

SITUACIÓ DE LA IMMUNOTERÀPIA DE LES MALALTIES AUTOIMUNITÀRIES A L'ANY 1988 I UNA VISIÓ OPTIMISTA DEL FUTUR

RICARD PUJOL i BORRELL

Professor titular de medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol

En els congressos d'immunologia sovint s'afirma amb un gran optimisme que la immunologia és la branca de la biologia que s'ha expandit més ràpidament en els darrers 20 anys. I això és cert tot i que en els darrers deu anys ha de compartir l'honor amb la genètica molecular i n'hi ha prou amb obrir les pàgines de *Nature* o *Science* per constatar que no es tracta d'una fanfarronada. Tanmateix, malgrat aquest extraordinari avenç en la immunologia bàsica, l'immunòleg clínic, l'al·lèrgic, l'especialista en trasplantacions, el reumatòleg i l'internista en general amb prou feines han vist augmentar el seu arsenal terapèutic, el qual, a més, generalment no procedeix dels laboratoris d'immunologia bàsica. No sense raó, doncs, aquests pensen que els immunòlegs bàsics són uns éssers improductius i dedicats a estranyes elucubracions en llurs laboratoris i que s'ho passen bé confonent-los amb un devessall de sigles incomprensibles. Això no obstant, tot indica que ens trobem en el llindar de l'època daurada de la immunologia clínica, l'al·lèrgologia i la immunologia aplicada en general.

Efectivament, tot i que ens trobem encara molt lluny de comprendre detalladament tots els aspectes que determinen les característiques de les respostes immunitàries, molts dels seus engranatges fonamentals han estat reconeguts. N'hi ha prou amb enumerar l'elucidació dels mecanismes de la generació de la diversitat dels anticossos i, més recentment, dels receptors de les cèl·lules T, la determinació de l'estructura i el funcionament dels esmentats receptors de les cèl·lules T, tant els alfa-beta com els gamma-delta, la comprensió del mecanisme de reconeixement d'antígens per les cèl·lules T i el paper de les molècules del complex major d'histocompatibilitat (MHC) en aquest reconeixement i, finalment, la caracterització de la plèiade de mediadors que usa el sistema immunitari: limfocines, monokines, interferons, etc. El pròxim assalt ja ha començat i va adreçat a esbrinar els mecanismes de generació del repertori *repertoire* de cèl·lules B i T, i com aquest determina, juntament amb el MHC, la variabilitat individual de la capacitat de resposta immunitària.

Amb tot això l'immunòleg clínic continua disposant dels corticoides, de diversos fàrmacs citostàtics manllevats de l'oncoteràpia, els sèrums antilinfocític i timocític, la irradiació limfoide i, com una addicció de novetat, la ciclosporina. Els al·lèrgics cultiven de manera quasi artesanal l'única forma d'immunoteràpia realment específica: la dessensibilització. Si

repassem a grans trets els mecanismes d'acció dels fàrmacs immunoteràpics enumerats, ens adonem com és d'inespecífic el seu mecanisme d'acció sense, per descomptat, blasmar els únics agents que per dècades ens han permès alleujar els nostres pacients.

Immunosupressors no citostàtics

Corticoides

Els mecanismes a través dels quals els corticoides exerceixen el seu efecte continuen sense haver estat plenament determinats a causa, en part, del fet que actuen a tants nivells que és difícil establir quin és el que predomina en cada situació. Cal només enumerar els més destacats.

Modificació del trànsit leucocitari. L'administració de corticoides produeix una sortida accelerada de la reserva intramedul·lar de neutròfils, incloent aquells encara en estat de maduració, al mateix temps que mobilitza aquells neutròfils que es troben normalment en els marges del sistema circulatori, amb la qual cosa es produeix una neutrofilia en l'hemograma. Simultàniament, els limfòcits passen als teixits, particularment a la medul·la òssia i originen una limfopènia relativa. Finalment, els corticoides frenen el pas a la circulació de monòcits i eosinòfils, cosa que dona lloc a monopènia i eosinopènia. Tots aquests canvis en la proporció i la distribució dels leucòcits van acompanyats d'un efecte sobre l'arbre vascular en si en forma de vasoconstricció, la qual cosa contribueix a l'efecte antiinflamatori dels corticoides.

