

Basilea, 6 de noviembre de 2006

## Enfermedades autoinmunitarias y artritis reumatoide

Diagnóstico temprano, así como nuevas y eficaces opciones terapéuticas para los pacientes

- Más de 60 enfermedades autoinmunitarias diferentes afectan actualmente a millones de personas en todo el mundo.
- La artritis reumatoide (AR), una de las enfermedades autoinmunitarias más comunes, afecta a más de 21 millones de personas a nivel mundial.
- El 30-40% de los pacientes con AR no responden satisfactoriamente a los tratamientos biológicos actuales o no los toleran. En el 60,80% de los pacientes con AR no se alcanza el control de los signos y síntomas.
- El Grupo Roche ha invertido en una amplia cartera de productos clínicamente diferenciados contra las enfermedades autoinmunitarias.
- Dos compuestos primeros de su clase (MabThera/Rituxan ya comercializado; Actemra en fase III) con mecanismos de acción novedosos son útiles en pacientes que no responden adecuadamente a las opciones terapéuticas actuales e incluso pueden convertirse en el futuro en la mejor primera elección.
- MabThera/Rituxan constituye la primera y única terapia selectiva dirigida a las células B que proporciona un éxito terapéutico duradero en la AR.
- Actemra ha demostrado ser superior a los FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) tradicionales y ha mejorado significativamente el dolor y otros síntomas en estudios clínicos japoneses con administración en monoterapia.

### **Las enfermedades autoinmunitarias: más frecuentes de lo que suele creerse**

Cuando el sistema inmunitario dirige sus dardos contra los propios tejidos del organismo en lugar de contra invasores extraños como bacterias o virus, se produce una enfermedad autoinmunitaria. Entre el cinco y el ocho por ciento de la población padece alguna de las más de 60 enfermedades autoinmunitarias diferentes. Entre ellas figuran la granulomatosis de Wegener, la esclerosis múltiple, la diabetes melitus de tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la artritis crónica juvenil y la artritis reumatoide. Las enfermedades autoinmunitarias pueden afectar a cualquier sistema orgánico, ser de muy diversa gravedad e incluso pueden causar la muerte. La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias afectan con más frecuencia a las mujeres que a los hombres y pueden manifestarse a cualquier edad. Numerosas enfermedades autoinmunitarias presentan mecanismos fisiopatológicos similares, pero su origen último sigue sin conocerse y no tienen curación.

### **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR), una de las enfermedades autoinmunitarias más comunes, afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por la inflamación de la membrana que recubre las articulaciones, lo que da lugar a pérdida de cartílago articular y destrucción ósea, cuya sintomatología clínica consiste en malalineamiento articular, dolor, calor, eritema, rigidez y tumefacción. En el curso de la enfermedad, esta sintomatología puede desembocar en destrucción articular irreversible e incapacidad.

Ya en una fase temprana de la enfermedad comienza el daño articular progresivo y permanente, que a menudo se manifiesta como múltiples articulaciones inflamadas, calientes y dolorosas. Hasta un 70% de los pacientes presentan lesiones articulares en un examen radiológico dentro de los dos primeros años que siguen al diagnóstico, y dentro de los 10 años siguientes son un 50-80% los que sufren dificultades crecientes para realizar sus tareas cotidianas.

### **Diagnóstico de la AR**

El diagnóstico de la AR constituye un reto para el médico porque la enfermedad puede instaurarse gradualmente, con síntomas muy leves. En la clasificación del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR, criterios revisados de 1987) se recogen los síntomas rigidez matutina, artritis en más de 3 articulaciones predeterminadas, artritis en articulaciones de manos y pies, artritis simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide y cambios radiográficos. El diagnóstico definitivo de AR se establece cuando se cumplen como mínimo 4 de los 7 criterios durante 6 semanas.

Además de los síntomas clínicos, determinadas pruebas de laboratorio facilitan el diagnóstico de la AR y el seguimiento de la enfermedad. En estas pruebas de laboratorio se determinan

- la proteína C reactiva (CRP), un marcador general de la inflamación, y

- el factor reumatoide (RF)

### **Función de los biomarcadores**

Detectar la enfermedad en una fase temprana –incluso antes de los primeros síntomas clínicos– puede ayudar a los médicos a prevenir lesiones y daños incapacitantes. Por ello, nuevos marcadores diagnósticos podrían mejorar los métodos existentes para diagnosticar la AR.

Los investigadores de la Unidad de Diagnóstico Centralizado de Roche en Penzberg (Alemania) han evaluado 54 biomarcadores a partir de muestras de sangre recogidas en 6 centros europeos. En los estudios realizados identificaron anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anticuerpos anti-PCC) como un marcador superior para la detección precoz de la AR: su sensibilidad superaba el 75%, y su especificidad, el 95%. Roche adquirió los derechos de licencia de los anti-PCC, que se hallan ahora en desarrollo para una prueba diagnóstica basada en la acreditada plataforma Elecsys, utilizada en laboratorios de todo el mundo.

