

Dianas terapéuticas en el LES



Rosa Merino
Reumatología Pediátrica
9º Congreso SERPE Nov 2001

Objetivo del tratamiento

Lograr y mantener la remisión
evitando el daño orgánico

Tratamiento estándar

(en casos graves)

Inducción:

Corticoides + Ciclofosfamida o Micofenolato

Mantenimiento:

Corticoides + Azatioprina o Micofenolato

Micofenolato mofetilo

Inhibe síntesis de purinas
proliferación de linfos T y B

- *N Engl J Med* 2000;343:1156-62 - eficacia ~ CF
- *J Rheumatol* 2011; 38: 69-78 - eficacia ~ CF

(En niños series de casos)

- *Arch Dis Child* 2010;95:1059-61 - 73% responden

Acceptado como tratamiento estándar

**Dianas terapéuticas
según la patogenia
(no totalmente conocida)**

**Numerosos estudios
en animales y humanos**

www.ClinicalTrials.gov

Gualtierotti et al. Updating on pathogenesis of SLE
Autoimmunity reviews 2010;10:3-7

Rahman A, Isenberg DA. Mechanisms of disease
N Engl J Med 2008;358:929-39

Haubitz M. New and emerging treatment options
Biologics: Targets & Therapy 2010;2:1-11

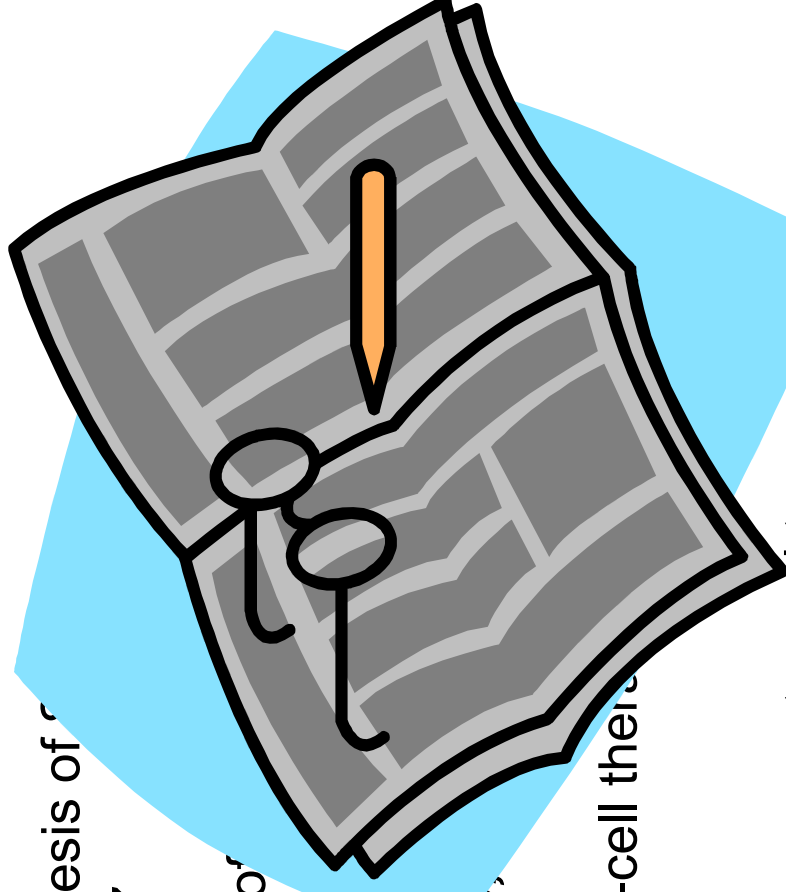
Mok MY. The immunological basis of B-cell therapy
Int J Rheum Dis 2010;13:3-11

Mindy S, Tsokos GC. T Cells in SLE. Progress toward targeted therapy.
Rheumatologist August 2011

