



HABLANDO DE artritis reumatoide

Artritis reumatoide, ¿cuáles son las causas?

Dr. Francisco J. Blanco

Catedrático de Reumatología. Universidad da Coruña (UDC).

✉ f.blanco1@udc.es

Catedrático de Reumatología. Universidad da Coruña (UDC). Director de la cátedra Fundación San Rafael (FSR)-UDC. Jefe de Sección de Reumatología Clínica y Traslacional. Área Sanitaria de A Coruña y Cee. Coordinador del Grupo de Investigación Reumatología (GIR)-Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). INBIC. Editor jefe de Reumatología clínica. Miembro de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y del Colegio Mexicano de Reumatología. Académico correspondiente de reumatología de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME).



INTRODUCCIÓN

Los avances en biología molecular e inmunología están permitiendo conocer con gran detalle el papel de los genes, proteínas y factores ambientales en la etiopatogenia de la artritis reumatoide (AR). Fruto de este conocimiento, se están desarrollando herramientas que permiten hacer diagnósticos y tratamientos más eficientes, que nos hacen pensar que la medicina personalizada y de precisión será pronto una realidad para tratar a los pacientes con AR.

PALABRAS CLAVE:

HLA-DRB1
Factor reumatoide
Anti-CCP
Proteínas citrulinadas
PADI
STAT4
PTPN22
Porphyromonas gingivalis
Prevotella copri

La AR es una enfermedad sistémica **de mecanismo autoinmune-inflamatorio** que afecta predominantemente a las articulaciones diartrodiales, preferentemente de manos y pies, de forma simétrica, con tendencia a la destrucción y deformidad articular.

Las causas exactas de la AR son desconocidas, pero se cree que constituyen el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y hormonales¹.

FACTORES GENÉTICOS

Aunque la gran mayoría de los casos de AR son esporádicos (no tienen familiares de primer grado que sufran la enfermedad), los genes son los principales factores de riesgo para la AR. Se estima que el componente genético contribuye en un 60% a la susceptibilidad a esta enfermedad. Se han identificado un gran número de genes que pueden aumentar el riesgo de la enfermedad, la gran mayoría de ellos están relacionados con el sistema inmunitario y con la reacción del sistema inmunitario a los factores ambientales¹.

Genes asociados a la función del linfocito T

Los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) del sistema mayor de histocompatibilidad, en especial los de clase II HLA-DRB1, son los que se asocian con mayor predisposición a padecer AR. Este gen codifica para una proteína que se encuentra en la superficie de las células del sistema inmunitario.

En este lugar, se produce el reconocimiento del péptido entre la célula presentadora del antígeno y el linfocito T. En concreto, los alelos HLA-DRB1*04, el *01 y el *10 son los que más se han asociado con el riesgo de desarrollar AR. Estos tres alelos comparten la codificación de la misma secuencia de péptidos (QKRAA) en la tercera región hipervariable de la cadena b de la molécula HLA, también denominada epítipo compartido o reumatoide. De los tres, el más estudiado es el HLA-DRB1*04, y especialmente los pacientes portadores de este alelo en estado homocigoto presentan una AR clínicamente más severa y con marcadores serológicos positivos (factor reumatoide, antipéptidos cíclicos citrulinados [anti-CCP])². Otros genes asociados con riesgo de enfermedad son: PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type); IL-2 (interleucina-2); IL-21 (interleucina 21); IL-2R (receptores de la IL-2); CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico); CD28 y CD40³.

Genes asociados a la función del linfocito B

Los genes asociados a la función del linfocito B son: IL-21; IL-6R (receptor de la interleucina 6); FcR (receptor Fc); C5 (complemento 5); BLK (proto-oncogene BLK) y CCL19/21 (quimocinas 19/21); PADI4 (peptidyl arginine deiminase, type 4)³.

Genes asociados a síntesis o actividad de citocinas

Los genes asociados a síntesis o actividad de citocinas son: IL-6R TNFR (receptor del factor de necrosis tumoral) TRAF (**factor 4 asociado al receptor de TNF**) TNFAIP3 (factor de necrosis tumoral, proteína 3 inducida por alfa) Tyk2/STAT4 (Tirosinquinasa 2/signal transducer and activation of transcription 4)³.

OTROS FACTORES

Otros factores de riesgo para la AR son¹:

Tabaco: el tabaquismo es un factor de riesgo importante para la AR. Fumar aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad y puede empeorar los síntomas. Se ha demostrado que el taba-

quismo aumenta los niveles de factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP, por su capacidad para citrulinar proteínas y estimular citocinas proinflamatorias.

Factores hormonales: las hormonas sexuales femeninas, como el estrógeno y la progesterona, pueden jugar un papel en el desarrollo de la AR. Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que los hombres, y los síntomas suelen empeorar durante el embarazo y la menopausia.

Virus y bacterias: algunos estudios han sugerido que una **infección viral o bacteriana** podría desencadenar la AR en personas con predisposición genética. En particular, los virus que se han relacionado con la AR son principalmente el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el Parvovirus B19. Entre las **infecciones bacterianas**, la ocasionada por *Porphyromonas gingivalis*, uno de los agentes causales de la periodontitis crónica, es la que está adquiriendo más consistencia como factor de riesgo para padecer AR. Esta bacteria posee la enzima peptidil arginina desaminasa, capaz de citrulinar proteínas, y esto favorece el desarrollo de autoanticuerpos en pacientes con predisposición genética⁴.

Microbiota: desde los primeros estudios del microbioma humano, se ha observado que los dos géneros, *Prevotella* y *Bacteroides*, están inversamente correlacionados, es decir, una gran abundancia de *Prevotella copri* a menudo se asociaba con una baja abundancia de *Bacteroides*.⁴ Estudios realizados sobre *P. copri* asocian fuertemente sus supuestas características proinflamatorias con el desarrollo de AR. Existe la hipótesis de que *P. copri* podría circular desde los intestinos hasta las articulaciones, transportado por macrófagos, durante el curso de la enfermedad⁵.

Obesidad: varios estudios epidemiológicos han sugerido un mayor riesgo de AR asociado con el sobrepeso y la obesidad, principalmente con el índice de masa corporal y la grasa abdominal⁶.

Sal: estudios preclínicos en modelos animales sugieren que la reducción de sal en la dieta puede reducir el desarrollo de artritis inducida en los ratones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco FJ, Tornero J, eds. *Tratado de Enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología*. Madrid: Elsevier España; 2018.
2. Scally SW, Petersen J, Law SC, Dudek NL, Nel HJ, Loh KL, *et al*. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2013;210(12):2569-82.
3. Okada Y, Eyre S, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):446-453.
4. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z, *et al*. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun*. 2023:103001. [Online antes de impresión].
5. Abdelsalam NA, Hegazy SM, Aziz RK. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249152.
6. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2020;10(1):16006.