### **Tratamiento de la AR**

Para ayudar a las personas con AR existen actualmente diversos tratamientos. Algunos combaten los síntomas y otros modifican el desarrollo de la enfermedad. Éstos son los principales:

- AINE (antiinflamatorios no esteroides): reducen el dolor, la tumefacción y –algunos– la inflamación
- Glucocorticoides (corticosteroides): tienen un efecto antiinflamatorio
- FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad): alivian los síntomas, reducen la inflamación y facilitan el control de la AR ralentizando su progresión
- Modificadores de la respuesta biológica (biofármacos): suelen ser fármacos obtenidos por ingeniería genética que actúan sobre citocinas (mediadores específicos del sistema inmunitario) o células específicas que intervienen en la inflamación y el proceso autoinmunitario. Solos o en asociación con metotrexato, son a menudo más eficaces para controlar la AR y ralentizar su progresión que la mayoría de los FAME tradicionales.

### **Función de los linfocitos B en la AR**

Los linfocitos son una de las clases de células clave que gobiernan la respuesta inmunitaria de nuestro organismo. Normalmente reconocen un material extraño y lo diferencian de los propios componentes del organismo. En la AR, sin embargo, el sistema inmunitario responde de manera anómala, desencadenando un ataque contra tejidos sanos.

Existen dos clases principales de linfocitos:

Los linfocitos B (células B), cuyas funciones fundamentales son:

- producir anticuerpos (inmunoglobulinas)
- transformarse en células plasmáticas, las cuales generan grandes cifras de anticuerpos
- segregar citocinas
- presentar antígenos a los linfocitos T

Los linfocitos T (células T), cuyas funciones fundamentales son:

- ayudar a los linfocitos B a formar anticuerpos
- reconocer y destruir células infectadas por virus
- activar otras células del sistema inmunitario mediante la producción de citocinas
- controlar la intensidad y la calidad de la respuesta inmunitaria

Durante los últimos 20 años, el tratamiento de la AR se ha centrado en los linfocitos T y un grupo de sus productos específicos: las citocinas. Nuevos estudios han puesto de manifiesto que los linfocitos B y sus productos desempeñan varias funciones clave en la AR, las cuales han de abordarse a la hora de diseñar una aproximación terapéutica exitosa. Los linfocitos B juegan un papel fundamental en la cascada inflamatoria que acaba dañando el hueso y el cartílago de las articulaciones, como es típico de la AR.

#### **Los linfocitos B como diana: MabThera/Rituxan**

MabThera/Rituxan, un anticuerpo monoclonal, constituye el primer y único tratamiento de la AR dirigido a los linfocitos B. Mediante su unión específica al antígeno CD-20 –molécula de la superficie de los linfocitos B–, interrumpe la cascada de inflamación causante de los síntomas de la enfermedad.

Tras la unión de MabThera/Rituxan a los linfocitos B, se movilizan las defensas naturales del organismo para destruir los linfocitos B marcados. Eliminados los linfocitos B, no pueden generar más anticuerpos que ataquen a los propios tejidos del organismo ni facilitar la inflamación.

Dado que MabThera/Rituxan no afecta a las células progenitoras (células madre, precursoras de los linfocitos B) ni a las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados con capacidad para producir grandes cantidades del mismo anticuerpo), la población de linfocitos B se recupera a partir de las células progenitoras y se mantienen cifras normales de anticuerpos (inmunoglobulinas) protectores. El sistema inmunitario permanece, pues, intacto.

La acción selectiva sobre los linfocitos B proporciona una alternativa terapéutica eficaz para los

pacientes que no han respondido adecuadamente a los inhibidores del TNF (factor de necrosis tumoral) o no los toleran.

#### **Un mediador de la inflamación como diana: Actemra**

Actemra es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de la interleucina 6 (IL-6) e impide así la unión entre ambos. De este modo, Actemra inhibe un mediador importante del proceso inflamatorio asociado a la AR. Este compuesto se está codesarrollando internacionalmente con Chugai, miembro del Grupo Roche. Los estudios de fase III efectuados por Chugai en Japón con Actemra en monoterapia han puesto de manifiesto que este fármaco es superior a los FAME tradicionales para reducir los signos y síntomas de AR y que puede aminorar significativamente el grado de destrucción articular. Fuera de Japón está realizándose actualmente un estudio de fase III a gran escala con Actemra en la AR. Está previsto que en este estudio participen más de 4.000 pacientes de 41 países. Actemra es un anticuerpo primero de su clase dirigido contra el receptor de la IL-6, cuyo novedoso mecanismo de acción puede traducirse en un nuevo y eficaz tratamiento de la AR.

#### **Surtida cartera de productos en desarrollo**

Roche tiene varios nuevos compuestos en las primeras fases (I y II) de desarrollo clínico, los cuales enriquecen la cartera de nuevos fármacos para esta importante área terapéutica.

#### **Ocrelizumab R1594**

R1594 es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD-20 y, por tanto, dirigido también a las células B, pero que se caracteriza por una menor inmunogenicidad y potencialmente una mayor tolerabilidad. A comienzos de 2007, este compuesto entrará en la fase III de desarrollo para el tratamiento de la AR. El ocrelizumab también tiene el potencial para utilizarse contra otras enfermedades autoinmunitarias debilitantes, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple.

#### **R1503**

Este compuesto se halla actualmente en la fase II de desarrollo clínico. R1503 inhibe selectivamente la proteína cinasa MAP 38, la cual regula la producción de citocinas como el TNF, la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6. La inhibición de la cinasa MAP p38 reduce la producción de estas citocinas, las cuales son mediadores fundamentales del proceso inflamatorio.

Todas las marcas comerciales mencionadas en este comunicado de prensa están protegidas por la ley.