Inhibició de la quimiotàxia. A més de disminuir el nombre de cèl·lules disponibles per acudir al focus inflamatori a través dels múltiples efectes sobre les reserves *pools* cel·lulars i l'hemodinàmica de la microcirculació, hi ha a més una inhibició efectiva de la resposta quimiotàctica de les cèl·lules limfomonocitàries.

Inhibició de la producció de limfocines. La producció d'IL-1 i IL-2 es troba disminuïda en els limfòcits dels pacients tractats amb corticoides i té un efecte similar *in vitro*. Això explica en part l'efecte antipirètic dels corticoides.

Altres efectes. Els corticoides inhibeixen la producció de prostaglandines a partir dels fosfolípids. Això explica la similitud d'accions antiinflamatòries que es presenten amb els clàssics inhibidors de la producció de prostaglandines: àcid acetilsalicílic, indometacina, feniilbutazona, etc. En relació amb l'acció immunosupressora farmacològica dels corticoides, cal destacar dos fets.

La gran variabilitat de susceptibilitat als seus efectes d'una espècie a l'altra. Mentre que en el ratolí l'administració de corticoides produeix una lisi massiva de limfòcits a través d'un mecanisme de suïcidi que comporta l'activació d'endonucleases i la fragmentació del DNA, això no passa amb els limfòcits humans normals (però sí amb alguns dels neoplàstics). En el ratolí els corticoides inhibeixen eficaçment les respostes humerals mentre que en l'home l'efecte final de les seves accions múltiples és antiinflamatori i de fre dels mecanismes d'immunitat cel·lular.

Els corticoides continuen essent l'immunosupressor menys tòxic i de més ús. Són utilitzats en pràcticament totes les situacions on s'ha demostrat una patogènia immunològica.

ca, bé sigui per hipersensibilitat o autoimmunitària, bé en el tractament del rebuig en les trasplantacions. Per a una immunosupressió intensa s'associa a ciclosporina o a un fàrmac citostàtic. Els quadres clínics en què el seu ús es troba consagrat com a pràctica habitual van des dels d'hipersensibilitat immediata (al·lèrgia) i retardada (èczema) fins a les malalties autoimmunitàries hematològiques i reumatològiques (lupus eritematós disseminat, artritis reumatoide) i síndrome nefròtica per lesions mínimes. El seu ús resulta útil, tanmateix, en quasi totes les situacions d'autoimmunitat i/o hipersensibilitat.

Els seus efectes secundaris són generalment reversibles i inclouen el desenvolupament de quadres de síndrome de Cushing iatrogènic, efectes sobre la maduració esquelètica en els infants i reactivació d'infeccions silents tal com la tuberculosi i l'herpes.

Ciclosporina

La ciclosporina A(CsA) és, juntament amb els corticoides, l'únic altre gran immunosupressor no citostàtic. És per això que el seu adveniment fou rebut amb gran entusiasme pels immunòlegs clínics, que han d'efectuar tractaments immunosupressors intensos en circumstàncies com ara la trasplantació i les malalties autoimmunitàries greus.

La CsA es troba a mig camí entre un agent immunosupressor antigen específic, aquell que solament inhibiria la resposta immunitària indesitjable des del punt de vista del terapeuta, i els citostàtics, que eliminen qualsevol cèl·lula en fase de divisió activa, que són, entre altres, les involucrades en l'expansió ràpida d'una resposta immunitària. La CsA actua selectivament sobre la producció de limfocines IL-1, IL-2 i Interferon-gamma, que són essencials per a l'expansió clonal de les cèl·lules T ajudadores («helper» Th). D'aquestes accions la inhibició de la producció d'IL-2, factor de creixement fonamental i autocrí de les cèl·lules T durant l'expansió clonal, sembla ser el fulcre de l'acció de la CsA. A través d'aquests mecanismes es produiria la característica inhibició de la proliferació limfocítica que normalment es produeix en co-cultivar limfòcits d'individus genèticament distints (cultiu mixt de limfòcits). La CsA inhibeix així preferentment l'expansió dels clons de les cèl·lules Th amb poc efecte sobre els clons de cèl·lules T supressores (Ts), cosa que fa aquest fàrmac particularment útil per al tractament de les malalties autoimmunitàries. La CsA té, tanmateix, molt poc efecte sobre les respostes immunitàries secundàries, és a dir quan ja hi ha cèl·lules de memòria.

