

Acciones de la IL- 23: ¿Llave de los procesos autoinmunes?

Actions of the IL-23: Key to the autoimmune processes?

Fabiana Verónica Delgado Troche ¹

Resumen

La interleucina 23 (IL-23) es un miembro de la familia de la interleucina 12 (IL-12), producida por células dendríticas, monocitos, macrófagos, y tiene dos subunidades: p40 y p19. El incremento de nuevas evidencias de estudios en humanos y en modelos de ratones ha demostrado que la IL-23 promueve procesos de respuesta aguda. Los inhibidores selectivos de la vía de la IL-23 se encuentran actualmente entre las más novedosas drogas biológicas inmunomoduladoras. Dado el papel de IL-23 en la patogénesis de la autoinmunidad y enfermedades inflamatorias, la farmacología, una baja constante de disociación (Kd) y datos de seguridad, sugieren que el bloqueo de IL-23, mediado por anticuerpos monoclonales, es prometedor en el enfoque terapéutico y apoyo clínico adicional al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. El rol que juega la IL-23 genera una serie de efectos, en su gran mayoría contraproducentes para la manutención de un estado de equilibrio orgánico, exacerbando nuestros mecanismos de defensa con resultados autoinmunes.

Palabras clave:

IL- 23, autoinmunidad, anticuerpos monoclonales

Abstract

The interleukin 23 (IL-23) is a member of the family of the interleukin 12 (IL-12) family; it is produced by dendritic cells, monocytes and macrophages, and has two subunits: p40 and p19. A growing body of evidence from human and mouse model studies has showed us that IL-23 also promotes acute response processes. Selective inhibitors of IL-23 pathway are currently among the newest immunomodulatory biological drugs. Given the role of IL-23 in the pathogenesis of autoimmunity and inflammatory diseases, pharmacology, dissociation constant (PK) and safety data, suggests that IL-23 blockade mediated by monoclonal antibodies is promising in the therapeutic approach and additional clinical support to the development of autoimmune and inflammatory diseases. The role played by the IL-23 generates a serie of counterproductive effects for the maintenance of a state of organic equilibrium, exacerbating our defense mechanisms with self-aggravating results.

Keywords:

IL-23, autoimmunity, monoclonal antibodies

¹ Estudiante de 4 to año de medicina de la Facultad de medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Correspondencia a:

Fabiana Verónica Delgado Troche

E-Mail:

fabiana.veronica@hotmail.com

Celular: (+591) 77789579

Recibido:

23 de junio de 2018

Aceptado:

6 de marzo 2019

scientifica.umsa.bo

INTRODUCCIÓN

La interleucina 23 (IL-23) es un miembro de la familia de la interleucina 12 (IL-12), producida por células dendríticas, monocitos y macrófagos, con un rol amplio sobre mediadores; tanto de diferenciación como de proliferación de células inmunitarias; esta IL tiene dos subunidades, p40 y p19. La subunidad p40 de la IL-23 se comparte con IL-12, mientras que la subunidad p19 tiene una afinidad específica y alta por el IL-23R (receptor heterodímero de la IL-23). El receptor aparece en la superficie de linfocitos, células dendríticas, macrófagos y monocitos. La unión de IL-23 a IL-23R puede conducir a la proliferación y mantenimiento de

las células efectoras Th17. La IL-23R juega un papel en el inicio y mantenimiento de la transducción de señales de IL-23 / IL-17; alteraciones en la vía de señalización puede desregular el proceso inflamatorio.¹ Dada la alta cantidad de procesos autoinmunitarios existentes hoy en día; el interés por descubrir ciertas moléculas y vías comunes es cada vez mayor; es por ello que detallaremos la implicancia de la IL-23 en algunos de los procesos inflamatorios autoinmunes más conocidos como son: periodontitis, enterocolitis, cirrosis biliar primaria, lesión por reperfusión isquémica, melanoma metastásico, asma, síndrome

nefrótico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis; entre los más importantes; mencionando finalmente los tratamientos alternativos existentes en la actualidad, dirigidos para la regulación de esta IL 23.

DESARROLLO

Rol de la IL- 23-Autoinmunidad e inflamación

La IL-23 es importante en procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes, pero el mecanismo exacto de la producción de IL-23 no se entiende completamente. Muchas citoquinas, tales como la Interleucina 1 fracción beta (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), inducen la producción de IL-23 en miofibroblastos subepiteliales colónicos humanos. Los estudios han demostrado que en la artritis reumatoide la acción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y la IL-23, mejora la expresión en fibroblastos sinoviales a través de una estimulación mediada por la IL- 17.¹

Similar a la IL-12 e IL-27, la IL-23 es secretada por monocitos, macrófagos y células dendríticas (CD) en respuesta a bacterias, componentes de virus y hongos. La IL-23 aumenta la producción de interferón gamma (IFN- γ) por células T CD4⁺ humanas, y también es involucrado en la supervivencia, expansión y la activación de las células Th17. Los datos obtenidos en ratones indican que la IL-23 puede inhibir y activar respuestas de células natural killer (NK). Sin embargo, sus efectos sobre las células NK humanas siguen estando mal definidos. Por lo tanto, se exploró el papel de la IL-23 como efector de funciones de células NK, lo que demostró que estimulaba la secreción de IFN- γ por NKCD56, pero no células CD56 tenues (CD56dim), éstas células NK se vieron preparadas para producir la IL-18, siendo dicha producción impulsada por IFN- γ . Así las células NK que se estimularon conjuntamente con IL-23 e IL-18 potenciaron la secreción de IL-12 y la expresión de CD86 (B7.2) en CD de una manera dependiente de IFN- γ .^{1,2,3}

La línea mieloide (CD, macrófagos y plasmocitoides) una vez que activa la producción de IL-23, induce la activación de células NK y la secreción de IFN- γ , que mejora la actividad de “ayuda” de células NK impulsada por IL-18 miembro de la superfamilia de IL-1 que fomenta la maduración de CD y secreción de IL-12 regulando así la expresión del ligando Fas tanto en las células NK como en las células T y facilita la destrucción de las células diana. Por lo tanto, se aclaran las funciones estimuladoras de IL-23 en las células NK, y su posible impacto en el sistema inmunitario adaptativo mediado por Th1 y linfocitos T citotóxicos (CTL) en respuesta contra tumores y patógenos.^{1,3,4,5}

