado diversos subtipos de CD cutáneas que incluyen, entre otras, las células de Langerhans, las CD plasmacitoides, las CD inflamatorias y las CD mieloides, buena parte de ellas claramente incrementadas en las placas psoriásicas.

Células dendríticas plasmocitoides: el primer paso

En condiciones normales, las CD plasmocitoides responden a la presencia de ácidos nucleicos virales o microbianos liberando grandes cantidades de IFN- α (a través de los *Toll-like receptors* TLR7 y TLR9) como respuesta inmediata frente a la infección. Sin embargo, en los pacientes con Ps, los agregados de ADN autólogo junto con péptidos antimicrobianos como catelicidina LL37 favorecen la activación de las CD plasmocitoides y la producción de IFN- α . De este modo, la catelicidina LL37 liberada desde los queratinocitos desempeña un papel fundamental en la ruptura de la tolerancia innata y puede ser un elemento relevante en el proceso inflamatorio psoriásico.

Esta liberación de IFN- α tiene un efecto proinflamatorio en sí mismo, y favorece, a su vez, la activación de otras subpoblaciones de CD. Los intentos terapéuticos de bloquear esta molécula no han dado, sin embargo, por el momento, los frutos deseados. De este modo, el empleo de Ac monoclonales frente a IFN- α de tipo I no se ha mostrado eficaz en la inhibición del mantenimiento

de las lesiones de Ps⁵. Sin embargo, no está establecido si otros tipos de IFN- α sí podrían estar implicados y, en cualquier caso, pone de relieve la imbricada complejidad del sistema inmune y los déficits todavía existentes en el conocimiento.

Células dendríticas mieloides. Llave entre inmunidad innata y adquirida

Las CD mieloides CD11⁺ son la población de CD más abundante en las placas psoriásicas. En su activación y proliferación, desempeña un papel relevante precisamente el IFN- α liberado desde las CD plasmocitoides. En las placas psoriásicas, las CD mieloides CD11⁺ expresan grandes cantidades de TNF- α —algunos autores consideran que el TNF- α de este origen es de gran relevancia en la patogénesis de las lesiones cutáneas—, la enzima óxido nítrico sintetasa inducible, que amplifica la respuesta inflamatoria, así como factores que participan en la hiperplasia epidérmica como IL-20⁶. Sin embargo, la función más distintiva de este subgrupo celular, y la más relevante desde el punto de vista de la génesis de lesiones de Ps, es su papel como célula presentadora de antígeno. De este modo, un subgrupo de estas CD mieloides actúa como célula presentadora de antígeno profesional para los subgrupos de linfocitos T *naïve* en los ganglios linfáticos⁷. En este contexto, el patrón efector definitivo de estos linfocitos va a depender en gran medida de la presencia de determinadas IL en el *milieu* extracelular. Mientras que en presencia de IL-12 se favorecerá la activación y diferenciación de estos linfocitos hacia un patrón Th1—definido por IFN- γ —, la liberación de IL-23 e IL-1b conducirá a la génesis de un subtipo de linfocitos conocido como Th17, con un patrón de citocinas propio y característico cuya firma son IL-17 e IL-22⁸ (fig. 2). El hecho de que tanto el patrón Th1 como el Th17 sean los predominantes en las placas de Ps ha llevado a proponer que este punto, en el que confluyen la inmunidad innata

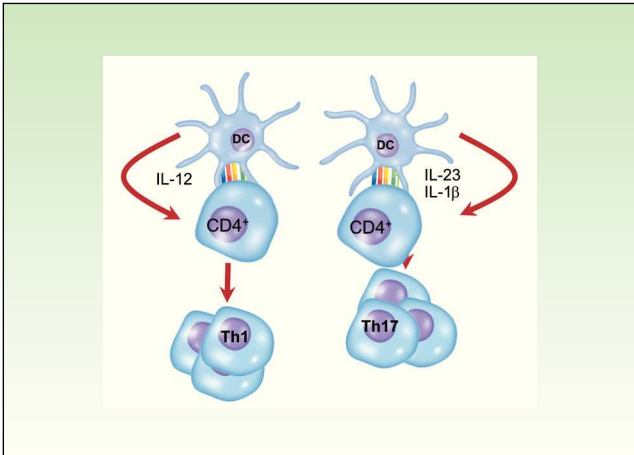


Figura 2. Diferenciación de linfocitos T efectores inducida por la vía IL-12/IL-23.

