



## Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs

### Rheumatoid arthritis, autoantibodies, and PAD enzymes.

Ulises Mercado

#### Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por sinovitis crónica y producción de autoanticuerpos. Los factores de riesgo incluyen genes HLA-DR $\beta$ 1 con epítipo compartido, periodontitis y tabaquismo. Al menos cinco diferentes sistemas de anticuerpos contra autoantígenos están implicados en la patogénesis de la enfermedad: 1) el factor reumatoide; 2) los anticuerpos a péptidos/proteínas citrulinadas (ACPAs); 3) los anticuerpos a proteínas carbamiladas (anti-Pcar); 4) los anticuerpos contra enzimas peptidilarginina desaminasas (anti-PAD2/4) y 5) los anticuerpos contra fibrinógeno citrulinado. La existencia de ACPA ha dividido a los sujetos con artritis reumatoide en dos subclases: artritis reumatoide positiva a ACPA y negativa a ACPA. Solamente los pacientes con artritis reumatoide positiva a ACPA están estrechamente relacionados con alelos HLA-DR $\beta$ 1 con epítipo compartido y son reconocidos por antígenos específicos de células T y células B.

**PALABRAS CLAVE:** Artritis reumatoide; autoanticuerpos contra autoantígenos; peptidilarginina desaminasas.

#### Abstract

Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory disease characterized by chronic synovitis and presence of autoantibodies. Risk factors include HLA-DR $\beta$ 1 genes, periodontal disease and smoking. At least 5 different autoantibodies to autoantigens are implicated in the pathogenesis of this disorder: 1) rheumatoid factor; 2) autoantibodies directed against citrullinated peptides/proteins (ACPA); 3) anti-carbamylated protein antibody (anti-carP); 4) anti-peptidylarginine deiminase antibody (anti-PAD2/4), and 5) anti-citrullinated fibrinogen antibody. Patients with rheumatoid arthritis have been divided into two disease subsets: ACPA-positive rheumatoid arthritis and ACPA-negative rheumatoid arthritis. ACPA-positive rheumatoid arthritis is associated with HLA-DR $\beta$ 1 shared epitope alleles and is recognized by antigen-specific T cells and B cells.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis; Autoantibodies to autoantigens; Peptidylarginine deiminase.

Departamento de Medicina Interna, Hospital General Mexicali. Consultante en Reumatología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

**Recibido:** 31 de agosto 2018

**Aceptado:** 29 de septiembre 2018

#### Correspondencia

Ulises Mercado  
abimer2013@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Mercado U. Artritis reumatoide, autoanticuerpos y enzimas PADs. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):425-428. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2500>

## ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por sinovitis crónica, daño del cartílago y hueso, con grados variables de discapacidad. La enfermedad periodontal y el tabaquismo son factores de riesgo ambientales. Al menos cinco diferentes sistemas de anticuerpos dirigidos a autoantígenos están implicados en la patogénesis de la enfermedad. Los factores reumatoides IgM (FRs) son los principales factores reumatoides en artritis reumatoide y se detectan en 60-80% de los pacientes. Títulos altos de factor reumatoide se vinculan con erosiones óseas y pronóstico adverso, esto indica que el factor reumatoide juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Desde 1940, el factor reumatoide ha sido un marcador de artritis reumatoide y sigue formando parte de los criterios de clasificación para el diagnóstico de este padecimiento.

Dos formas de modificación postraducciona de proteínas inducen autoanticuerpos: citrulinación y carbamilación.

Hoy día, los autoanticuerpos con mayor especificidad (98-100%) en artritis reumatoide son los que se dirigen contra proteínas citrulinadas (ACPAs), analizadas como péptidos cíclicos citrulinados. La citrulina y la homocitrulina son dos aminoácidos no esenciales químicamente relacionados. La peptidilarginina se convierte en peptidilcitrulina en presencia de enzimas dependientes de calcio, peptidilarginina desaminasas o PADs (principalmente PAD2 y PAD4). Los productos del gen PAD son enzimas que generan nuevos epítopes potenciales que se fijan a proteínas del complejo HLA vinculadas con artritis reumatoide. La autoinmunidad a PAD, como el factor reumatoide y ACPA, precede el principio clínico de artritis reumatoide y se asocia con positividad a ACPA. La carbamilación es otra modificación postraducciona mediada

por cianato, que modifica residuos de peptidilarginina para formar peptidilhomocitrulina.<sup>1-3</sup> La concentración de cianato aumenta con el tabaco e inflamación. Como la citrulina y la homocitrulina no son aminoácidos esenciales, el cambio en la estructura y función de las proteínas genera nuevas determinantes antigénicas y como consecuencia la inducción de autoanticuerpos.

ACPA puede reconocer varios antígenos citrulinados en el citrulinoma del líquido sinovial, que incluye: colágena tipo 11, vimentina, alfa-enolasa, histonas, péptidos citrulinados derivados del antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr (EBNA 1, 2),<sup>4,5</sup> y fibrina (el fibrinógeno es el precursor soluble). Aunque el verdadero blanco de los ACPA no está bien determinado.

