

Biotecnología aplicada a nuevos blancos para el diagnóstico y las terapias en la artritis reumatoide

Biotechnology applied to new targets for diagnosis and therapies in rheumatoid arthritis.

Taborda, Micaela¹; Cardona, Agustina¹; Masotta, Luciana Carla¹; Simonini, Isabella¹; Sterin Prync, Aída Edith^{2,3*}

¹Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Cátedra Biotecnología, Departamento Bioquímica aplicada, Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (UHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Cátedra Biotecnología farmacéutica, Departamento Farmacia, Universidad del Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia: Aída Edith Sterin Prync, Potosí 4234, C1199ACL CABA, Argentina; aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño articular progresivo¹. El diagnóstico y tratamiento temprano son esenciales para evitar complicaciones². Los avances en biotecnología han permitido identificar nuevos blancos terapéuticos y desarrollar tratamientos personalizados. **Materiales y métodos:** Se revisó literatura en PubMed, Scielo y Google Scholar (2012-2023) usando términos como *artritis reumatoide*, *biomarcadores* y *farmacogenómica*. **Resultados:** Los biomarcadores tradicionales presentan limitaciones en especificidad y sensibilidad. Enfoques basados en ARN no codificantes (circular, micro y largo) han mejorado el diagnóstico y monitoreo. También, nuevos índices hematológicos, como el Índice de inmunoinflamación sistémica, reflejan con mayor precisión la actividad inflamatoria. La farmacogenómica permite personalizar tratamientos antirreumáticos según variaciones genéticas, optimizando la eficacia y reduciendo efectos adversos. **Discusión:** La ciencia busca permanentemente biomarcadores accesibles y precisos para diagnósticos tempranos, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; biomarcadores; ARN no codificantes; índices hematológicos; anticuerpo monoclonal; farmacogenómica; medicina de precisión.

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by progressive joint damage [1]. Early diagnosis and treatment are essential to avoid complications [2]. Advances in biotechnology have allowed the identification of new therapeutic targets and the development of personalized treatments. **Aim:** To compile and critically analyze scientific literature on the most recent advances in the identification of new therapeutic targets. **Materials and Methods:** Literature was reviewed in PubMed, Scielo and Google Scholar (2010-2023) using terms such as Rheumatoid Arthritis, Biomarkers and Pharmacogenomics. **Results:** Traditional biomarkers have limitations in specificity and sensitivity. Approaches based on non-coding RNA (circular, micro and long) have improved diagnosis and monitoring. Also, new hematological indices, such as the Systemic Immuno-inflammation Index, more accurately reflect inflammatory activity. Pharmacogenomics allows personalizing antirheumatic treatments according to genetic variations, optimizing efficacy and reducing adverse effects. **Conclusion:** The conclusions of this review highlight that there is ongoing research into new proposals for accessible and accurate biomarkers that can provide early diagnoses; however, these still require a process of follow-up and clinical validation.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Biomarkers; Non-coding RNA; Hematological indices; Monoclonal antibody; Pharmacogenomics; Precision medicine.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica que se caracteriza por la hiperplasia sinovial, la formación de *pannus* (un tejido fibrovascular anormal) y el daño progresivo de las articulaciones, que afecta al 0,5-1% de la población adulta mundial¹. Para abordar eficazmente la AR, es crucial un diagnóstico y tratamiento tempranos, que permitan prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes². El enfoque terapéutico más efectivo se fundamenta en la identificación y comprensión de los mecanismos inflamatorios e inmunorreguladores que subyacen a la etiopatogenia de la enfermedad, lo cual resulta esencial para el desarrollo de nuevas terapias.

Actualmente, el diagnóstico y el pronóstico de la AR se basan en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)³. Aunque estos criterios permiten una identificación más temprana de la enfermedad, su aplicación clínica⁴ sigue enfrentando limitaciones debido a la sensibilidad y especificidad moderadas de los biomarcadores disponibles².

En este contexto, los avances en biotecnología y biotecnología farmacéutica han revolucionado el campo de la AR ofreciendo herramientas para el desarrollo de nuevos biomarcadores más precisos y terapias biológicas dirigidas.

Esta revisión narrativa tuvo como objetivo recopilar y analizar críticamente los avances más recientes en la identificación de nuevos blancos terapéuticos, con el fin de mejorar el diagnóstico y las opciones terapéuticas en la artritis reumatoide.