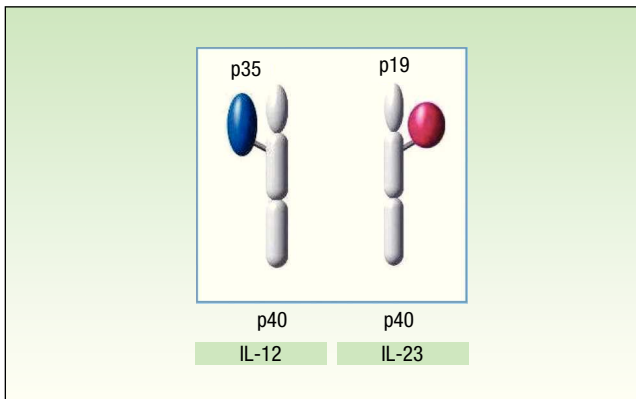


Figura 3. Estructura molecular IL-12/IL-23.

(CD mieloides CD11⁺) y la adaptativa (linfocitos T efectores) es un punto clave en la patogénesis de la Ps, ya que a partir de aquí la agresión que el sistema inmunológico cree sufrir condiciona una respuesta específica por parte de la inmunidad adquirida⁹.

La vía interleucina 12/23

Interleucina-12 e IL-23 son glicoproteínas heterodiméricas similares desde el punto de vista estructural, consideradas como parte de una misma familia de citocinas (fig. 3). De hecho, ambas comparten una subunidad de 40 kd, que es precisamente la diana de un conjunto de fármacos conocidos como anti-P40, entre los que se encuentra UST. Los receptores de superficie en los linfocitos que reconocen la subunidad p40 en IL-12 e IL-23 también guardan gran similitud estructural¹⁰. La unión de IL-12 e IL-23 a sus receptores específicos en la superficie linfocitaria va a permitir la activación, diferenciación y proliferación clonal de los linfocitos *naïve* en el ganglio linfático de las subpoblaciones Th1 y Th17, los grupos linfocitarios efectores más relevantes en la patogénesis de la placa psoriásica. Algunos autores han encontrado que mientras que la expresión de las dos sub-

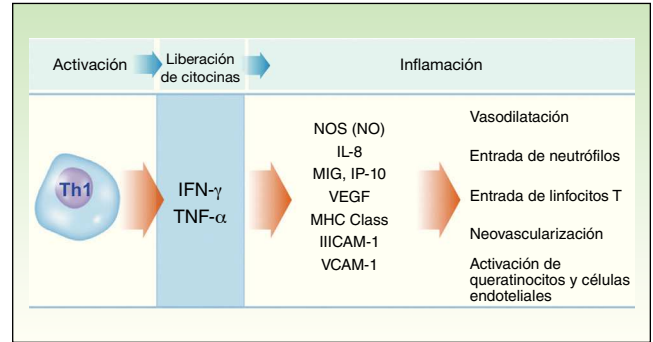


Figura 4. Citocinas Th1, mediadores inflamatorios y efectos moleculares.

unidades de IL-23, IL-23p19, IL-12p40, está incrementada en las placas psoriásicas, no lo está la subunidad específica de IL-12, IL-12p3, circunstancia que abogaría por un papel preeminente de IL-23 en el desarrollo de las lesiones. Cualquier inhibición, tanto endógena como exógena de esta vía, va a condicionar la génesis de estos grupos celulares y, por lo tanto, la acción de las citocinas asociadas a ellos.