En los últimos años, se incrementaron las investigaciones sobre el papel del nucleótido IL-23R con polimorfismos de nucleótido simple (PNS) en enfermedades autoinmunes. Existen estudios de casos y controles que informaron sobre una correlación de polimorfismos IL-23R con psoriasis y artritis psoriásica resaltando los realizados por Isaura Isabelle Fonseca Gomes da Silva y colaboradores en el Hospital Oswaldo Cruz, de la universidad de Pernambuco. Brasil; 2016; y Andrew J. McDermott y colaboradores. Michigan USA; 2015 encontraron una relación entre enfermedad de Crohn e IL-23R PNS mediante experimentos en ratones. Sin embargo, los resultados que han sido informados sobre el papel de los polimorfismos IL-23R son muy inconsistentes entre estas enfermedades.^{1,3,4}

Periodontitis

Los fibroblastos del ligamento periodontal (hPDLF) han sido identificados como una importante fuente de producción de IL-23 estimulados por IL-

17. Las funciones de IL-17 e IL-23 en enfermedades orales humanas han sido investigadas y los informes iniciales indicaron que las citoquinas están elevadas en pulpitis y lesiones periapicales. Sin embargo, el mecanismo de producción de IL-23 no ha sido evaluado en pulpitis y enfermedad periapical, y la interacción entre IL-17 e IL-23 no se entiende bien en los procesos patogénicos de pulpa y lesiones periapicales.^{3,6}

Los fibroblastos de pulpa dental humana expresaron IL-17R y respondieron a IL-17 para producir IL-23 a través de la activación de las vías de señalización: factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y *mitogen-activated protein kinases* (MAPK). Los hallazgos proporcionan información sobre los mecanismos celulares de la participación de IL-17 en la activación de hPDLFs en tejido de pulpa dental inflamado.^{3,7}

Enterocolitis autoinmune e infecciosa (EAI)

La IL-12 comparte la subunidad p40, IL-12R y componentes de las vías de transducción de señalización con la IL-23. Existe una fuerte evidencia de que la IL-23, en lugar de la IL-12, es importante en el desarrollo de la colitis. La asociación de la variante de codificación IL-23R Arg381Gln con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la regulación positiva de IL-23 p19 en biopsias de colon de pacientes con enfermedad de Crohn subrayan la importancia de IL-23 en la inflamación intestinal. Los mecanismos efectores de IL-23 incluyen la regulación positiva de las metaloproteinasas de la matriz, una gran familia de endopeptidasas que median en la homeostasis de la matriz extracelular (MMPs) las cuales se vieron significativamente reguladas en modelos experimentales de colitis y en tejidos de colon de pacientes con EII. Los estudios en modelos de ratón de enfermedades autoinmunes tienen asociado el papel patogénico de IL-23 con la acumulación de células T CD4⁺ que secretan IL-17, denominadas células Th17. Por otra parte, se informó un aumento de la expresión de IL-17 en la mucosa intestinal de pacientes con EII.^{3,5}

Un creciente cuerpo de evidencia de estudios humanos y en modelos de ratones han demostrado que la IL-23 también promueve procesos de respuesta aguda como inflamación intestinal crónica a través de la inducción de una plétora de mediadores proinflamatorios. Se estudió el papel de la IL-23 usando un modelo de ratón bien establecido de intestino delgado, la infección perioral con *Toxoplasma gondii* induce un sistema inmune hiperinflamatorio tipo Th1 respuesta caracterizada por la sobreproducción de la IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF y óxido nítrico (NO) que conducen a la inmunopatología del intestino delgado con necrosis masiva (panileitis). Aunque la IL-23 ha demostrado inducir y/o mantener la inflamación de la mucosa y respuestas a través de la inducción de células Th17, se mostró que la IL-23 causó la inmunopatología del intestino delgado a través de la regulación positiva de MMP-2 y sorprendentemente, a través de la inducción de la IL-22 pero en una forma independiente de IL-17.^{2,4,8}

En conclusión, la IL-22 miembro de la familia IL-10 al expresarse principalmente en células del epitelio intestinal y respiratorio, queratinocitos y hepatocitos, inducida por la IL-23 pero no la IL-17, es un mediador clave de la inmunopatología en el intestino delgado ya que actúa para fortalecer las funciones de barrera epitelial y está involucrada tanto en la homeostasis tisular como en la reparación tisular y cicatrización de la herida, sin embargo, la producción excesiva, prolongada e incontrolada de IL-22 puede causar patología, como la EII; así la IL-23 también indujo la regulación local de MMP-2 que era una molécula efectora corriente, crucial para el desarrollo de la inflamación del intestino delgado que podría ser eficazmente inhibida por el bloqueo químico de gelatinasas.^{1,8,9}

En conjunto, los datos actuales muestran que los niveles de la IL-10e

inunoglobulina A (IgA) y la frecuencia de CD4, CD25, Foxp3 e IL-10 expresados por los linfocitos T reguladores (Tregs) en el intestino son significativamente más bajas en la mucosa del colon. Los niveles de la IL-23 son marcadamente más altos en la mucosa del colon, que se correlaciona positivamente con los componentes inflamatorios (PMN, células mononucleares y niveles de MPO). La IL-23 puede inhibir la transcripción de genes de IL-10 en las células inmunes aisladas de la mucosa del colon. Concluyendo que la sobreexpresión de IL-23 en la mucosa intestinal debilita la barrera de defensa, la IgA, en el intestino y perturba el sistema inmunitario como maquinaria reguladora (IL-10 y Tregs).¹⁰

Además, en un estudio reciente no se encontró reducción en la gravedad del colon y la histopatología durante la colitis por *Clostridium difficile* después de tratamiento anti-Gr-1; el antígeno del receptor-1 de granulocitos (Gr-1) se expresa en monocitos, neutrófilos, subconjuntos de macrófagos, células plasmocitoides dendríticas y células T. Los monocitos en la médula ósea expresan transitoriamente Gr-1 durante el desarrollo y el nivel de expresión está fuertemente correlacionado con la diferenciación y maduración de los granulocitos. En la periferia, Gr-1 se encuentra predominantemente en los neutrófilos y es un marcador útil para estas células.