Materiales y métodos

Se efectuó una revisión de la literatura buscando artículos de relevancia sobre diagnóstico, tratamiento, productos biofarmacéuticos, bioterapias y/o biomarcadores aprobados o en instancias clínicas, destinados a AR. La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave: *Rheumatoid arthritis; Biomarkers; non-coding RNAs; Hematological indices; Monoclonal antibody; Pharmacogenomics; Precision medicine*. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE/Pubmed, en Scielo, Lilacs BVS y en Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: i) solo artículos en idioma inglés o español; ii) publicados entre 2012 y 30 de junio de 2023; iii) que se tratara de una revisión sistemática o de un artículo original de interés que cubriera alguno de los aportes mencionados de la biotecnología, que abarcan desde ciencias básicas hasta estudios clínicos. Después de seleccionar los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes. Finalmente, se analizaron 50 artículos científicos, de los que se describen hallazgos correspondientes a 14 de ellos.

Resultados

Se han identificado marcadores moleculares basados en proteínas, ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) en sangre o tejidos, y se propone la aplicación de nuevos índices hematológicos.

ARN como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de la AR

Dentro del genoma, solo el 1,1% del mismo comprende secuencias codificantes; aproximadamente el 24% se transcribe en pre-ARNm con intrones, y el restante 75% se compone de ARN no codificante (ncARN). Los ncARNs han demostrado ser biológicamente importantes debido a que se encuentran en tejidos articulares y biofluidos de diversas especies². A su vez, podrían desempeñar un papel clave como reguladores en la expresión génica, en procesos biológicos, epigenéticos, de transcripción, empalme y traducción. Además, los perfiles de expresión de ncARNs en estados patológicos respaldan su papel en mecanismos de enfermedad y los señalan como posibles objetivos terapéuticos y biomarcadores en el desarrollo y progresión de enfermedades, incluida la AR².

Existen distintos ARN que pueden usarse como biomarcadores, y cada uno de ellos posee sus propias características. Dentro de este conjunto, se encuentran: el ARN mensajero (ARNm), el microARN (miARN), el ARN largo no codificante (lncARN), los ARN circulares (ARNcirc), el ARN de transferencia (ARNt), el ARN de iniciación de la transcripción (ARNti), los ARN nucleolares pequeños (ARNsno), los ARN de interacción piwi (ARNpi) y el ARN ribosomal (ARNr) (ver Tabla I).

El ARNm se encarga de transportar la información genética que se usa en la síntesis de proteínas⁵. El miARN participa en la regulación postranscripcional de la expresión génica². El lncARN participa en distintos procesos biológicos interactuando con el ADN para modular la transcripción, modificaciones postraduccionales y estabilidad de la proteína^{2,5,6}. Los ARNcirc ejercen muchas funciones en varios procesos biológicos, como la regulación de la maduración del ARN, las modificaciones de histonas y la traducción de proteínas, etc.⁷. El ARNt es parte de la maquinaria que entrega aminoácidos al ribosoma para sintetizar proteínas durante la traducción^{2,8}. El ARNti se asocia con transcripciones altamente expresadas y sitios de unión a la ARN polimerasa II⁵; los ARNsno están a cargo de las modificaciones postranscripcionales de los ARNr^{2,5,8}; los ARNpi participan en el mantenimiento de la integridad de la línea germinal, la regulación epigenética, postranscripcional y el control traduccional^{2,5,6,8} y, por último, el ARNr sirve como andamio para los ribosomas y participa de la traducción del ARNm^{5,6,8}.

Dentro de los biomarcadores anteriormente mencionados, se ha visto que tanto el ARNm como el miARN, lncARN y ARNcirc tienen una perspectiva de aplicación potencial para lo que es el diagnóstico temprano, la evaluación del pronóstico, la actividad de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la AR. Por otro lado, los hallazgos sugieren que los niveles iniciales de ncARNs podrían ser un biomarcador clínicamente útil sobre la capacidad de respuesta triple a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Sin embargo, existen pocos estudios sobre la aplicación de ARNt, ARNti, ARNsno, ARNpi y ARNr como biomarcadores de la AR². En la Tabla I, se encuentra una descripción de cada ARN mencionado anteriormente.

En relación con los ARNcirc, se llevó a cabo una investiga-

Tabla I. Información sobre cada ARN como biomarcador para AR.