Poblaciones linfocitarias efectoras en la psoriasis: Th1 y Th17

Las subpoblaciones linfocitarias generadas en los ganglios linfáticos a partir de las CD van a tener una gran relevancia no sólo favoreciendo la amplificación y perpetuación del proceso inflamatorio, sino definiendo de forma característica la personalidad de la inflamación psoriásica con respecto a otros procesos inflamatorios. De este modo, las citocinas derivadas del patrón Th1, IFN- γ y TNF- α , dan lugar a mediadores tales como STAT-1 y el factor de transcripción NF κ B –favorecen el proceso inflamatorio–, la enzima óxido nítrico sintetasa inducible, que estimula la vasodilatación, IL-8 –con acción quimiotáctica sobre neutrófilos, basófilos y linfocitos T–, e *interferon-inducible protein 10*, moléculas que reclutan células T activadas, *vascular endothelial growth factor*, mediador de la angiogénesis, *intercellular adhesion molecule-1* y *vascular cell adhesion molecule-1*, moléculas de adhesión que favorecen el tráfico leucocitario (fig. 4)¹¹.

Igualmente proinflamatorios van a ser los efectos de las citocinas derivadas del patrón Th17: IL-17A, IL-17F, IL-22 y TNF- α . Algunos de sus mediadores son *macrophage chemoattractant protein-1*, que favorecen la llegada de monocitos del torrente circulatorio hacia los tejidos, *growth-related oncogene alfa*, que estimula la infiltración neutrofílica, IL 8, – que participa en el reclutamiento de neutrófilos, basófilos y células T–, *granulocyte colony-stimulating factor* y *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, que estimulan la producción de células fagocíticas en la médula ósea, IL-6 y PGE-2 –proinflamatorias– o *intercellular adhesion molecule-1* y *vascular cell adhesion molecule-1*, moléculas de adhesión. Sin embargo, el hecho de que la particular paraqueratosis de la Ps, propia de esta enfermedad y no de otros procesos inflamatorios cutáneos, se asocie a IL-22, relacionada al patrón de citocinas Th17, ha permitido proponer que es esta subpoblación linfocitaria

la que de forma más específica se asocia a la patogénesis de la enfermedad (fig. 5)¹².

Linfocitos Th17. Una nueva subpoblación linfocitaria relacionada con la autoinmunidad

Los linfocitos Th17 son una subpoblación linfocitaria descrita recientemente y definida por su patrón de citocinas (IL-17A, IL-17F, IL-22 y TNF- α). Están presentes de forma constitutiva en epitelios y mucosas, donde participan en la defensa frente a infecciones por bacterias grampositivas y hongos¹³. Por ejemplo, se ha determinado que IL-17, IL-22 e IL-23 resultan necesarias para garantizar la respuesta inmunológica a *Klebsiella pneumoniae*. Los ratones manipulados genéticamente con déficit de IL-17RA presentan una susceptibilidad incrementada para padecer toxoplasmosis y candidiasis, aunque no para la infección por *Mycobacterium tuberculosis* o *Listeria monocytogenes*¹⁴.

En su diferenciación a partir de los linfocitos T *naïve* participa de forma muy relevante la IL-23 liberada desde las CD mieloides CD11⁺¹⁵.

A pesar de su reciente descubrimiento, se conoce la implicación de los linfocitos Th17 en diversos procesos inflamatorios tan dispares como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple, la enfermedad de injerto contra hospedador, el rechazo de prótesis o la enfermedad periodontal. De hecho, esta circunstancia justifica el empleo terapéutico de estos fármacos en algunas de estas potenciales indicaciones, en marcha en el momento actual. Recientemente, también se ha implicado a los linfocitos Th17 en el desarrollo de las placas de ateroma, lo que abre la posibilidad de aventurar qué efecto podrían tener algunos tratamientos crónicos de la Ps no sólo en el proceso inflamatorio, sino también en las comorbilidades asociadas a éste¹⁶. Recientemente, se ha descrito un subgrupo de linfocitos T que sintetizarían únicamente IL-22 y TNF- α , y no IL-17, que han sido denominadas Th22¹⁷.