En conjunto, estos estudios sugieren que la señalización de la IL-23 en última instancia puede desempeñar un doble papel durante colitis por *C. difficile* al promover el reclutamiento de neutrófilos, así como otras respuestas innatas que contribuyen a la morbilidad y a la histopatología intestinal durante la infección.^{2, 3, 10}

Cirrosis biliar primaria (CBP)

La CBP es caracterizada por fallas de la inmunidad celular y humoral, presentando linfocitos T con funcionamiento modificado, con aumento de gammaglobulinas, la presencia de IgM, y anticuerpos antitulares circulantes. Presentando de forma característica los anticuerpos antimitocondriales (AMA), que se presentan en casi todos los pacientes, y también con los anticuerpos. La expresión de IFN- γ observada en la luz del conducto biliar degenerado, no solo puede atribuirse a la señalización IL-12/Th1, sino también a la expresión de IL-23/Th17. Este papel patogénico de los hepatocitos, nunca se ha tratado antes. Deberíamos notar que los datos actuales son en gran parte descriptivos y no proporcionan una prueba mecanicista sobre el papel de IL-12/Th1 e IL-23/Th17 en CBP humana, el desequilibrio hacia Th17 en CBP avanzada podría servir como un objetivo potencial de la inmunoterapia para pacientes con CBP en etapa tardía. Sin embargo, para lograr el éxito en efectos terapéuticos, el bloqueo de IL-12/Th1 e IL-23, la señalización de Th17 debería considerarse.^{6, 11, 12}

La lesión por reperfusión isquémica (RI)

Es un problema importante en el trasplante cardíaco, ya que los procesos inflamatorios juegan un papel importante en la RI del miocardio. La Necrostatina-1 (Nec-1) es una molécula pequeña capaz de inhibir la actividad de la quinasa RIP1 y atenúa la lesión tisular mediada por la inflamación. Se realizó un estudio en corazones de ratones C57Bl/6 donde se enjuagaron y almacenaron en una solución Bretschneider fría durante 8 horas y luego se trasplantaron en receptores, mejorando con la inducción de Nec-1 los procesos de necrosis e infiltración de neutrófilos y macrófagos, mostrando avances favorables posterior en el rendimiento hemodinámico. Así el tratamiento con Nec-1 atenuó la generación de ROS y aumentó la producción de NOS2 y expresión de COX-2. La administración de Nec 1 redujo la expresión de Hmgb1,

IL-23, e IL-17A. Además, la expresión disminuida de Th1 inducida por Nec-1 fue evidenciada con los efectos de la administración exógena de Hmgb1, produciéndose la abolición de la producción reducida de IL-17A e IL-23. Esta Nec-1 inhibidora de necrosoma I, con una estructura definida como el 5-(Indol-3-ilmetil)-(2-tio-3-metil)hidantoína o Metiltiohidantoína-triptofano bloquea la necroptosis una vía no-apoptótica necrótica de la muerte celular mediada por los receptores de muerte-dominio (DRS) que ofrece neuroprotección, inhibidor competitivo de ATP de la quinasa RIP1 sin actividad sobre la quinasa RIP2.^{7, 13}

Así se evidenció que Nec-1 jugó un papel protector en la IR del cardiomiocito y se asoció con la ruta inhibida de Hmgb1-IL-23/IL-17. Aunque se necesitan más investigaciones para aclarar los mecanismos moleculares y celulares en la inmunorregulación, la Nec-1 puede ser explotada como un nuevo agente terapéutico para atenuar la IR en el trasplante cardíaco.^{7, 14, 15}

Astroцитos y melanoma metastásico

Los factores solubles derivados de astroцитos mejoran la migración y la invasividad de células de melanoma, y regulan el alza de la secreción de MMP2 en metástasis cerebrales humanas por células de melanoma (HBMM). Además, las interacciones entre los astroцитos y las células de melanoma son recíprocas: las células de melanoma que metastatizan el cerebro inducen una regulación positiva en la expresión de genes pro-inflamatorios en astroцитos, incluyendo la IL-23, una citoquina proinflamatoria heterodimérica. La IL-23 fue altamente expresada en los astroцитos asociados a metástasis in vivo. In vitro, la IL-23 fue suficiente para mejorar la invasión de células de melanoma, el uso de anticuerpos anti-IL-23 neutralizaría a la IL23 reduciendo la invasión por células cancerígenas productoras de melanomas hacia el Cerebro.^{8, 16}

Macrófagos y mesénquima

Hallazgos novedosos indican que tanto células mesenquimatosas endotelio-vasculares (MSC-EVs) como el co-cultivo de otras células mesenquimatosas (MSC), mejoran el fenotipo antiinflamatorio de células mesenquimales regulatorias (Mregs) por regulación negativa debida a la producción de IL-23 e IL-22. Identificaron varias Mregs y marcadores de rutas de humanos Mreg-, MSC-, y MSC- EVs condicionados en medios de comunicación intercelular. Los resultados manifiestan que los MSC-EV pueden actuar como mediadores; también se descubrió cambios en los niveles de citocinas a través de la inducción de PGE2, y de esta manera se promovió la resolución de la inflamación.¹⁷

La respuesta inflamatoria a la lesión crónica afecta la regeneración tisular y se ha convertido en un factor importante que influye en el pronóstico de los pacientes. En tratamientos previos con células madre, se reveló que las células madre no solo tienen la capacidad de diferenciación directa o regeneración en el daño crónico del tejido, sino que también tienen un efecto regulador sobre el microambiente inmunitario.

La interacción entre las MSC y las células inmunes es compleja. Las MSC pueden regular las células inmunitarias a través del contacto y la secreción de las células y pueden actuar directamente sobre las células inmunitarias para inhibir su actividad. Las células que expresan propiedades inmunosupresoras en la superficie celular, como el ligando programado de muerte 1 (PM-L1) y el ligando Fas (Fas-L), se unen a los receptores en la superficie de las células inmunitarias, generando la pérdida de función de las células inmunitarias.

La evidencia ha sugerido que las MSC se unen a las células inmunitarias

activadas, lo que puede mantenerlas muy cerca y, por lo tanto, aumentar los efectos inmunosupresores. Además de su acción directa sobre las células inmunitarias, las MSC también pueden inhibir las células inmunitarias secretando citoquinas, incluyendo el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y la prostaglandina E2 (PGE2), así como otros factores antiinflamatorios. Por ejemplo: las MSC secretan TGF- β y otros factores, que pueden promover la inducción de células T reguladoras (Tregs) y macrófagos, y de esta manera transmitir sus efectos inmunosupresores a otras células para activar diferentes mecanismos inmunosupresores.