Murdaca G et al. Emerging biological drugs ... for SLE
Autoimmunity reviews 2011

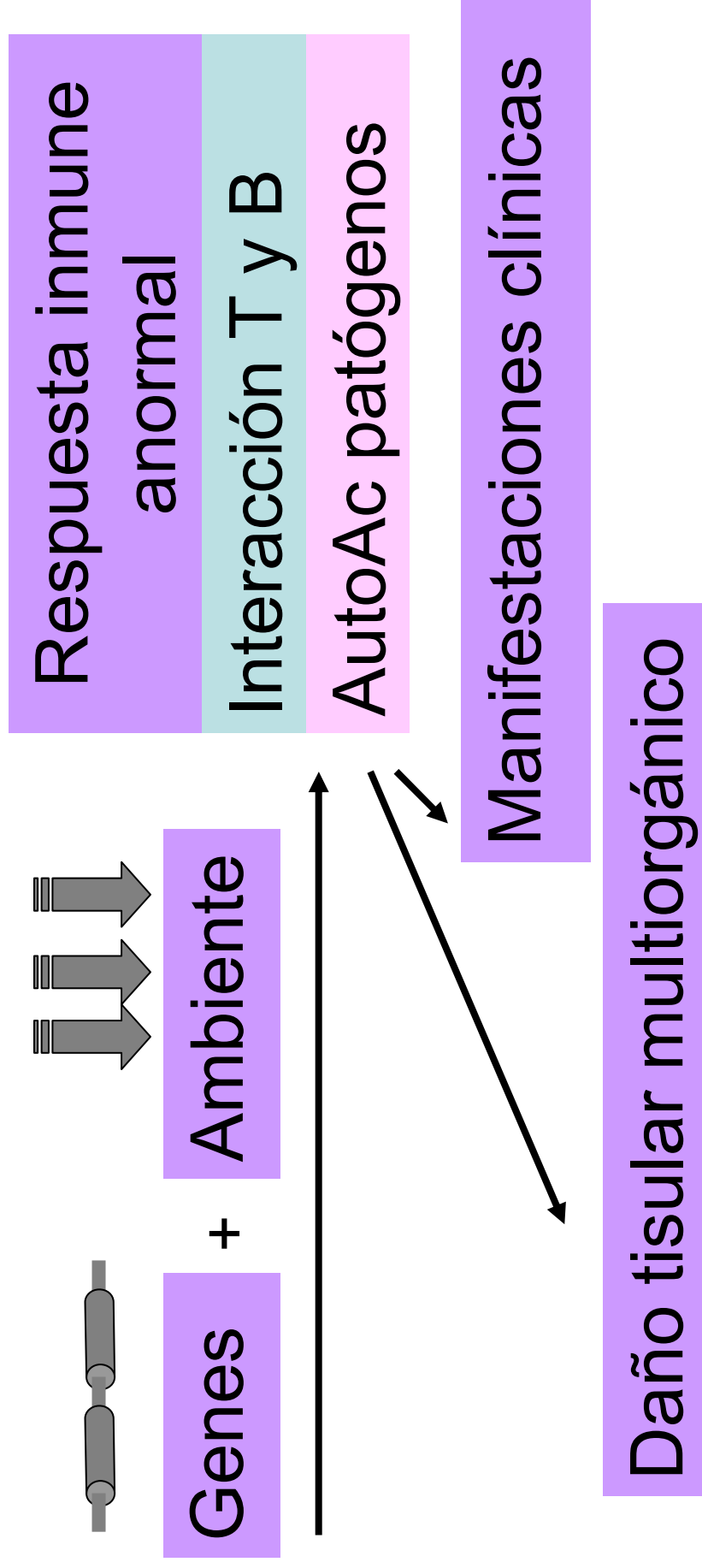
Toong C et al. Clearing the complexity: immune complexes
Int J Nephrology and Renovascular Dis 2011:4

....



LES, enfermedad heterogénea

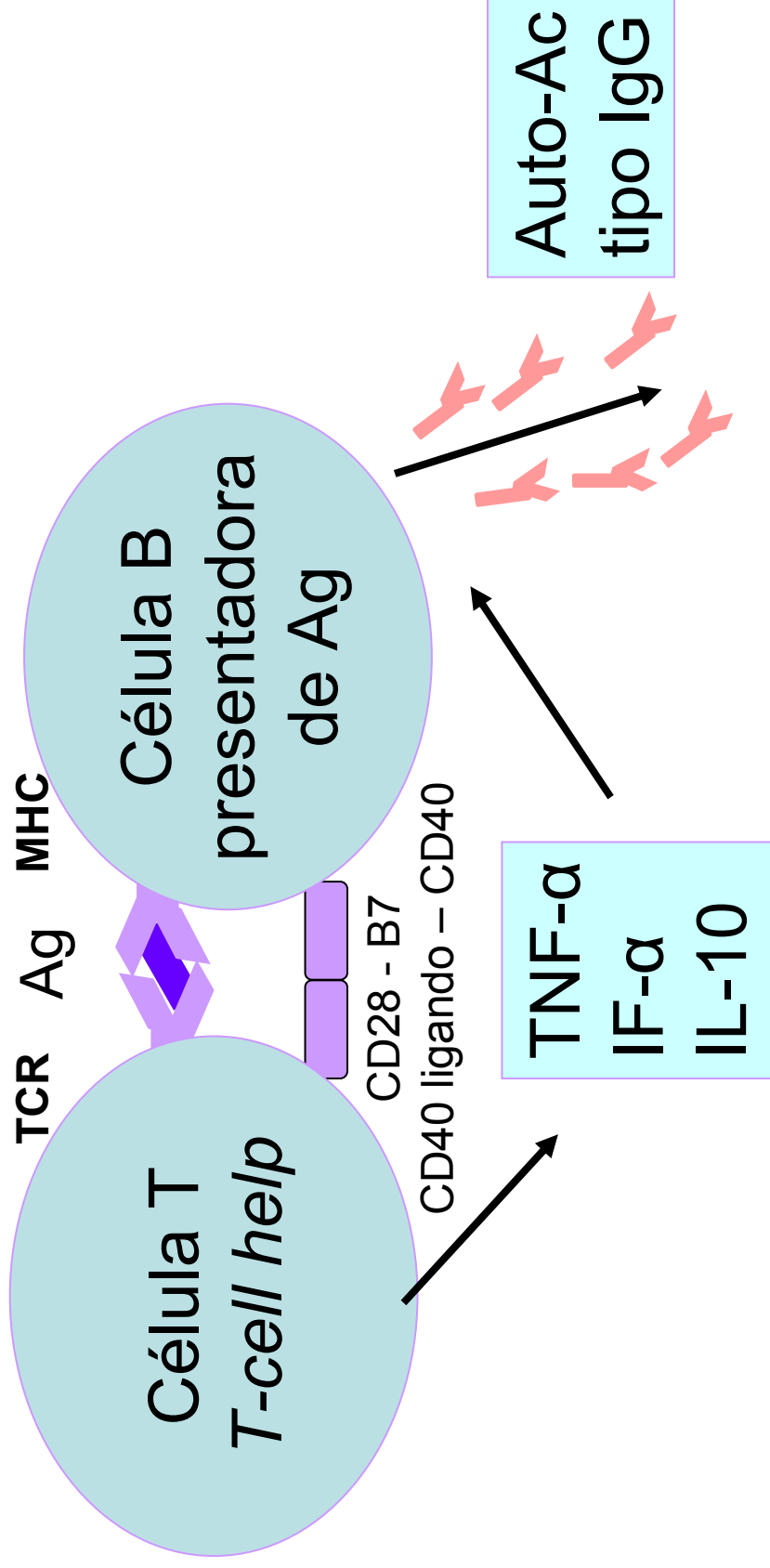
Inicio y mantenimiento - proceso escalonado