Otros elementos implicados en la patogénesis de la psoriasis

Las células Treg son subpoblaciones de linfocitos encargadas de inhibir la activación y proliferación de otras subpoblaciones linfocitarias una vez cesado el estímulo que favoreció su desarrollo. En la Ps se ha detectado un déficit en la función de las células Treg en comparación con controles sanos, circunstancia que sugiere que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de esta dermatosis, aunque parece poco probable que sean capaces de explicar por sí mismas el desarrollo de la enfermedad¹⁸. Por el momento, el empleo de IL características de las células Treg como IL-10 no se ha demostrado lo suficientemente eficaz como para ser empleadas en monoterapia en el tratamiento de la Ps.

Angiogénesis

La vascularización anómala y tortuosa es un rasgo histológico característico de las placas de Ps. De hecho, el desarrollo de un proceso inflamatorio completo no es posible si no se acompaña de mecanismos que permitan el anormalmente incrementado tráfico de células inflamatorias. En la placa psoriásica pueden encontrarse numerosas moléculas que favorecen la angiogénesis, tales como *vascular endothe-*

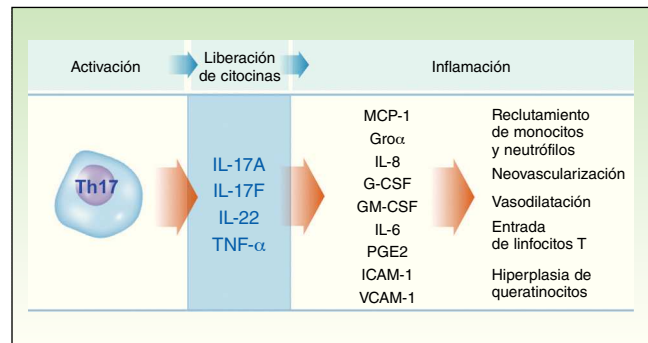


Figura 5. Citocinas Th17, mediadores inflamatorios y efectos moleculares.

lial growth factor o Ang, bFGF, HGF, PDGF, TGF- β y TNF- α liberadas desde los queratinocitos activados. A su acción se sumarán sustancias con efectos sobre la matriz extracelular o la extravasación de células T como *intercellular adhesion molecule-1*, selectina E o la integrina avb3¹⁹.

Patogénesis de la placa psoriásica. Una visión de conjunto

Aunque es más que probable que existan muchos elementos desconocidos o incorrectamente interpretados en los esquemas patogénicos actuales —y que serán corregidos por nuevas hipótesis imperfectas aunque cada vez más cercanas a la realidad— puede desarrollarse una propuesta razonable que, a partir de los conocimientos existentes en la actualidad, permitiría explicar el desarrollo de la placa psoriásica.

En primer lugar, una agresión endógena o exógena estimula la inmunidad innata. Los queratinocitos serán la primera diana a través de la liberación de péptidos antimicrobianos tales como la catelicidina LL37. La formación de agregados de esta molécula con el ADN del individuo permite la activación de las CD plasmocitoides, con liberación de grandes cantidades de IFN- α que, además de su efecto proinflamatorio, conlleva la activación de otras subpoblaciones de CD, como las mieloides CD11⁺. Además de la liberación de citocinas de nuevo proinflamatorias (TNF- α , IL-20), en su función presentadora de antígeno, y a través de la liberación de IL-12 e IL-23 en el microambiente inflamatorio, tendrá lugar la coordinación entre la inmunidad innata y la adquirida, condicionando la activación y proliferación clonal de linfocitos Th1 y Th17. Estas células, atraídas por diversos factores quimiotácticos hacia las placas psoriásicas, potenciarán y perpetuarán el proceso inflamatorio a través de citocinas proinflamatorias, vasoactivas y con acción sobre la proliferación epidérmica, cuyo resultado final serán las lesiones clínicas e histológicas características típicas de la enfermedad.