Malgrat que la ciclosporina no presenta la toxicitat medul·lar que limita l'ús dels fàrmacs citostàtics, posseeix una sèrie d'efectes secundaris desagradables com per exemple la hiperplàsia gingival i la hipertricosi, i dos riscos importants: toxicitat renal i desenvolupament de neoplàsies.

La toxicitat renal té, almenys, quatre formes: necrosi tubular aguda greu, toxicitat tubular moderada, vasculopatia aguda similar a la síndrome hemolítica urèmica i una forma de tubulopatia crònica amb fibrosi intersticial. Generalment aquestes formes de toxicitat són reversibles quan el fàrmac és suspès aviat. Es potencia per interacció amb altres fàrmacs com els antiinflamatoris no esteroïdes, els aminoglicosídics, l'amfotericina B i el sulfametoxazol-trimetoprim.

L'aparició de tumors és probablement conseqüència del seu efecte immunosupressor intens, que afecta els mecanismes d'immunovigilància. Els pacients tractats amb CsA presenten un augment de la freqüència de neoplàsies, particularment limfomes. Això s'observa amb més freqüència en els primers estudis en els quals s'usaren dosis relativament altes d'aquest fàrmac.

Immunosupressors citostàtics

Des de la primera època de l'ús dels citostàtics derivats de les mostasses nitrogenades i antifòlics en les neoplàsies malignes, s'havia notat que aquests fàrmacs posseïen un potent efecte depressor de la divisió cel·lular, no solament en el teixit tumoral sinó també en tots aquells en què hi havia una divisió cel·lular molt activa: medul·la òssia, sistema immunitari en fase de resposta activa i epitelis de l'aparell digestiu. En el moment d'expansió ràpida d'una resposta immunitària (fins el 7è dia després del contacte amb l'antigen) els limfoblasts que hi estan involucrats es divideixen furiosament i això els converteix en el compartiment cel·lular més sensible als efectes dels citostàtics. En això s'ha basat el tractament immunosupressor amb citostàtics. També es comprèn que l'administració d'aquests fàrmacs sigui particularment útil quan podem iniciar-la en el moment que s'entra en contacte amb l'antigen. Per exemple en el moment de trasplantar l'òrgan.

Tot i que seria desitjable poder, en el futur, anar arraconant aquests composts, actualment encara els necessitem sovint. Per això hi farem una breu ullada.

Azatioprina

L'azatioprina inhibeix la síntesi d'àcids nucleics en actuar com una falsa base purínica. Aquest fou el fàrmac que féu possible la trasplantació renal com a terapèutica habitual. Es un citostàtic típic que ha estat quasi universalment substituït en el camp de la trasplantació per la CsA, que és més eficaç i menys tòxica. L'azatioprina s'ha utilitzat àmpliament associada a corticoides en el tractament de les malalties autoimmunitàries: colitis ulcerosa, cirrosi biliar primària, hepatitis crònica activa, artritis reumatoide, lupus eritematós disseminat, esclerosi múltiple, miastènia greu i diabetis tipus 1 (insulinodependent) amb resultats variables.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida, desenvolupada el 1958 com a derivada de les mostasses nitrogenades, és el fàrmac citostàtic més àmpliament usat.

Tot i que la ciclofosfamida, com els altres agents citostàtics, té un efecte immunosupressor molt inespecífic, sí que tendeix a tenir una certa preferència en els seus efectes sobre diversos sectors del sistema immunitari. Així, té una acció molt intensa sobre les respostes humorals. A més, entre les cèl·lules T, sembla inhibir les cèl·lules T supressores més que les *helper*, la qual cosa explicaria que el tractament amb ciclofosfamida tingui a dosis baixes un efecte paradoxal potenciador de la resposta immunitària. A dosis altes té, tanmateix, un efecte immunosupressor marcat, potser perquè a l'acció sobre l'expansió de la resposta immunitària afegeix una inhibició directa de la funció de les cèl·lules NK i del nombre de monòcits i macròfags.

Per les seves propietats la ciclofosfamida ocupa un lloc terapèutic no solament en el tractament de nombroses neoplàsies, sinó també d'algunes formes de malalties mediatades pel sistema immunitari com, per exemple, la malaltia de Wegener (una vasculitis) i la síndrome nefròtica per canvis mínims corticoidoresistents.