Interacción linfocitos T y B

La célula B presentadora de Ag + la coestimulación

La célula T libera citocinas → La célula B produce Auto-Ac
Pierde tolerancia inmunológica



AutoAc patógenos → **Daño tisular**
INMUNOCOMPLEJOS

PREVALENCIA EFECTOS

Anti-dsDNA 70% Riñón, piel

Anti-Ro 35% Riñón , piel, bloqueo cardiaco

Anti-Sm 20% Riñón

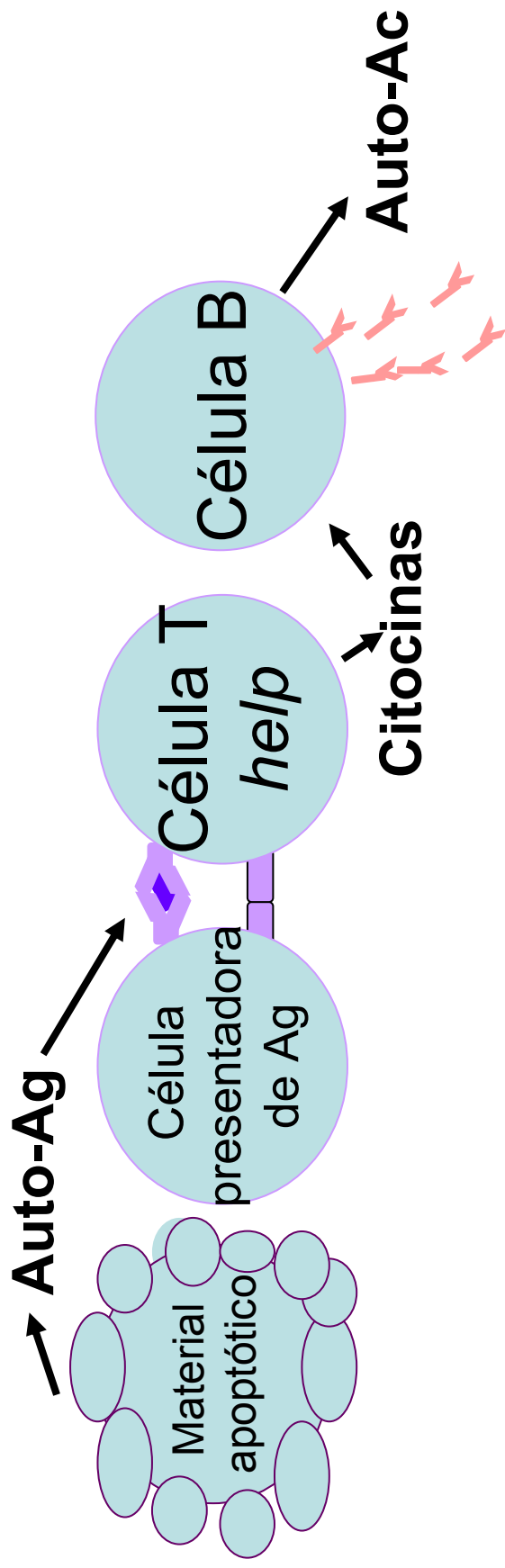
Anti-AFF 25% Trombosis

....

Mecanismo patogénico

Los auto-Ag, ausentes en sanos, provienen de apoptosis

La fagocitosis menor que en sanos



Las células T reguladoras disminuidas

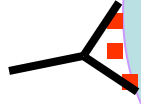
La proliferación de las células T help poco frenada

Diana terapéutica - La célula B

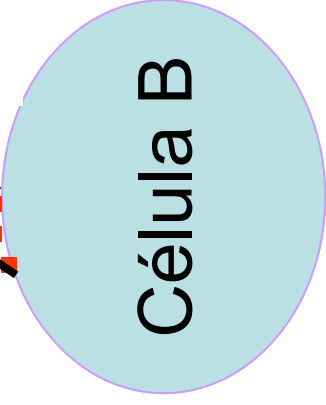


Diana terapéutica - La célula B

RITUXIMAB



CD20 (Ag de superficie)



Célula B

Frente Ags de superficie



RITUXIMAB Ac quimérico anti CD20

- Depleción de linfos B
- Eficaz en estudios pequeños no controlados

EXPLORER (257 moderado-severo no renal)
LUNAR (144 nefritis lúpica)

No beneficio-Decepción

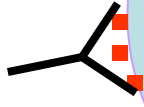
Se sigue usando en casos refractarios >89%
Riesgo infecciones, leucoencefalopatía ...