Desde el punto de vista conceptual, no puede demostrarse que la Ps pueda clasificarse en la actualidad como una enfermedad autoinmune, sino que más bien existe la tendencia a considerarla como una enfermedad autoinflamatoria, en la que el estado proinflamatorio, condicionado por una combinación de factores ambientales y genéticos,

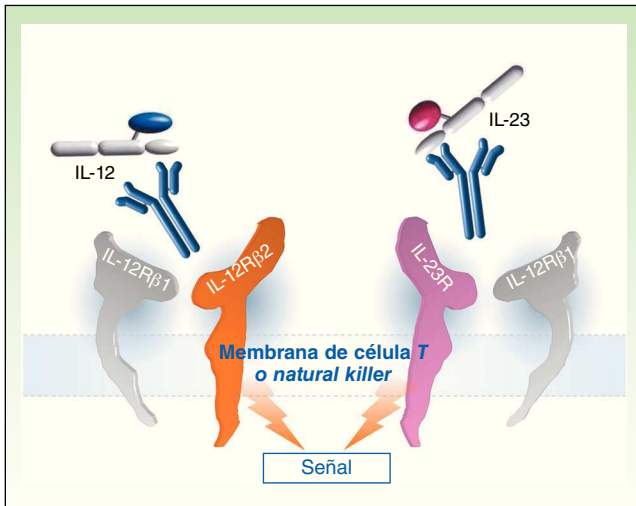


Figura 6. Neutralización de IL-12 e IL-23 por ustekinumab.

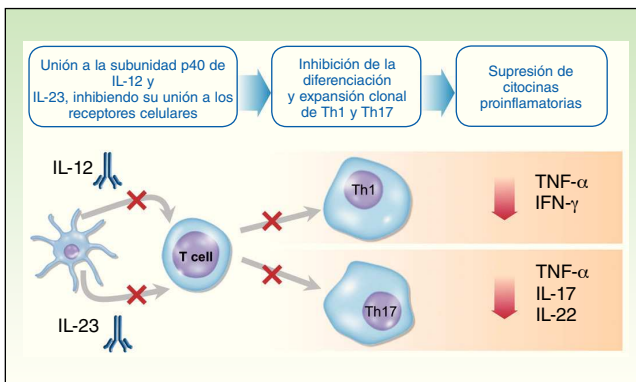


Figura 7. Mecanismo de acción de ustekinumab.

presumiblemente distinta en cada paciente, es capaz de perpetuarse en ausencia de antígenos conocidos.

Fundamento del mecanismo de acción de ustekinumab en la psoriasis

Los principios patogénicos desarrollados previamente permiten comprender, desde esta perspectiva, la eficacia comprobada con respecto a UST, un fármaco anti-p40, en los ensayos clínicos de Ps en placas^{20,21}.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal desarrollado por ingeniería genética que tiene como diana antigénica la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23. Su unión a esta molécula —sólo a aquellas libres— impedirá que estas citocinas puedan unirse a sus receptores específicos presentes en los linfocitos T²² (fig. 6). Se ha propuesto, a partir de las observaciones experimentales, que esta subunidad p40 funcione a modo de *master switch*, de forma que su bloqueo condicionaría la inhibición en el funcionamiento de toda la molécula²³. De este modo, se inhibirá —al menos parcialmente, en función del número de moléculas de IL bloqueadas— la diferenciación y la expansión clonal de las

subpoblaciones Th1 y Th17²⁴. La ausencia o disminución de estas subpoblaciones y de su patrón de citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22) permite romper el círculo vicioso que conduce al desarrollo y mantenimiento de la placa psoriásica (fig. 7).

Fármacos anti-factor de necrosis tumoral α y anti-p40. ¿Distintos mecanismos de acción para un mismo resultado?

Según se ha desarrollado en los párrafos previos, UST, como representante de la familia de fármacos anti-p40, se integra de forma muy coherente en las nuevas propuestas patogénicas de la Ps. Sin embargo, es cierto que disponemos de experiencia clínica satisfactoria con otros fármacos biológicos caracterizados por la inhibición, a través de distintos mecanismos, del TNF- α —fármacos anti-TNF- α —. En este punto, sería lícito cuestionarse si existen diversos mecanismos a través de los cuales puede inhibirse la placa de Ps o, por el contrario, va a encontrarse en algún punto una convergencia en el mecanismo de acción entre ambas familias de fármacos.