Altres immunosupressors citostàtics

Molts dels composts que constitueixen l'àmplia gamma de citostàtics presenten efectes immunosupressors que s'han detectat tant *in vitro* com clínicament. Entre aquests es troben:

Grup	Mode d'acció	Indicacions
Vincristina	Alcaloide de la vinca (verí del fus cromatínic...)	ITP*
Metotraxat	Antifòlic	Rebuig empelt contra hoste, artritis reumatoide
Clorambucil	Alquilant	AHA** per aglutinines fredes

* Púrpura trombocitopènica idiopàtica.

** Anèmia hemolítica autoimmunitària.

Altres citostàtics tenen efectes immunosupressors però la seva administració no ha estat practicada per coneixement escàs de la seva acció o la seva poca maneabilitat.

Altres mitjans d'immunosupressió no selectius

1. Irradiació limfoide total

La irradiació limfoide total es diferencia de la irradiació corporal total perquè protegeix el sistema nerviós central, els pulmons, els ronyons i la medul·la òssia i la dosi s'administra de manera fraccionada. L'ús d'aquesta forma terapèutica en la malaltia de Hodgkin portà a constatar que produeix una immunosupressió global intensa i ben tolerada. S'ha intentat, per tant, aplicar-la al tractament de les formes greus de les malalties autoimmunitàries; primer en animals d'experimentació i més tard en humans.

Després d'irradiació limfoide es produeix, en les proves *in vitro*, una anul·lació quasi total i mantinguda de les respostes proliferatives de les cèl·lules T i de les respostes humorals T-dependents *in vivo*. Els animals toleren empelts cutanis no compatibles durant períodes de temps prolongats. Això no obstant, les respostes T-independents es trobaven molt augmentades. Aquesta depressió immunològica sembla que depèn d'un gran predomini de les cèl·lules d'acció supressora en l'animal tractat amb irradiació corporal total. L'efecte immunosupressor de la irradiació limfoide total es reflecteix en la prevenció de les síndromes lupoides tant dels ratolins de la soca NZB/NZW com del MRL/l. Un efecte semblantment beneficiós l'observem en les artritis experimentals per adjuvant.

Tot i que els primers estudis que utilitzaven radiació corporal total en malalts amb AR refractària i nefritis lúpica avançada foren prometedors, no s'hi constata ni la supressió total de simptomatologia observada en els models animals, ni la supressió dels nivells d'anticòs. El lloc de la irradiació limfoide total dins els tractaments immunosupressors en el futur continua per determinar.

2. Sèrum antilimfocític i antitimocític

Els sèrums antilimfocític i antitimocític formen part de l'arsenal immunosupressor inicial utilitzat per al tractament dels malalts trasplantats. L'actual situació dins aquests agents terapèutics varia molt segons l'escola considerada. El seu efecte immunosupressor és indubtable, tot i que varia d'un lot a un altre i presenta els problemes habituals de l'ús d'anticossos heteròlegs. Molts autors els consideren poc manejables ja que el seu ús sovint dóna lloc a una immunosupressió excessiva. És probable que en el futur siguin substituïts per AcMo, que presenten una activitat més específica.

El futur immediat: anticossos monoclonals

Si observem la figura en la qual es tracta de resumir allò que sabem actualment de la resposta immunitària, veurem que tots els fàrmacs que hem enumerat fins ara actuen de forma general produint una ablació de compartiments sencers del sistema immunitari.

Veiem també com s'ha avançat en el coneixement de les interaccions i els mediadors cel·lulars que determinen les respostes immunitàries. Aquest coneixement detallat de receptors i limfocines ha estat possible, d'una banda, per la disponibilitat d'anticossos monoclonals que reconeixen molt específicament aquestes estructures. Aquests mateixos monoclonals presenten potencialitat terapèutica. La taula en dóna alguns exemples:

LLIGANT	EFFECTE	ASSAJAT A
IL-2 CD4	Immunosupressor general Deplecciona cèl·lules T ajudadores	IDDM Model experimental d'esclerosi múltiple IDDM
CD8	Deplecciona cèl·lules T citotòxiques	id
HLA classe II	Deplecciona cèl·lules T activades Blocatge presentació	IDDM experimental

Tot i que seria aviat per pronunciar-se sobre el seu futur ús clínic, aquests monoclonals ja s'han demostrat eficaços en processos determinats de tipus autoimmunitari en models experimentals en animals. En l'home un problema important és que són reconeguts com a proteïnes heteròlogues i això dóna lloc a les reaccions del tipus de la malaltia del sèrum, tot i que amb menys intensitat que quan són usats els antisèrums habituals.