Las MSC expresan el gen/proteína 6 estimulados con TNF- α (TSG-6) que media la regulación de la inflamación inmune. Antagoniza la unión de CXCL8 a la heparina al interactuar con el sitio de unión a GAG de CXCL8, inhibiendo así la quimiotaxis de neutrófilos mediada por CXCL8. Entre ellos, TSG-6 puede inhibir la extravasación de leucocitos (principalmente neutrófilos y macrófagos) en el sitio de la inflamación.^{17,18}

En este estudio se demostró que las MSC humanas y los MSC-EV son capaces de inducir cambios pro resolventes en Mregs humanos maduros. Tanto los MSC como los MSC-EV disminuyen la producción proinflamatoria de IL-23 e IL-22 mientras aumenta la inmunosupresión. Otros hallazgos sugieren que MSCs y las MSC-EV pueden potenciar el fenotipo pro resolvente de Mregs y apoya la lógica de seguir estudiando los mecanismos subyacentes. El cebado de Mregs con MSC o MSC-EV es un posible enfoque novedoso para promover la eficacia de Mreg en terapias.^{10, 17, 18,19}

Asma

En el Asma IL-23 y los LT H17 se relacionan. De hecho, la IL-23 puede ser un complemento Th17-asociado, citoquina involucrada en el empeoramiento de fenómenos inflamatorios. Una posible explicación podría ser que la IL-23 podría modular la inflamación alérgica influenciando la diferenciación de Th2. Por lo tanto, también la medición de la IL-23 podría ser interesante en la gestión de pacientes con asma, principalmente evaluando sus niveles séricos. El desarrollo de las células Th17 está dirigido por múltiples citoquinas, incluidas IL-1 β , IL-6, TGF β , IL-21 e IL-23 que conducen a la activación de los factores de transcripción STAT3 e IRF4 y la subsiguiente expresión de receptor retinoico de ácido relacionado con el receptor huérfano γ t (ROR γ t). Estas citoquinas son producidas por células T activadas y células presentadoras de antígeno estimuladas a través de receptores de reconocimiento de patógenos (es decir: Dectin-1/2, TLR 2, 4, Mincle) en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos (β -glucanos, lipoproteínas, peptidoglicano, quimiocinas) que se encuentran dentro de las paredes celulares de hongos y bacterias. Además, los factores de transcripción SMAD-3 y ATF-2 son necesarios para la expresión de IL-23 p19, lo que promueve la diferenciación de Th17.²⁰

En este sentido, se informó que los niveles séricos de IL-23 fueron significativamente mayores en niños con asma no controlado, que en pacientes sanos y asmáticos controlados. Este hallazgo sugiere que el valor en suero de IL-23 podría actuar como un marcador adecuado de la función bronquial y deterioro en niños con asma alérgica.¹⁰ Debido a la asociación de los niveles de IL-23 y el asma neutrofilica, especialmente en adultos, la expresión génica más alta en el asma más grave de IL-23 puede ser útil en condiciones como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (AERD) que no tiene etiología exacta e incluso como marcador en la desensibilización a la aspirina. Los factores genéticos son importantes en la fenotipificación del asma. Un estudio demuestra que hubo un aumento significativo en la expresión génica y un título más

alto de IL-23 en suero en pacientes con asma persistente en comparación con niños sanos, pero no hubo diferencia significativa por la gravedad del asma entre los pacientes asmáticos, mostrando una relación significativa entre los niveles séricos de IL-23 y su expresión génica del asma persistente en niños menores de cinco años.²¹

En conclusión, la vía Th17 puede ser relevante en asma severa persistente y la IL-23 en suero podría considerarse un biomarcador sustituto adjunto en la evaluación del asma en cuanto a su gravedad y obstrucción del flujo de aire.^{21,22}

Uveítis

En la uveítis, se mostró una asociación de un SNP IL-23R con uveítis anterior (AAU) cuando se comparan todos los pacientes controles. Esta asociación fue, sin embargo nula, al comparar AAU en pacientes que sufren espondilitis anquilosante con controles saludables. Además, estudios describen irrelevancia de la asociación entre polimorfismos IL-23R y uveítis no anterior (Kun-Ju et al. 2012; Safrany et al. 2013).²³⁻²⁴ En la literatura referido a este tema se presentan conflictos entre los resultados relativos a IL-23R SNP en uveítis, se investigó el impacto de 11 IL-23R SNP en pacientes que sufren de HLA-B27 AAU, así como en pacientes con uveítis idiopática intermedia. Pacientes con uveítis idiopática intermedia fueron incluidos, ya que previamente se ha descubierto que algunos genes y variantes son funcionales y compartidas a través de diversas enfermedades autoinmunes.²³

En este estudio, no se estableció una correlación entre el IL-23R SNPs debido a limitaciones en su metodología, sin embargo no se descarta su función regulatoria en los defectos HLAB27- ASU asociada a uveítis idiopática intermedia.²⁴

Síndrome nefrótico

La IL-23 activa CD y células T en etapa temprana, mecanismos que amplifican la población celular Th17 y conducen a la lesión renal a través de la secreción de IL-21. En un informe se describe un aumento de células T y CD en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico primario (SNP) con enfermedad activa y proporciona evidencia in vitro de que la IL-23 agrava la lesión renal, al promover la expansión de células T, CD y células Th17 (Wang L, Li Q, Wang L et al.). Estos hallazgos sugieren que el anticuerpo (mAb) anti-IL-21 puede representar una nueva opción de tratamiento para el SNP.²⁵⁻²⁶

Artritis reumatoide (AR)

La creciente evidencia sugiere que la vía de IL-23 puede actuar como un punto de control durante el desarrollo de la artritis reumatoide, donde puede cambiar el equilibrio de la inflamación subclínica a favor de la autoinmunidad (**Figura 1**). Por otro lado, en AR establecida el papel de esta vía puede ser limitada según lo indicado por estudios clínicos y experimentales que informan la falta de eficacia del tratamiento anti-IL-23 durante la fase efectora de la enfermedad. Sin embargo, pocos estudios experimentales han sugerido que esta vía está involucrada en la reactivación de células T de memoria que pueden conducir a recaídas de enfermedades. Esto puede ofrecer nuevas posibilidades de utilizar biológicos anti-IL-23 para suprimir o incluso prevenir recaídas en estos pacientes.

La artritis crónica provoca daño en las articulaciones debido a una mayor activación de células de resorción ósea. Varios estudios (Alves, C. H., Farrell, E., Vis, M., Colin, E. M. and Lubberts, E., Animal Models

of Bone Loss in Inflammatory Arthritis: from Cytokines in the Bench to Novel Treatments for Bone Loss in the Bedside-a Comprehensivehan; Schett, G., Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. Arthritis Res. Ther. 2007. 9: 203.) han demostrado que la IL-23 actúa sobre los osteoclastos para la resorción ósea y la formación de hueso por osteoblastos al dirigirse directamente a los precursores de estas células o a través de la inducción de citoquinas con niveles bajos tales como IL-17A e IL-22. Así la IL-23 puede ejercer efectos pro-osteoclastogénicos a través de IL-17A, mientras que puede desempeñar un papel en la formación de hueso induciendo IL-22.