OCRELIZUMAB # infecciones, ...

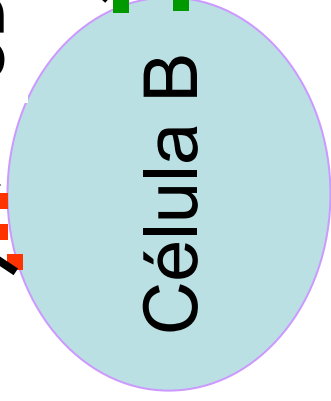
Diana terapéutica - La célula B

Frente Ags de superficie

RITUXIMAB



CD20 (Ag de superficie)



Célula B

EPRATUZUMAB

CD22 (Ag de superficie)

EPRATUZUMAB

Ac monoclonal humanizado anti CD22

- Modulación de linfos B
- Datos limitados

Diana terapéutica - La célula B



Bloqueo BLyS

RITUXIMAB

CD20 (Ag de superficie)

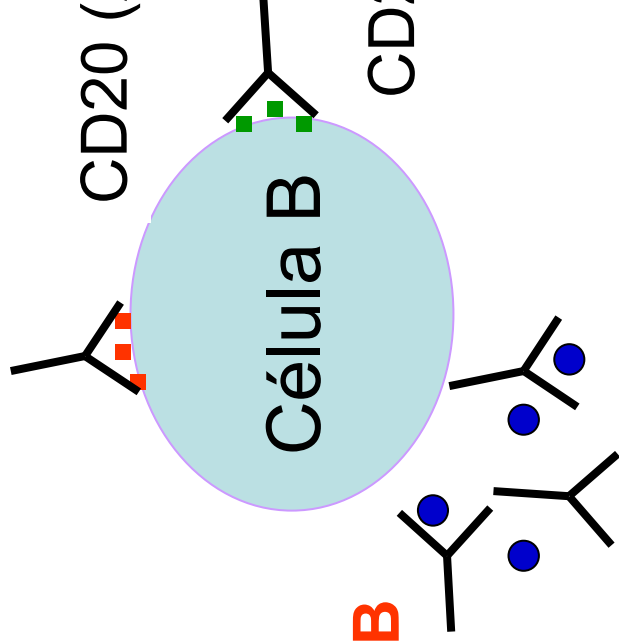
EPRAUZUMAB

BELIMUMAB

CD22 (Ag de superficie)

Célula B

BLyS (estimulador)



BELIMUMAB Ac humanizado anti BLys

BLys (estimulador linfo B)

BAFF (factor activador linfo B)

FASE II - beneficio en serológicamente activos -SRI

BLISS-52 - 865 LES, discreta eficacia

BLISS-76 - 800 LES, mantuvo discreta eficacia

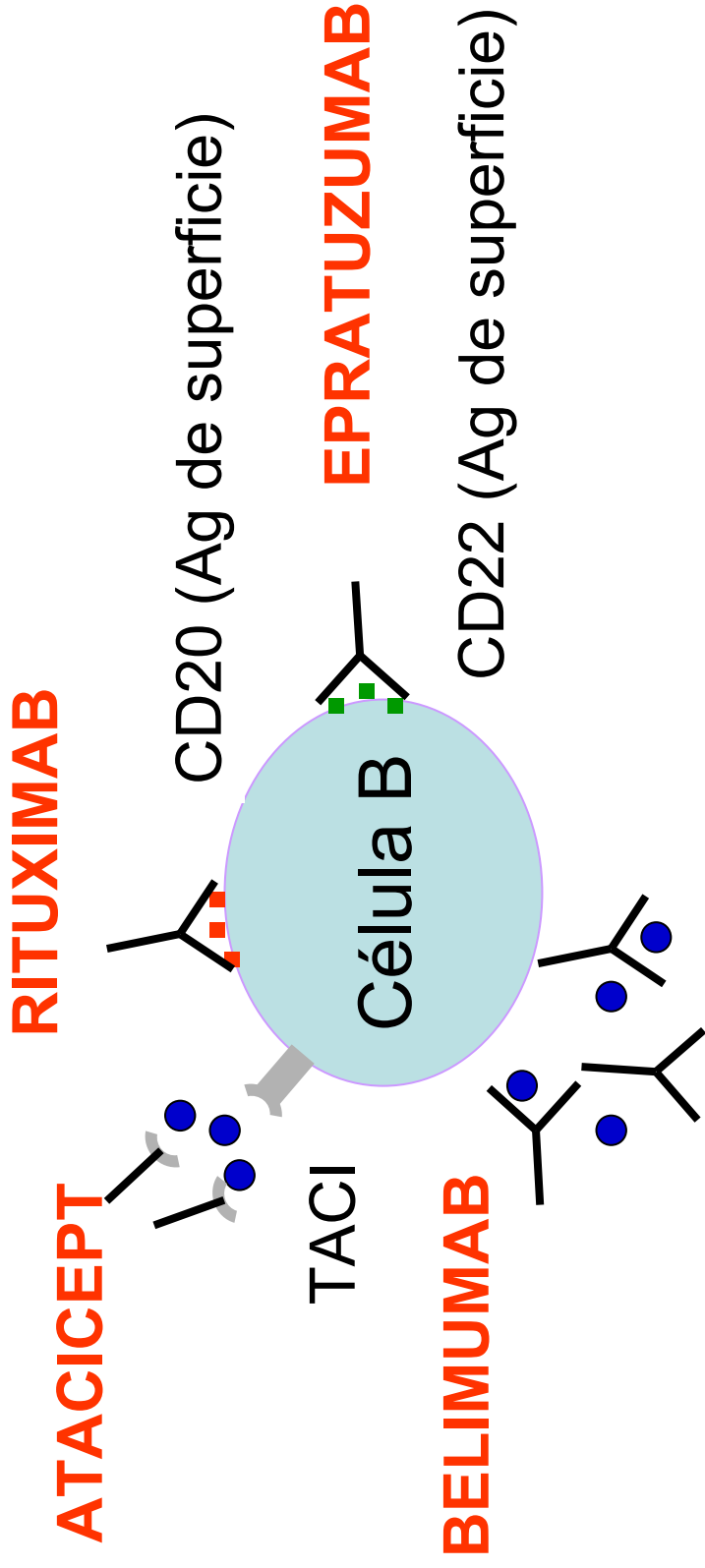
Pronto para evaluar efecto clínico relevante