Cal esperar que en un futur s'aconsegueixin anticossos monoclonals humans o químerics (part de la molècula, cosa que lliga l'antigen murí i part humana) els quals, conjugats a toxines (com la ricina) o marcats amb isòtops emissors de radiació alfa, actuïn contra el sistema immunitari amb una selectivitat funcional, és a dir tinguin la capacitat de depleccio-

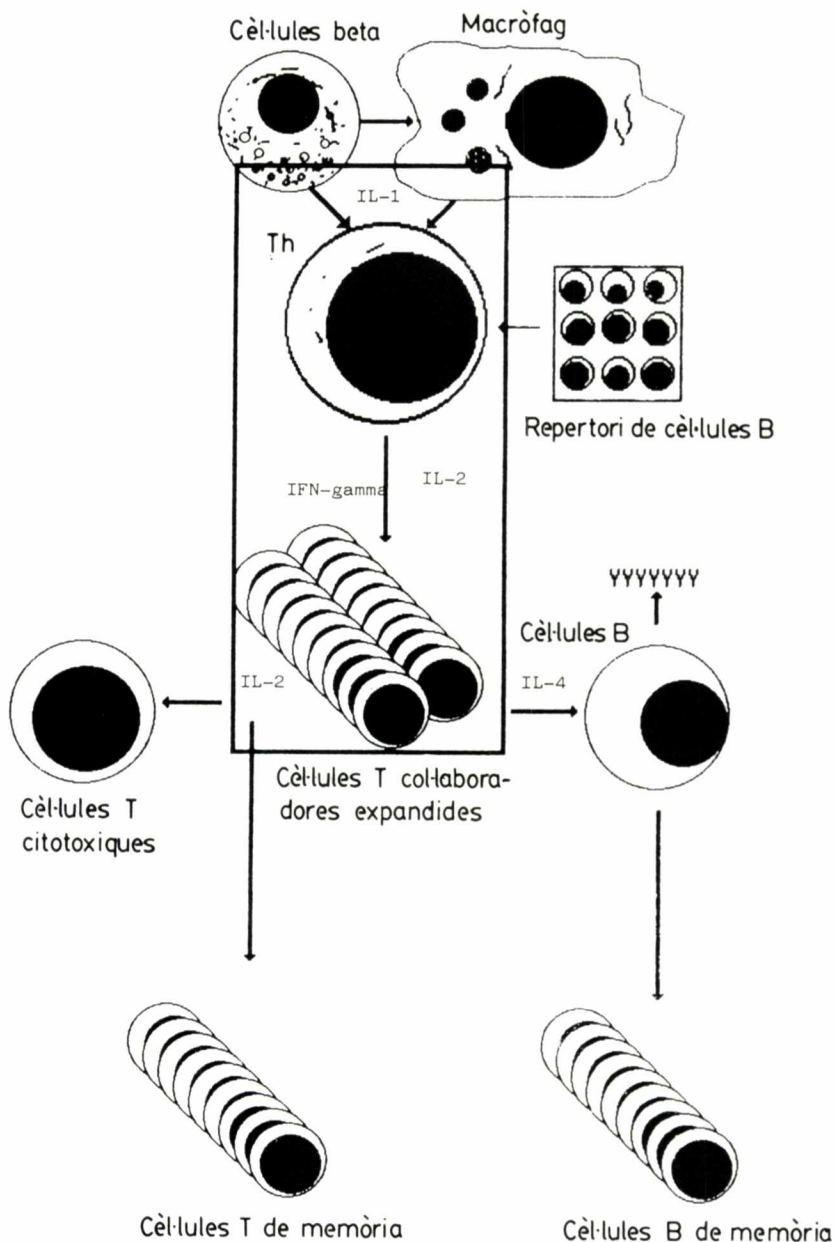


Figura. Principals elements de la resposta autoimmunitària exemplificats en la diabetis tipus I (insulínodependent) en què els antígens resideixen en la membrana i el citoplasma de les cèl·lules beta pancreàtiques. El quadre central delimita els esdeveniments característics de l'expansió inicial de la resposta immunitària: presentació (restringida per HLA classe II), producció d'IL-2 i de receptors d'IL-2 en els limfòcits T ajudadors (Th = T helper). A aquest nivell actuen la ciclosporina A i els citostàtics.

nar una població cel·lular que prèviament ens hagi portat a la conclusió que és la que té protagonisme en el procés que tractem. Una altra possibilitat és la de blocar la presentació antigènica i/o l'expansió clonal B o T en el moment més favorable.