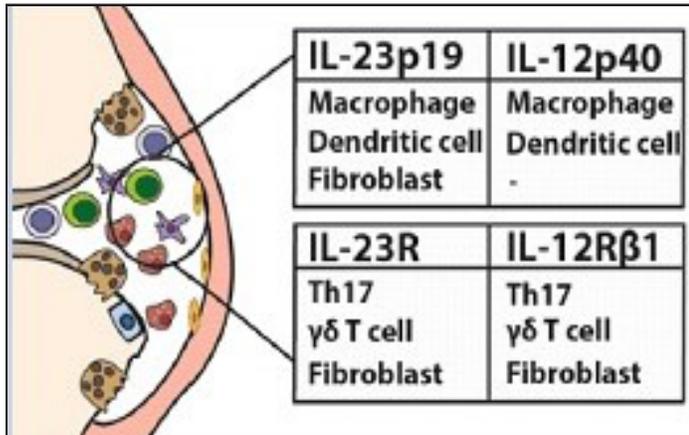


Figura 1. Descripción general de las células inmunes informadas en la AR o Articulaciones PsA que expresan subunidades IL-23 o IL-23R. Ambas subunidades de IL-23 (p19 y p40) son expresados por macrófagos y células dendríticas, mientras los fibroblastos expresan solo la subunidad p19 de IL-23. Expresión de ambos las subunidades para IL-23R se encuentran hasta ahora en células sinoviales Th17, células T γδ, y fibroblastos. **Fuente:** Razawy, W., van Driel, M., & Lubberts, E. (2018). The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *European Journal of Immunology*, 48(2), 220–229. <https://doi.org/10.1002/eji.201646787>.

El papel de IL-23 en la remodelación ósea fisiológica junto con su mecanismo subyacente aún no se ha dilucidado por completo (Figura 2).²⁶⁻²⁷

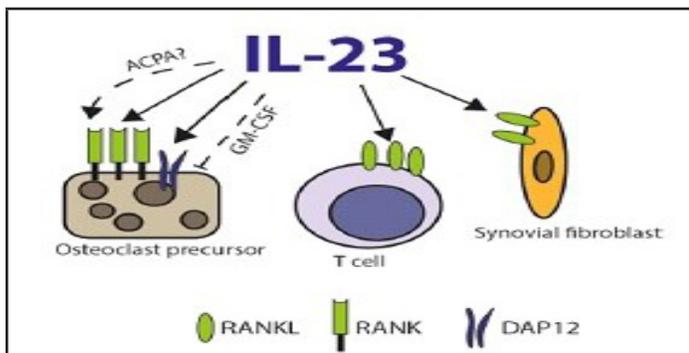


Figura 2: Descripción esquemática del papel de IL-23 en la formación de osteoclastos. IL-23 puede estimular la osteoclastogénesis de varias maneras: (i) aumentar de la expresión de RANK en células precursoras de osteoclastos; (ii) aumento de RANKL expresión en células T colaboradoras o fibroblastos; (iii) activación de DAP12 ITAMs. IL-23 también puede inducir ACPA patógenos que pueden estimular osteoclastogénesis. La IL-23 inhibe indirectamente los osteoclastos a través de GM-CSF. Las flechas apuntadas indican acciones estimulantes de IL-23 y las flechas romas muestran efectos supresivos. Las líneas discontinuas indican efectos indirectos de IL-23. **(Fuente:** Razawy, W., van Driel, M., & Lubberts, E. (2018). The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *European Journal of Immunology*, 48(2), 220–229. <https://doi.org/10.1002/eji.201646787>).

Espondilitis anquilosante (EA)

Los factores genéticos han demostrado ser determinantes vitales de susceptibilidad y curiosamente, un número significativo de estos pacientes tienen varias (coexistentes) enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). La EA tiene la mayor heredabilidad de las IMID. Además, metaanálisis recientes de los estudios de asociación del genoma completo Genome-wide association study (GWAS) han demostrado que la EA comparte múltiples asociaciones genéticas con (enfermedad inflamatoria intestinal) EII y psoriasis. La posesión de la clase I del antígeno leucocitario humano HLA-B27 confiere aproximadamente 30% del riesgo genético total para EA, con polimorfismos de aminopeptidasa del retículo endoplasmático 1 (ERAP1) (una enzima que recorta los péptidos para la presentación del antígeno). El IL-23R y otro tipo de Th17/23, son genes de vía siendo este último el más común. Múltiples polimorfismos genéticos dentro de la vía Th17/23, se han encontrado en común entre EA, EII y psoriasis, lo que sugiere un papel patogénico común. En el 2010, la investigación ha demostrado que factores, como microbiomas, infecciones, drogas y exposición a toxinas; también juegan un papel importante en la patogénesis de la EA.²⁸

Psoriasis

La psoriasis es un trastorno cutáneo inmune crónico que se estima que afecta a 7.5 millones de adultos en los Estados Unidos. La IL-12 e IL-23 son citoquinas inflamatorias clave implicadas en la patogénesis de la psoriasis (Figura 3).

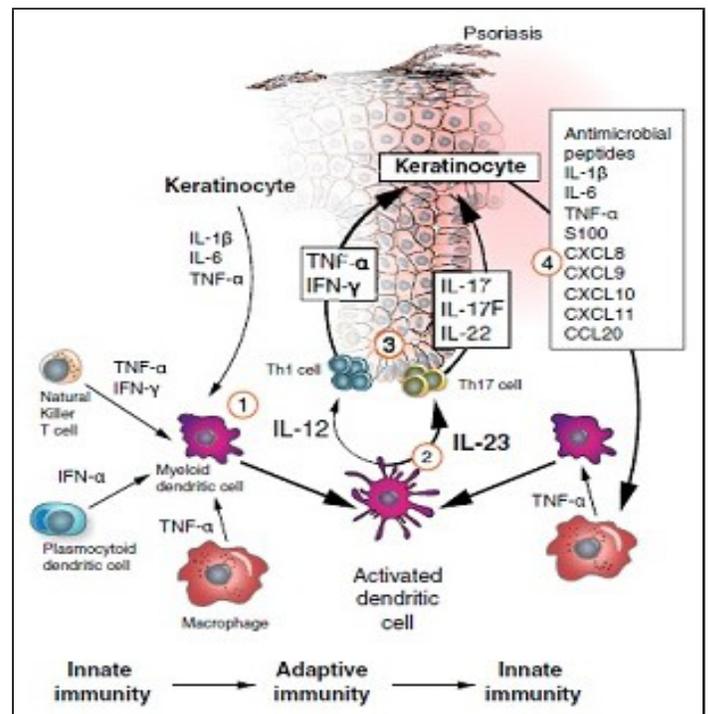
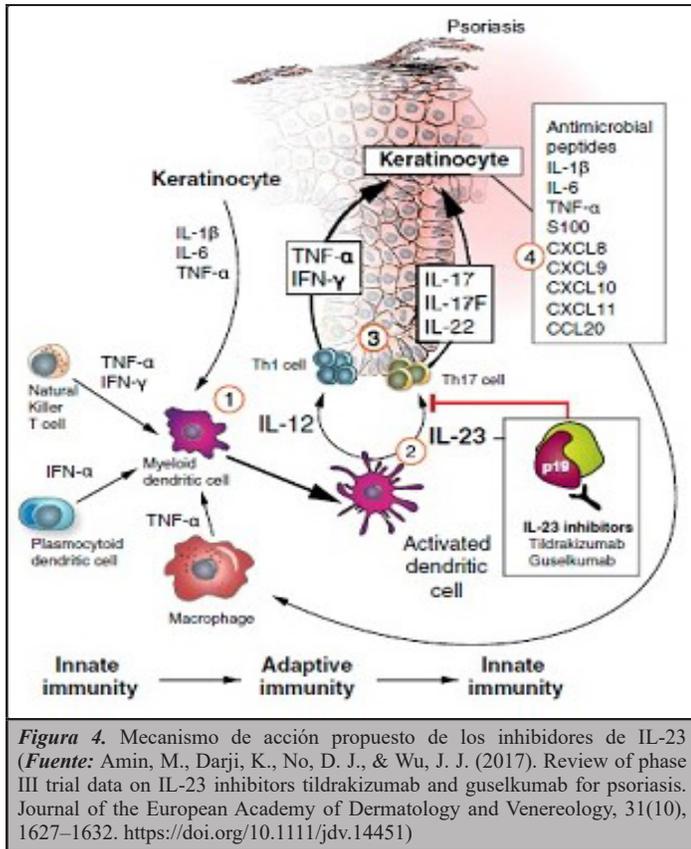