Aprobado Marzo 2011 por FDA

Beneficio moderado/pacientes no muy activos

Diana terapéutica - La célula B

Bloqueo BLyS



BLyS (estimulador)

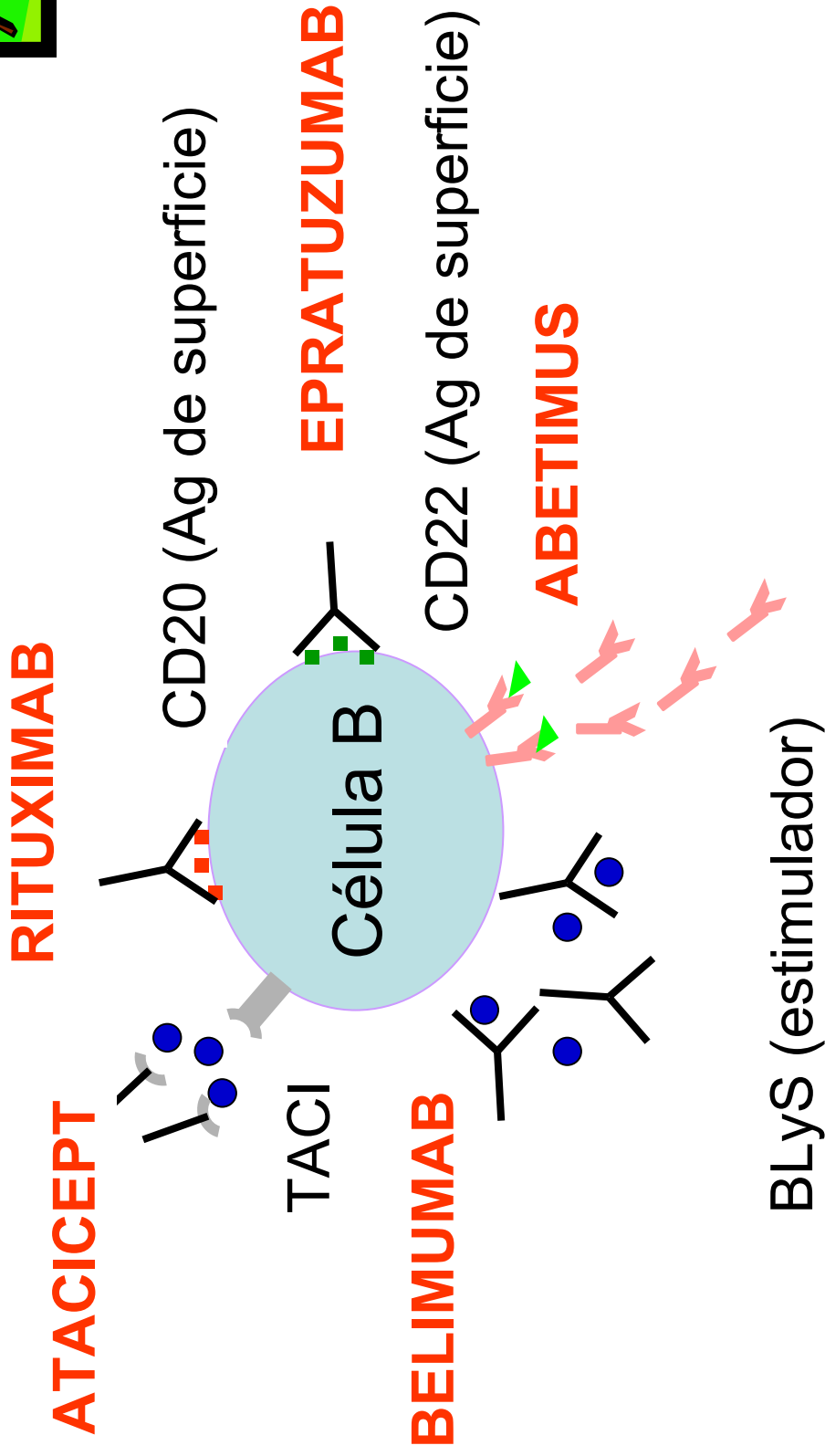
ATACICEPT proteína fusión anti BLYS

TACI uno de los receptores donde actúa BLYS
(modulador Ca, activador transmembrana)