Para discernir esta aparente disyuntiva, resultan de gran interés los trabajos del grupo de Zaba et al en los que se comprueba cómo los cambios moleculares más precoces que siguen al inicio del tratamiento con etanercept, una proteína de fusión anti-TNF- α de reconocida eficacia en la Ps, se corresponden con una rápida inhibición de los productos derivados de las CD inflamatorias, como IL-20 y la subunidad de IL-23 que, de hecho, ocurren en algún caso después de la primera o segunda semana de tratamiento²⁵. Además, si bien etanercept se demostró capaz de inducir efectos inhibitorios sobre diversas citocinas en todos los pacientes, sólo se comprobó una respuesta clínica satisfactoria en aquéllos en los que se bloqueaban de forma adecuada las CD mieloides. Todas estas evidencias parecen indicar que la administración de fármacos anti-TNF- α conduce a una inhibición inflamatoria de amplio espectro que incluiría también la vía IL-12/IL-23, la vía principal a través de la cual se producirían sus efectos terapéuticos en la Ps. Aunque las barreras son difíciles de establecer en inmunología, en la que son muchos los pasos mal conocidos, podría afirmarse que mientras que TNF- α está implicado en múltiples procesos, tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, la inhibición de la vía IL-12/IL-23 actúa de forma más restringida en la inmunidad adquirida, circunstancia que, en opinión de algunos autores, podría tener una repercusión positiva en la seguridad del fármaco. Estas diferencias teóricas en el perfil de seguridad relacionadas con la especificidad de su mecanismo de acción no han tenido, hasta la fecha, un reflejo claro desde el punto de vista clínico.

Impacto del bloqueo de la vía interleucina 12/23 en el sistema inmunológico

Al igual que ocurre con otros fármacos inmunomoduladores, existe la posibilidad de que la inhibición de la vía IL-12/IL-23 ejercida por UST tenga una repercusión en el desarrollo de infecciones y neoplasias, e incluso en otros aspectos metabólicos. En los siguientes párrafos se desarrollarán algunas generalidades, que serán expuestas de

forma más profunda en los siguientes capítulos de este monográfico.

Impacto en infecciones

A partir de modelos murinos, se sabe que las respuestas inmunológicas inducidas por IL-12 e IL-23 contribuyen en la respuesta inmunológica frente a infecciones víricas y bacterianas²⁶. Estas propuestas se apoyarían en las observaciones de modelos murinos *knock out* para estas IL o sometidos a dosis muy altas de anticuerpos neutralizantes que presentan una mayor incidencia de infecciones por *Klebsiella*, toxoplasmosis o candidiasis. Otro modelo de estudio lo ofrecen algunos individuos que carecen o son deficientes en los elementos de esta vía. En éstos, y contrariamente a lo observado en modelos murinos, no se ha detectado una susceptibilidad mayor a lo esperable en la mayoría de infecciones, aunque sí en infecciones recurrentes por *Salmonella spp.* y micobacteriosis no tuberculosa. Es probable que, bien la inhibición parcial, bien la existencia de vías compensatorias alternativas en la inmunidad humana justifiquen esta circunstancia²⁷.

Impacto en neoplasias

Al igual que ocurría en el caso de las infecciones, a partir de algunos modelos murinos se ha propuesto que IL-12 podría tener efectos antineoplásicos, de forma que los ratones deficientes en IL-12/IL-23p40 presentan déficits en la defensa tumoral. Los efectos antitumorales y antimetastásicos de IL-12 han sido evaluados de forma extensa en modelos murinos, incluyendo melanomas, carcinomas mamarios, carcinomas de colon, carcinomas renales y sarcomas²⁸. Sin embargo, el empleo de IL-12 no ha tenido los efectos esperados en terapéutica antineoplásica, no sólo por toxicidad asociada, sino también por diversos efectos paradójicos, incluyendo la inducción de IL-10 y de una inhibición en la síntesis de IFN- γ después de la administración reiterada de IL-12 —reflejo de nuevo de las paradojas y el desconocimiento en muchos puntos del sistema inmunitario—²⁹. Contrariamente a ello, la expresión endógena de IL-23 se ha considerado un promotor de la incidencia y del crecimiento tumoral. De este modo, los modelos murinos deficientes en IL-23 o en IL-23R no sólo presentan una reducción marcada en la incidencia tumoral, sino que también presentan un menor crecimiento de tumores ya establecidos. En el microambiente tumoral, IL-23 induce marcadores de inflamación crónica tales como las metaloproteinasas de la matriz y favorece la angiogénesis y la infiltración tumoral, al tiempo que limita la vigilancia inmunológica antitumoral, inhibiendo la presencia de linfocitos T CD8⁺³⁰.