Figura 3. Fisiopatología de la inflamación sistémica y crónica en psoriasis y posibles objetivos para el tratamiento de la psoriasis **(Fuente:** Amin, M., Darji, K., No, D. J., & Wu, J. J. (2017). Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), 1627–1632. <https://doi.org/10.1111/jdv.14451>).

La IL-23 comparte la misma subunidad p40 como la IL-12 pero tiene una subunidad p19 única. A pesar de la subunidad común, la evidencia

sugiere que la IL-23 puede jugar un papel más importante que la IL-12 en la patogenia de la psoriasis (Figura 4). Por lo tanto, el desarrollo de terapias: los agentes dirigidos contra la IL-23 pueden ser similares o más beneficiosos que los agentes disponibles comercialmente que inhiben ambos IL-12 e IL-23, como ustekinumab.²⁹

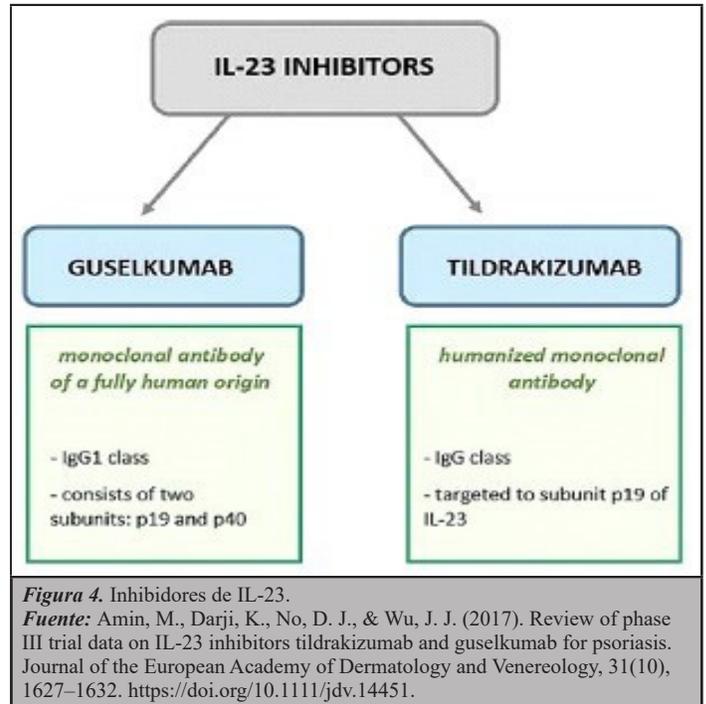


El papel de las terapias biológicas actuales en la psoriasis se basan en el papel patógeno de regulación al alza de mecanismos relacionados con el sistema inmunológico que resultan en la activación de CD mieloides, que liberan IL-17, IL-23 y otras citoquinas para activar las células T, incluidas las células Th17 junto con otras células inmunes, que producen IL-17. Esta cascada proinflamatoria produce proliferación de queratinocitos, angiogénesis y migración de las células inmunes hacia las lesiones psoriásicas. Por lo tanto, las nuevas clases de productos biológicos se dirigen a IL-12, IL-23 y IL-17 para romper esta cascada inflamatoria.^{30,31}

Inhibidores de la interleuquina 23 (IL-23)

Los inhibidores selectivos de la vía de la IL-23 se encuentran actualmente entre las más novedosas drogas biológicas inmunomoduladoras. Dos drogas de este grupo, con diferentes estructuras químicas, se encuentran ahora en la fase III de ensayos clínicos. Las dos drogas son tildrakizumab y guselkumab. El primero es un anticuerpo monoclonal humanizado y el segundo es un anticuerpo monoclonal completamente humano.

El objetivo de la acción de ambas drogas es la neutralización de la IL-23 al dirigirse a la subunidad p19 única para esa citoquina. Investigaciones sugieren que estos medicamentos biológicos se dirigen específicamente a la citoquina y son eficientes y seguros en el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave (Figura 5).



Guselkumab

Es un anticuerpo monoclonal de origen humano, pertenece a clase IgG1 y cuyo objetivo es la IL-23. Esta citoquina consta de dos subunidades: p19 y p40. Desempeña un papel clave en la cascada inflamatoria que conduce a los signos y síntomas clínicos de enfermedades autoinmunes como la psoriasis. Cabe resaltar que exámenes genéticos de los especímenes tomados de muestras de lesiones psoriásicas muestran niveles elevados de ARNm correspondientes a ambas subunidades de la IL-23 (p19 y p40) a diferencia de la piel sana. La activación de CD11c1, receptores en las células dendríticas de la piel, estimula la producción de IL-23, que induce la diferenciación de linfocitos T en linfocitos Th17 específicos. Citoquinas proinflamatorias como, IL-17A, IL-17F e IL-22, luego se liberan de los linfocitos Th17. Estas citoquinas afectan a los queratinocitos, promoviendo la paraqueratosis. Las investigaciones muestran que esa expresión de IL-23 aumenta en enfermedades autoinmunes y en aquellas que presentan un estado inflamatorio persistente, lo que confirma la teoría de que la IL-23 tiene una importancia clave en la fisiopatología de la psoriasis.³²