- Intensa depleción cel plasmáticas y de Ig
- # infecciones

Diana terapéutica - La célula B

Tolerágenos



Tolerágenos = Moléculas sintéticas, se unen por reacción cruzada a los auto-Ac

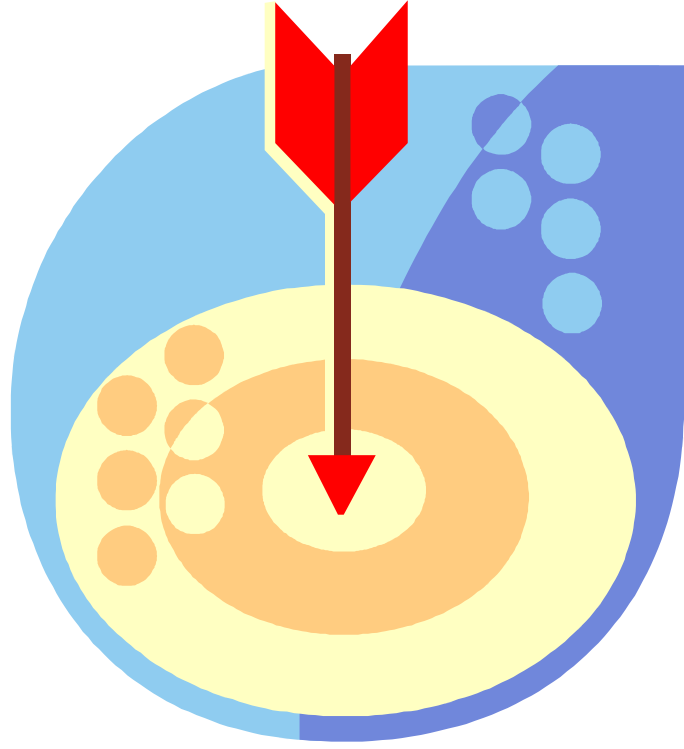
**ABETIMUS (tolerígeno sintético de célula B)
4 oligonucleótidos + plataforma polietilenglicol**

- Avidéz por Ac anti-dsDNA
- Delección de las células B productoras

Disminuye los Ac anti-dsDNA

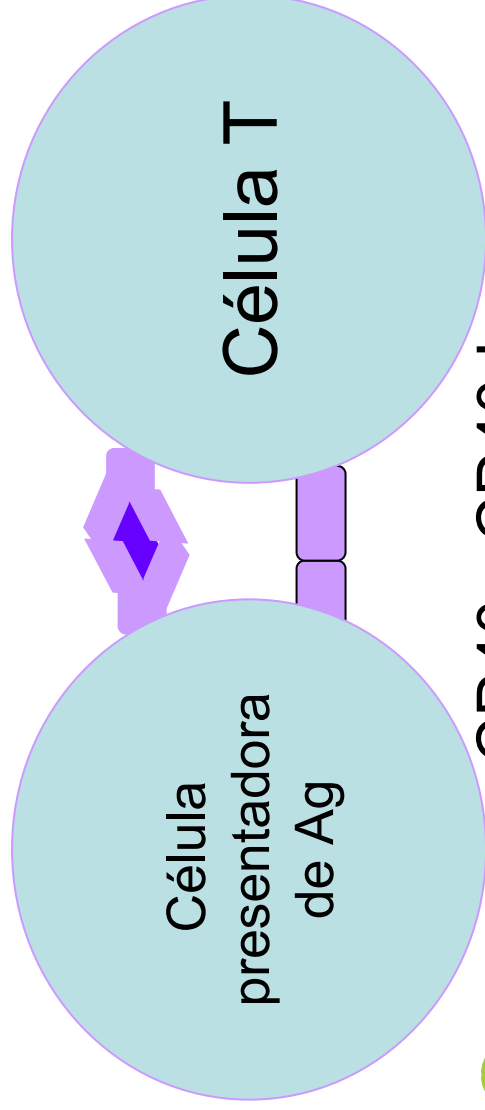
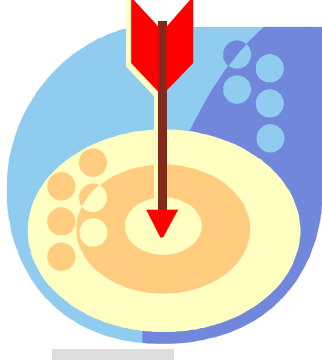
No beneficio clínico