¿La artritis reumatoide positiva a ACPA y negativa a ACPA son la misma enfermedad?<sup>6-9</sup>

No. ACPA es un marcador sumamente específico para artritis reumatoide y se ha reportado que puede utilizarse para clasificar la artritis reumatoide en dos subclases diferentes: negativa a ACPA y positiva a ACPA. La artritis reumatoide positiva a ACPA está relacionada con alelos HLA-DRβ1 con epítope compartido. El epítope compartido es una secuencia de aminoácidos común en las moléculas HLA-DR en los residuos 70-74 de la cadena HLA-DRβ1. Un estudio mostró que los pacientes con artritis reumatoide negativa a ACPA y erosiones radiográficas no se relacionaron con el genotipo HLA-DRβ1 con epítope compartido, lo que apoya la idea que la artritis reumatoide negativa a ACPA es genéticamente distinta de la artritis reumatoide positiva a ACPA. El alelo PTPN22 con polimorfismo de nucleótido único (R620W) duplica el riesgo de artritis reumatoide positiva a ACPA, pero no de la artritis reumatoide negativa a ACPA.<sup>10</sup>

Así que tú quieres ser la estrella de los autoantígenos citrulinados.



ACPA tiene alta sensibilidad y especificidad para artritis reumatoide, pero su verdadero blanco fisiológico, entre varias proteínas citrulinadas, no está bien definido. El fibrinógeno/fibrina citrulinado (Fbc) es abundante en el tejido y líquido sinovial inflamado y se han detectado anticuerpos IgG a Fbc humano, que tienen valor diagnóstico y pronóstico en artritis temprana. Ambas pruebas, ACPA y Fbc, son especialmente útiles en sujetos con artritis reumatoide temprana negativa a factor reumatoide IgM.<sup>11</sup> Datos experimentales también apoyan el papel del Fbc en artritis reumatoide. El Fbc es capaz de inducir artritis en ratones transgénicos DR4-IE. La enfermedad inducida se caracterizó por hiperplasia sinovial y anquilosis, pero poco infiltrado de neutrófilos, comparado con ratones transgénicos DR4-IE inmunizados con Fb no citrulinado.<sup>12</sup> Más evidencia<sup>13</sup> demostró la existencia de inmunocomplejos circulantes que contienen Fbc en el plasma y tejido sinovial inflamado. Estos inmunocomplejos estimulan la respuesta inflamatoria por activación del complemento atrayendo y activando neutrófilos y células mononucleares. De esta manera, ACPA contribuye a la perpetuación de inflamación articular y a la cronicidad y severidad de la artritis reumatoide.

Un metanálisis<sup>14</sup> que incluyó anti-Pcar y anti-Fbc mostró que ambos son sumamente específicos para el diagnóstico de artritis reumatoide. La sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) positiva y negativa de anti-Pcar fueron de 43%, 94%, 9.9 y 0.59, respectivamente, mientras para anti-Fbc fueron 68%, 95.8%, 16.1 y 0.29, respectivamente. Estos hallazgos muestran buena especificidad de ambos, pero la sensibilidad de anti-Pcar es baja y la razón de verosimilitud es menos relevante por ser menor de 10.

## CONCLUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad compleja. Varios factores intervienen, entre ellos

genéticos, ambientales y anomalías inmunológicas. La citrulinación no es específica de la artritis reumatoide, más bien es un proceso dependiente de inflamación.<sup>15</sup> Los pacientes con miositis, amigdalitis y enfermedad inflamatoria intestinal muestran citrulinación en biopsias de tejidos inflamados. Los autoanticuerpos están presentes meses o años antes de la manifestación clínica de la enfermedad, algunos circulan como inmunocomplejos (factor reumatoide IgM contra porción Fc de IgG, IgG + fibrinógeno citrulinado), lo que indica que se ha perdido la tolerancia y que sólo falta un agente de disparo en sujetos con susceptibilidad genética. ¿Quién detendrá la lluvia?

## REFERENCIAS

1. Pruijn GJM. Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2015;6:192-6.
2. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHH, van den Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-281.
3. Koltenbach JR, Deane KD, Derber LAO, Donnell CI, Guilleland WR, Edison JD. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2633-2639.
4. Johansson L, Pratesi F, Brink M, Arlestig, D'amato C, Bartaloni D, et al. Antibodies directed against endogenous and exogenous citrullinated antigens pre-date the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:127.
5. Muller S, Radic M. Citrullinated autoantigens: from diagnostic markers to pathogenetic mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:232-9.
6. Doha NA, Toes REM. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:202-39.
7. Padyukov I, Seielstad M, Ong RTH, Ding B, Ronnelid J, Seddighzadeh M, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:259-265.
8. Huitinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRβ1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.

9. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, et al. Anticitrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;48:2209-2304.
10. Firestein G, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46:183-196.
11. Nielen MM, Horst AR van der, van Schaardenburg D, Horst-Bruin IE van der, Stadt RJ van der, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibronogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-1204.
12. Hill JA, Bell DA, Britnell W, Yue D, Wehrli B, Jevnikar AM, et al. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med* 2008;205:967-979.
13. Zhao X, Okeke NL, Sharpe O, Batliwalla FM, Lee AT, Ho PP, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R94.
14. Lee YH. Diagnostic accuracies of anti-carbamylated and anti-citrullinated fibrinogen antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Rheum Dis* 2016;23:373-380.
15. Makrygiannakis, D, Klint E AF, Lundberg IE, Löfberg R, Ulfgrén AK, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1219-1222.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **[www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login)** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.