Tildrakizumab

Otro inhibidor selectivo de la vía de IL-23. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que también pertenece a la clase IgG, se dirige y se une a la subunidad p19 de IL-23 sin involucrar IL-12 (tanto el heterodímero: IL-12/IL-23 p40 e IL-12 p35 así como el homodímero: IL-12/23 p40). La fase I de los ensayos clínicos demostraron que tildrakizumab administrado por vía intravenosa conduce a una mejora clínicamente significativa en pacientes con psoriasis vulgaris, de manera similar al guselkumab previamente discutido, lo que indicaría una similar respuesta posible para otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Un análisis inmunohistológico detallado mostró que el marcador de proliferación (Ki67) y la expresión de epitelio inadecuado (antígenos de queratina 16) son normalizados después del tratamiento con tildrakizumab. Este mecanismo se correlaciona significativamente con una disminución en la

actividad mitótica de la epidermis y de la infiltración inflamatoria en lesiones psoriásicas.

En un ensayo de fase I publicado en *Nature*, los investigadores establecieron un esquema de dosificación óptima del fármaco: 10 mg/kg de peso corporal, administrado por vía intravenosa una vez al mes.³²

Los anticuerpos monoclonales específicos de IL-23 han producido datos prometedores con respecto a la seguridad y eficacia en la gestión de la psoriasis en placas crónicas. Los resultados de la fase III de los ensayos clínicos indican que estas terapias pueden ser similares o superiores en eficacia a los agentes biológicos actuales disponibles. Los resultados de los estudios de extensión de etiqueta abierta verificarán aún más los perfiles de seguridad y eficacia a largo plazo de estos agentes terapéuticos también para otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias.³³

Los inhibidores para tratar la psoriasis han dado resultados prometedores, con estos nuevos productos biológicos: Risankizumab, ixekizumab y brodalumab, demostrando una eficacia superior en los ensayos comparados a ustekinumab. El tildrakizumab ha mostrado una baja recidiva de la enfermedad después del cese del fármaco; Ixekizumab y brodalumab han mostrado altas tasas de eliminación total de la enfermedad.

Nuevas opciones en terapia biológica ofrecerán a los pacientes y los médicos mayores opciones en el tratamiento.^{30,31}

AMG 139

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que apunta IL-23, se ha desarrollado como un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades autoinmunes/inflamatorias. AMG 139 se encuentra actualmente en un ensayo clínico de fase II en pacientes con enfermedad de Crohn y recientemente completó un ensayo clínico de fase I en pacientes con psoriasis. Como parte del desarrollo preclínico de AMG 139, ensayos *in vitro* y estudios *in vivo* se llevaron a cabo en monos *cynomolgus* para determinar la farmacología, PK y la seguridad de este anticuerpo monoclonal humano.^{32,33}

Dado el papel de IL-23 en la patogénesis de la autoinmunidad/enfermedades inflamatorias, la farmacología, PK y datos de seguridad sugieren que el bloqueo de IL-23 mediado por AMG 139 es prometedor en el enfoque terapéutico y apoyo clínico adicional al desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.³³

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El rol que juega la IL-23 tanto en los mecanismos inflamatorios como autoinmunes es crucial debido a su correlación con otras células del sistema inmune, mediante una serie de mecanismos de comunicación intercelular, generan una serie de efectos en su gran mayoría contraproducentes para la manutención de un estado de equilibrio orgánico, exacerbando nuestros mecanismos de defensa con resultados autoagresores. La diferenciación de las células T vírgenes en células Th17 es un proceso altamente complejo y no se comprende por completo.

El desarrollo de las células Th17 está dirigido por múltiples citoquinas, incluyendo a la IL-23, implicando respuestas inmunes innatas con la expresión de receptores del tipo Toll (4,2,7/8 principalmente) e incluso adquiridas siendo correlacionado con exacerbaciones asmáticas y asma severa persistente, ya que la IL-23 impulsa el desarrollo de células T productoras de IL-17 autorreactivas y promueve la inflamación crónica

dominada por IL-17, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral, así como los neutrófilos y los monocitos.²² Es poco probable que la IL-23 y sus efectos posteriores evolucionaran solo para causar autoinmunidad, pero su beneficio real para el huésped y la relación de linaje entre las células productoras de IL-17 y las células T helper 1 siguen sin estar claras. Al comparar la función fisiopatológica de la IL-12 y la IL-23 en el contexto de la defensa del huésped y la inflamación autoinmune, estamos empezando a comprender la nueva vía inmune de la IL-23-IL-17. Además, las células inmunes innatas, incluidos los neutrófilos, los monocitos, las células NK y las células similares a las del inductor de tejido linfóide (LTi), pueden producir IL-17 (inductor de TH 17). Finalmente, se ha demostrado que la IL-17 es producida por las células de Paneth intestinal 1, mientras que se ha demostrado que las células epiteliales colónicas expresan el ARNm de IL-17, lo que sugiere que una variedad de tipos de células pueden jugar un papel en la defensa innata.²⁰

La basta serie de estudios realizados para dilucidar aún más a profundidad el rol de esta citoquina, así como aquellos que nos ofrecen la regulación de su expresión como un tratamiento alternativo para distintas enfermedades; nos ayudan a comprender la génesis de un gran número de patologías, que si bien presentan un cuadro clínico para nada similar; se hallan sumamente relacionados a nivel geno-molecular, con lo que, en un futuro podrían desarrollarse terapias preventivas que regulen la expresión de estos componentes, produciendo de esta manera la erradicación de un incontable número de enfermedades con la finalidad de alcanzar una gran mejora de la salud y calidad de vida de las personas a nivel mundial.