En este sentido, la inhibición de la vía IL-12/IL-23 limitaría tanto los efectos antitumorales de IL-12 como la promoción tumoral ejercida por IL-23. No se conoce el impacto en humanos de estos hallazgos.

Impacto en el riesgo cardiovascular

Aunque aún existen puntos controvertidos, se asume la participación de las citocinas proinflamatorias en el desarrollo de las placas de aterosclerosis y, por lo tanto, en el riesgo cardiovascular. Por un lado, la presencia de niveles incrementados de citocinas Th1 conduce a la disfunción

endotelial y a la extravasación de los linfocitos T desde el compartimento vascular hacia la placa aterosclerótica. La interleucina 12, sintetizada desde las CD4 de la placa aterosclerótica, activa el *transcription factor signal transducers and activator of transcription 4* y el *T-box expressed in T cells*. La activación de estas dos moléculas conduce a la sobreexpresión de IFN- γ , que favorece la respuesta Th1. Aunque tanto la respuesta Th1 como la Th2 pueden contribuir a la aterogénesis, la evidencia disponible permite otorgar un papel predominante a la respuesta Th1³¹. Todos estos datos permiten sugerir que las respuestas Th1 en las placas de aterosclerosis son necesarias no sólo para el inicio, sino también para la perpetuación de la inflamación y favorecen la inestabilidad de la placa de aterosclerosis³².

Las células Th17 y sus citocinas también desempeñan un papel relevante en la aterosclerosis. Chang et al mostraron cómo los pacientes con síndromes coronarios agudos presentan niveles incrementados de Th17 y de IL-17 con respecto a los pacientes con angina estable o sin dolor torácico. Asimismo, los niveles de IL-17 se han correlacionado de forma positiva con los de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y de IL-6, ambos factores independientes asociados con el riesgo de infarto de miocardio³³.

La acción proinflamatoria de IL-17 tendría un efecto sinérgico con el patrón Th1 y actuaría fundamentalmente en la desestabilización y ruptura de la placa ateromatosa^{34,35}.

En este sentido, y desde un punto de vista teórico, la inhibición tanto de IL-12 como de IL-17 favorecería la inhibición tanto de la génesis como de la posterior desestabilización y ruptura de la placa ateromatosa, con efectos beneficiosos en el desarrollo y pronóstico de la enfermedad cardiovascular.

Conclusiones

Las nuevas propuestas patogénicas de la Ps contemplan la enfermedad como un proceso inflamatorio complejo en el que actúan de forma coordinada la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

Las distintas poblaciones de células inflamatorias, los queratinocitos y el endotelio vascular interaccionan a través de un círculo vicioso que potencia y perpetúa el proceso inflamatorio. Desde el punto de vista conceptual, no puede demostrarse que la Ps pueda clasificarse como una enfermedad autoinmune, sino que más bien existe en la actualidad la tendencia a considerarla de naturaleza autoinflamatoria, en la que el estado proinflamatorio, condicionado por la combinación de factores ambientales y genéticos, se mantiene en ausencia de antígenos o agentes infecciosos conocidos³⁶.

En este modelo, algunas poblaciones linfocitarias no descritas previamente en la Ps, como las CD mieloides CD11+ y los linfocitos Th17, desempeñan un papel fundamental en la patogenia de las lesiones. Asimismo, la vía de la IL-12/IL-23, que permite la diferenciación y proliferación clonal de las subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th17, implicadas de forma prioritaria en la génesis de la placa psoriásica, representa un punto clave no sólo como nexo entre la inmunidad innata y la adquirida, sino también como diana terapéutica, demostrada ya en la práctica clínica por UST.