Aquest tipus d'immunointervenció no té per què usar solament AcMos. Cal esperar que una vegada les estructures tridimensionals dels receptors d'IL-2, IL-1 IFN-gamma, TNF-alfa i IL-4 estiguin ben caracteritzades, sigui possible produir molècules petites que actuïn com a falsos lligants, com per exemple fan els blocadors H2. Aquestes són, sense cap mena de dubte, possibilitats que veurem fer-se realitat en un futur pròxim.

Això no obstant, i tot i reconeixent que l'adveniment d'aquestes formes terapèutiques seria un gran avenç, encara no hauríem arribat a la fita daurada de l'immunoterapeuta: la manipulació antígeno-específica de la resposta immunitària.

Cap a una terapèutica «antígeno-específica» de la resposta immunitària

A més de les interaccions a través de CD4, molècules del MHC i limfocines, els limfòcits es governen i de forma predominant per interaccions antígeno-específiques, com són:

1. Interacció antígen-receptor cèl·lula T.
2. Interacció antígen-anticòs.
3. Interacció cèl·lula T *helper*-cèl·lula B.
4. Interacció cèl·lula T *helper*-T citotòxica.
5. Interacció idiotip-antiidiotip (tant de cèl·lules B com T).

Malgrat que els immunòlegs són plenament conscients d'això, fins ara els ha estat extremament difícil posar la trava a aquests engranatges perquè són múltiples i molt complexos a diferents nivells.

Dos fets ens fan tenir esperances davant la situació:

1. Sabem que les respostes autoimmunitàries involucren un cert nombre de clons de cèl·lules B i T —són policlonals—, però també sabem que aquests clons autoimmunes són els mateixos al llarg del temps en el mateix individu i fins i tot hi ha indicis que siguin semblants en diferents individus.
2. Disposem de tècniques que ens permeten extreure i expandir de l'òrgan afectat els clons de cèl·lules T involucrats en la resposta autoimmunitària i gràcies a això caracteritzar-los amb un detall que abans mai no havia estat possible. Les tècniques de producció d'AcMo humans que generen hibridomes B també a partir de les cèl·lules que infiltren l'òrgan o es troben en els seus ganglis regionals també estan progressant ràpidament.

La factibilitat d'aquests nous abordatges ve demostrada pels espectaculars resultats en el tractament de malalties experimentals animals mitjançant aquestes tècniques. Així ha estat possible detenir l'artritis per adjuvant dels rosegadors mitjançant la immunització amb clons de cèl·lules T autoreactius obtinguts d'aquests mateixos animals i desposseïts de capacitat immunògena. S'han obtingut resultats semblants en l'encèfalo-mielitis al·lèrgica experimental i la miastènia greu experimental.

El dia que aquesta tecnologia sigui aplicable a les malalties autoimmunitàries humanes haurà començat l'edat d'or per als immunoterapeutes i malalts.

Bibliografia

- COHEN, I.R. Prospects for the treatment of immunological diseases. *Clinics in Immunology and Allergy* 1984; 4: 593-605.
- Editorial. Cyclosporin in Autoimmune disease. *Lancet* 1985; 1: 909-911.
- FAUCI, A.S., ROSENBERG, S.A., SHERWIN, S.A., DINARRELLO, C.A., LONGO, D.L., CLIFFORD, L. Immunomodulators in Clinical Medicine. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 421-433.
- Immune Suppression and Modulation. Mitchel M.S. y Fahey J.L. Eds. *Clinics in Immunology and Allergy* Vol. 4. nº 4.
- Immunological Intervention II. Mowbray, J.F. *Clinics in Immunology and Allergy*. Vol. 5. nº 1.
- KOLB, H. y TOYKA, K.V. New Concepts in Immunotherapy. *Immunology Today* 1984; 5: 307-308.