Diana terapéutica - La célula T



Diana terapéutica - La célula T

Bloqueo coestimulación



Bloqueo coestimulación Impide activación células T

ABATACEPT proteína fusión CTLA4 + IgG

Eficaz en modelos murinos. FASE I-III

Arthritis Rheum 2010;62:3077-3087

Ac anti CD40L

trombosis

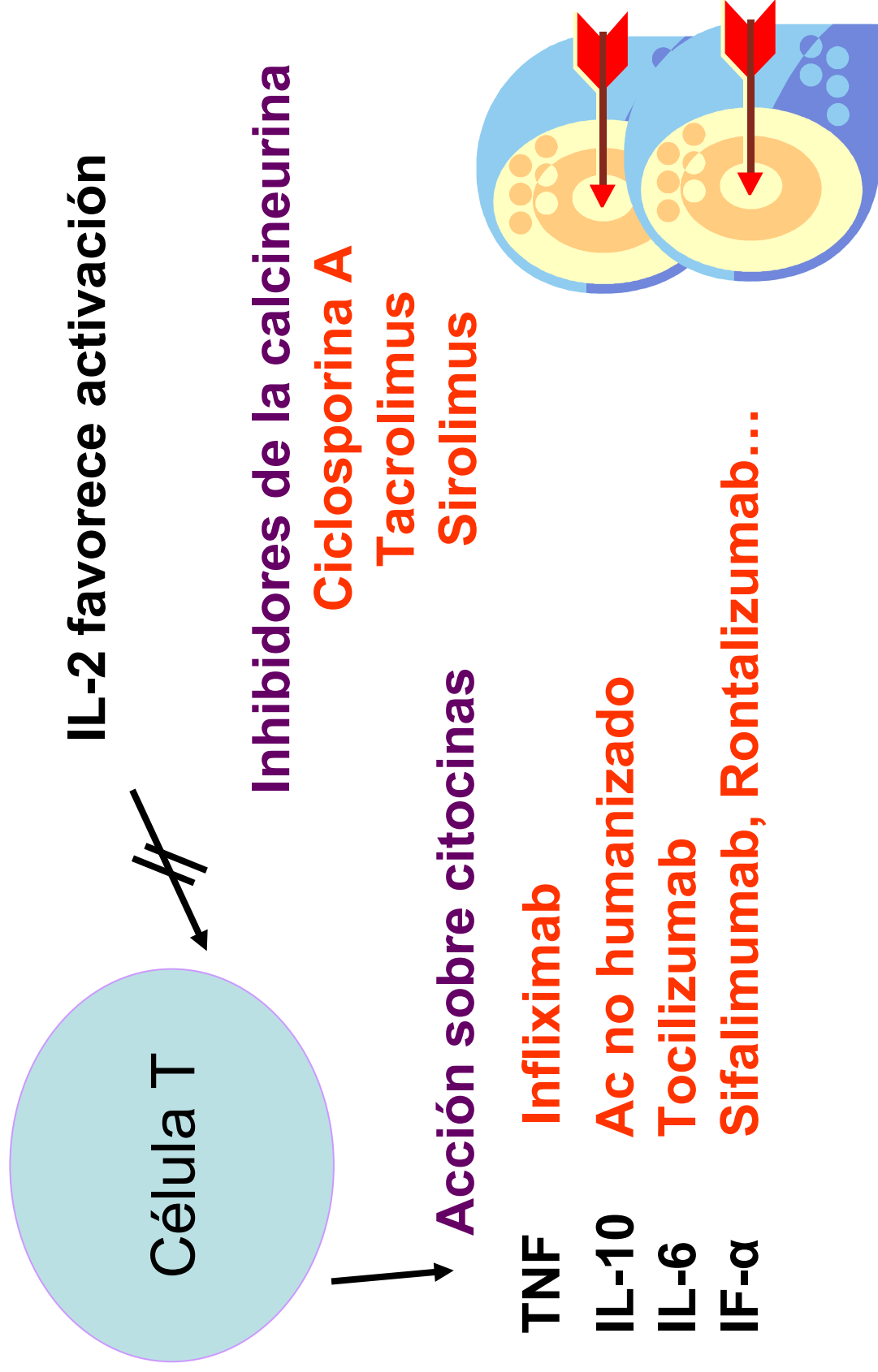
Ac anti CD28

S suelta citocinas

AMG-557

Inhibidor ICOS
Fases iniciales

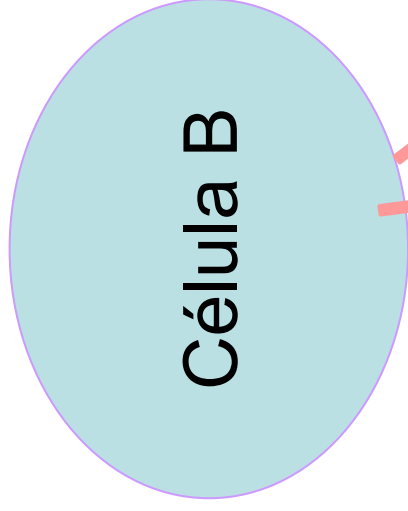
Diana terapéutica- La célula T



Otras dianas

Frente al complemento

Acción paradójica



Auto-AC

Immunocomplejos

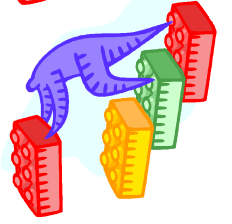
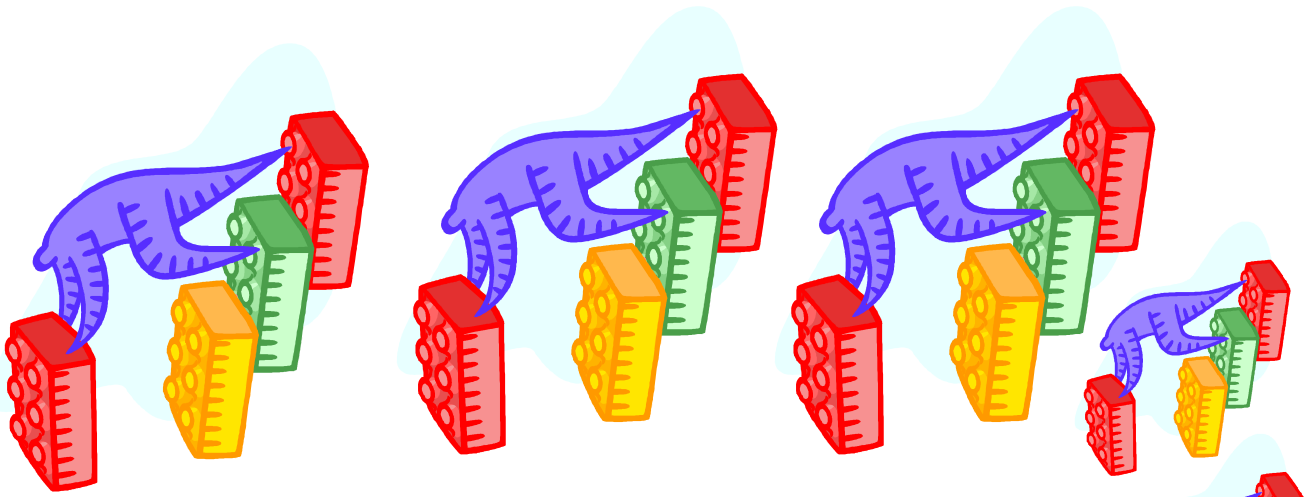
Activan Complemento en los tejidos

Daño tisular

Eculizumab

(anti-C5)

...



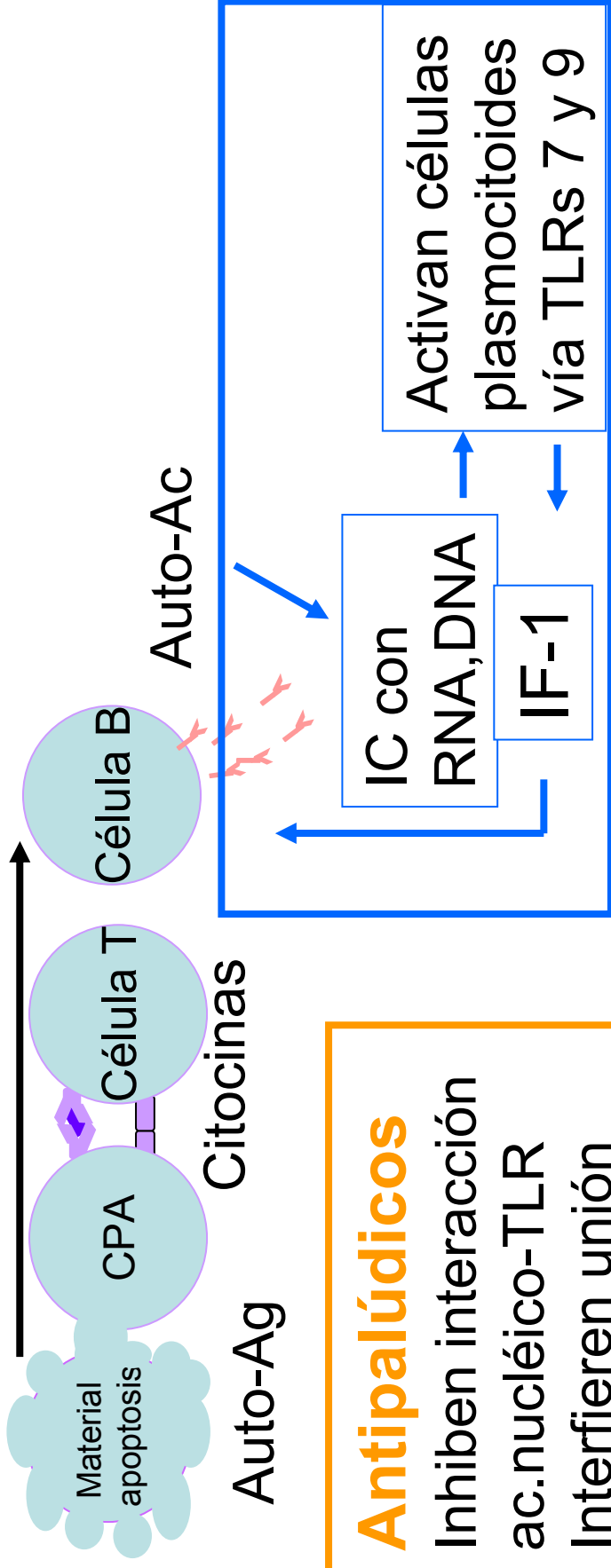
Tratamiento estándar

Corticoides

Inhiben producción citocinas
Depleción células B
Limitan función células T...

Inmunosupresores

Reducen formación Auto-AC
de forma inespecífica



Antipalúdicos

Inhiben interacción
ac.nucleico-TLR
Interfieren unión
anti-dsDNA, AAF ...

Resumen

Extrapolando de estudios en adultos

**La base terapéutica sigue siendo
inmunosupresión
con el tratamiento estándar**

Rituximab buena opción -casos seleccionados

**Belimumab - ¿remisión y reducir corticoides?
¿nefritis muy activa o enfermedad del SNC?**

Es posible que en un futuro próximo los avances tecnológicos permitan:

1 - evaluar el perfil de la expresión génica modificado por factores epigenéticos ambientales (dieta, fármacos, infecciones ...) mediante *microarrays*

2 - desarrollar terapéuticas individualizadas (sexo, raza, inicio, mantenimiento, recaída ...)



MUCHAS

gracias