AGRADECIMIENTOS

A la Revista SCientífica, por su colaboración para la revisión del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ziblat A, Nuñez SY, Raffo Iraolagoitia XL, Spallanzani RG, Torres NI, et al. Interleukin (IL)-23 stimulates IFN- γ secretion by CD56bright natural killer cells and enhances IL-18-driven dendritic cells activation. *Front Immunol*. 2018;8:1959.
- Guia S, Tessmer M, Jouanguy E. A role for interleukin-12 / 23 in the maturation of human natural killer and CD56 (+) T cells *in vivo*. A role for interleukin-12 / 23 in the maturation of human natural killer and CD56 + T cells *in vivo*. 2008;56(June 2014).
- Wei L, Liu M, Xiong H, Peng B. Up-regulation of IL-23 expression in human dental pulp fibroblasts by IL-17 via activation of the NF- κ B and MAPK pathways. *Int Endod J*. 2018;51(6): 622–631.
- Colonna M. Review Interleukin-22-Producing Natural Killer Cells and Lymphoid Tissue Inducer-like Cells in Mucosal Immunity. *Immunity* [Internet]. 2009;31(1):15–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.008>
- Shereck EB, Ven C Van De, Cairo MS. Neonatal Leukocyte Physiology and Disorders. 2005;5637:5637. Muñoz M, Heimesaat MM, Danker K, Struck D, Lohmann U, Plickert R, et al. Interleukin (IL)-23 mediates *Toxoplasma gondii*-induced immunopathology in the gut via matrix metalloproteinase-2 and IL-22 but independent of IL-17. *J Exp Med*. 2009; 206(13): 3047–3059.
- Hernández A. Efectos de la estimulación de fibroblastos de ligamento periodontal humano con IL-6 sobre la síntesis de proteína C reactiva (PCR) y citoquinas proinflamatorias [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Odontología; 2015 [citado: 2019, marzo]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/148881>
- Acosta Gómez, Adriana. El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto. *Universitas Odontológica*, vol. 25, núm. 57, junio-diciembre, 2006, pp. 26-33
- Liu Z, Feng BS, Yang SB, Chen X, Su J, Yang PC. Interleukin (IL)-23 suppresses IL-10 in inflammatory bowel disease. *J Biol Chem*. 2012; 287(5), 3591–3597.

- ⁹Rutz S. IL-22, not simply a Th17 cytokine. *Immunological Reviews*. 2013;252:116-32.
- ¹⁰McDermott AJ, Falkowski NR, McDonald RA, Pandit CR, Young VB, Huffnagle GB. Interleukin-23 (IL-23), independent of IL-17 and IL-22, drives neutrophil recruitment and innate inflammation during *Clostridium difficile* colitis in mice. *Immunology*. 2016; 147(1): 114–124.
- ¹¹Digestives M, Cl H. Anticuerpos antimitocondriales. ¿Valor patológico o diagnóstico? :28–31.
- ¹²Yang CY, Ma X, Tsuneyama K, Huang S, Takahashi T, Chalasani N P, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: Implications for therapy. *Hepatology*. 2014; 59(5): 1944–1953.
- ¹³Wang L, Li Q, Wang L et al. The Role of Th17/IL-17 in the Pathogenesis of Primary Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:332-345 DOI: 10.1159/000350161
- ¹⁴Zhang A, Mao X, Li L, Tong Y, Huang Y, Lan Y, et al. Necrostatin-1 inhibits Hmgbl-IL-23/IL-17 pathway and attenuates cardiac ischemia reperfusion injury. *Transpl Int*. 2014; 27(10): 1077–1085.
- ¹⁵Takahashi N, Duprez L, Grootjans S, Cauwels A, Nerinckx W, DuHadaway JB, Goossens V, Roelandt R, Van Hauwermeiren F, Libert C, Declercq W, Callewaert N, Prendergast GC, Degterev A, Yuan J, Vandenaabeele P. Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *ell Death Dis*. 2012 Nov 29;3:e437. doi: 10.1038/cddis.2012.176.
- ¹⁶Klein A, Schwartz H, Sagi-Assif O, Meshel T, Izraely S, Ben Menachem S, et al. Astrocytes facilitate melanoma brain metastasis via secretion of IL-23. *J Pathol*. 2015; 236(1): 116–127.
- ¹⁷Haojiang Li, Shi Shen, Haitao Fu, et al., “Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Engineering,” *Stem Cells International*, vol. 2019, Article ID 9671206, 18 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9671206>.
- ¹⁸Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJ, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010;116:e74–80.
- ¹⁹Hyvärinen K, Holopainen M, Skirdenko V, Ruhanen H, Lehenkari P, Korhonen M, et al. Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles enhance the anti-inflammatory phenotype of regulatory macrophages by downregulating the production of interleukin (IL)-23 and IL-22. *Front Immunol*. 2018;9:771
- ²⁰Leung Donald Y. M., and Ledford Dennis K. TH17 deficiency in human disease. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. volume 129, number 6 2012. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.034
- ²¹Alyasin SI, Amin R, Fazel A, Karimi MH, Nabavizadeh SH, Esmaeilzadeh H, Babaei M. IL-23 Gene and Protein Expression in Childhood Asthma. *Iran J Immunol*. 2017 Mar;14(1):73-80. doi: 10.1141/141A7. asthma?. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(9): 1416–1417.
- ²²Ciprandi G, Cuppari C, Salpietro C. Serum IL-23: A surrogate biomarker for asthma?. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(9): 1416–1417.
- ²³Sarny S, Lindner E, El-Shabrawi Y. IL-23 gene in intermediate and HLA-B27-associated uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94(7): e662–e663.
- ²⁴Zhu K-J, Zhu C-Y, Shi G, Fan YM: Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res* 61: 1149–1154. (2012).
- ²⁵Zhang L, Yan J, Yang B, Zhang G, Wang M, Dong S, et al. IL-23 Activated $\gamma\delta$ T Cells Affect Th17 Cells and Regulatory T Cells by Secreting IL-21 in Children with Primary Nephrotic Syndrome. *Scand J Immunol*. 2018; 87(1): 36–45.
- ²⁶Alves, C. H., Farrell, E., Vis, M., Colin, E. M. and Lubberts, E., Animal Models of Bone Loss in Inflammatory Arthritis: from Cytokines in the Bench to Novel Treatments for Bone Loss in the Bedside—a Comprehensive Review; Schett, G., Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Osteoclasts. Arthritis Res. Ther*. 2007. 9: 203.
- ²⁷Razawy W, Van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol*. 2018; 48(2): 220–229.
- ²⁸Martín RS, Gilberto LC, Claudino MR, Dinorah PH, Mantecón L, Marta A. Genes y espondilitis anquilosante. *Revista Cubana de Reumatología*. *Eur J Immunol*; 27(7): 14–16.
- ²⁹Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, Bebenek K, Kaźmierczak A. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther*. 2017; 30(6): 1–8.
- ³⁰Safrany E, Szabo M, Szell M et al.: Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res* 62: 195–200. (2013).
- ³¹Dong Joanna and Goldenberg Gary. New Biologics in Psoriasis: An Update on IL-23 and IL-17 Inhibitors. *Cutis*. 2017;99:123-127.
- ³²Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(10): 1627–1632.
- ³³Köck K, Pan WJ, Gow JM, Horner MJ, Gibbs JP, Colbert A, et al. Preclinical development of AMG 139, a human antibody specifically targeting IL-23. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(1): 159–172.