Puntos clave

- Las nuevas propuestas patogénicas de la Ps contemplan la enfermedad como un proceso inflamatorio complejo en el que actúan de forma coordinada la inmunidad innata y la adaptativa.
- Las distintas poblaciones de células inflamatorias, queratinocitos y endotelio vascular interactúan a través de un círculo vicioso que potencia y perpetúa el proceso inflamatorio.
- Las CD, en particular, las células dendríticas mieloides y plasmocitoides, representan grupos celulares fundamentales en las nuevas propuestas patogénicas de la Ps.
- Las CD mieloides CD11⁺, la población de CD más abundante en las placas psoriásicas, condicionan, a través de la vía de la IL-12/IL-23, la diferenciación y proliferación clonal de las subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th17, implicadas de forma prioritaria en la génesis de la placa psoriásica.
- Las interleucinas 12 y 23 son glicoproteínas heterodiméricas que forman parte de una misma familia de citocinas y comparten una subunidad de 40 kd que es la diana de un conjunto de fármacos conocidos como anti-p40.
- La paraqueratosis propia de la Ps se asocia a la IL-22, aunada al patrón de citocinas Th17.
- La unión de UST a la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23 impedirá que estas citocinas puedan unirse a sus receptores específicos presentes en los linfocitos. De este modo, se inhibirá la diferenciación y la expansión clonal de las subpoblaciones Th1 y Th17 y la acción de su patrón de citocinas, rompiendo el círculo vicioso que conduce al desarrollo de las placas de Ps.
- Es probable que tanto los fármacos anti-p40 como los anti-TNF- α medien sus efectos terapéuticos en la Ps a través de su acción sobre la vía IL-12/IL-23. Sin embargo, los fármacos anti-p40 podrían mostrar una mayor selectividad en la inhibición del proceso inflamatorio.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por su participación en ponencias y *advisory boards*, y becas de investigación de las siguientes compañías farmacéuticas: Janssen-Cilag, Abbott, MSD y Pfizer.

Bibliografía

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
2. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9.
3. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol*. 2007;25:581-8.
4. Weinstein GD, McCullough JL, Ross PA. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1985;85:579-83.
5. Bissonnette R, Papp K, Maari C, Yao Y, Robbie G, White WI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, anti-interferon- α monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:427-36.
6. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
7. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005;202:135-43.
8. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8:950-7.
9. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1207-11.
10. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:133-46.
11. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004;22:349-69.
12. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol*. 2002;71:1-8.
13. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6:1133-41.
14. Boniface K, Blom B, Liu YJ, De Waal Malefyt R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev*. 2008;226:132-46.
15. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98.
16. Chen S, Crother TR, Arditì M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun*. 2010;2:325-33.
17. Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R, Wolk K. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:365-79.
18. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006;56:193-209.
19. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*. 2007;10:149-66.
20. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.
21. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
22. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdés J; ABT-874 Psoriasis Study Investigators. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 2008;144:200-7.
23. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:1059-68.

24. Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004;123:14-5.
25. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204:3183-94.
26. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chagnier A, Vogt G, De Beaucoudrey L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol*. 2006;18:347-61.
27. Elliott M, Benson J, Blank M, Brodmerkel C, Baker D, Sharples KR, et al. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1182:97-110.
28. Xu M, Mizoguchi I, Morishima N, Chiba Y, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010. pii: 832454.
29. Portielje JE, Lamers CH, Kruit WH, Sparreboom A, Bolhuis RL, Stoter G, et al. Repeated administrations of interleukin (IL)-12 are associated with persistently elevated plasma levels of IL-10 and declining IFN-gamma, tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-8 responses. *Clin Cancer Res*. 2003;9:76-83.
30. Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*. 2006;442:461-5.
31. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999;145:33-43.
32. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Cytokine network and T cell immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009;31:23-33.
33. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006;17:699-706.
34. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*. 2011;20:544-9.
35. Smith E, Prasad KM, Butcher M, Dobrian A, Kolls JK, Ley K, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2010;121:1746-55.
36. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345:340-50.