	Material donde se estudió	Características
ARNm	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial y células T de pacientes con AR.	Marcador potencialmente específico de la enfermedad, aunque la falta de estudios de alta calidad reduce su credibilidad como biomarcador, además de que los tejidos y biofluidos en los cuales fue estudiado siguen siendo limitados.
miARN	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial y exosomas de pacientes con AR.	Los patrones de expresión de miARN son, hasta cierto punto, no solo específicos de los fluidos/tejidos corporales, sino que también pueden ser específicos de la enfermedad. Para un análisis más profundo, se deben usar criterios de inclusión y exclusión al seleccionar participantes del estudio.
lncARN	Sangre periférica, plasma, suero, PBMC, tejido sinovial, líquido sinovial y células T de pacientes con AR.	Se limitaron al estudio individual de cada muestra, sin embargo, sugirieron que la expresión en la circulación podría no ser igual que en los tejidos. Es necesario hacer un análisis multinivel a futuro.
ARNcirc	Sangre periférica, el plasma, el suero y las PBMC de los pacientes con AR.	Los circRNA pueden funcionar como reguladores de la expresión génica al influir en la transcripción. El recambio de mRNA lleva a la traducción mediante una “esponja de proteínas”, y se logra la unión de RNA al microRNA contribuyendo con la estabilidad del mismo o la expresión de proteínas. Todos estos mecanismos permiten que los lncRNA y circRNA desempeñen un papel esencial en la expresión diferencial y la patogénesis de la AR
ARNt, ARNti, ARNsno, ARN-pi y ARNr	No se menciona.	Existen pocos estudios sobre la aplicación de tRNA, tsRNA, snoRNA, piRNA y rRNA como biomarcadores de la AR.

ción en donde se tomaron 55 pacientes con AR, 55 pacientes con osteoartritis (OA) y 55 controles para determinar la terapia dirigida y testear los perfiles de expresión^{9,10}. Se utilizó un ensayo de *microarrays* [micromatrices que permiten estudiar la expresión de muchos genes a la vez] para identificar un total de 170.340 ARNcirc, de los cuales 35.342 se expresaron diferencialmente [DECircRNA, por sus siglas en inglés] en células mononucleares de sangre periférica [PBMC, por sus siglas en inglés]¹, y 6.146 circRNA resultaron ser significativos en la AR en comparación con la OA.

Se realizó un diagrama de Venn y se encontraron 3.868 DECircRNA únicos que fueran relevantes para el proceso patológico de la AR. Se llevó a cabo un análisis bioinformático que incluyó la Ontología Genética, la vía de la *Enciclopedia de genes y genoma de Kioto* (KEGG) y el análisis de posibles redes circRNA-miRNA-mRNA, que permitió descubrir que estos DECircRNA podrían ser responsables de la fisiopatología de la AR porque regulan vías metabólicas, interacciones *ECM-receptor*, vías de señalización PI3K-Akt, AMPK, AMPc y Ras, el procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, migración transendotelial de leucocitos y activación plaquetaria, entre otras. Todas estas vías están asociadas con la regulación de las respuestas inmunes, y estudios previos han revelado que tanto la desregulación inmune innata como la adaptativa están involucradas en la patogénesis de la AR¹.

Nuevos índices hematológicos y medida de actividad.

En el ámbito clínico habitual, los índices más utilizados para evaluar la actividad de la AR son la puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones [DAS28], el índice simplificado de actividad de la enfermedad [SDAI] y el índice clínico de actividad de la enfermedad [CDAI]^{11,12}, que son instrumentos multidimensionales que utilizan articulaciones sensibles e inflamadas, la evaluación global de la actividad de la enfermedad, la velocidad de eritrosedimentación [ESR] o la proteína C reactiva [CRP, por sus siglas en inglés]¹¹. Como estándar de oro, la puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones, medidas compuestas de proteína C reactiva [DAS-28-CRP, por sus siglas en inglés], resulta útil para la evaluación inicial del paciente¹³.

El hemograma es un índice clínico muy utilizado, de bajo costo y relativamente sensible que refleja la respuesta inflamatoria. En un estudio, se demostró que tanto los índices hematológicos como el cociente neutrófilo-linfocito [NLR, por sus siglas en inglés] o el cociente plaqueta-linfocito [PLR, por sus siglas en inglés] son más elevados en pacientes con AR y reflejan el estado de actividad de la enfermedad. Del mismo modo, los índices más recientes, como el de inmuno inflamación sistémica [IIS, por sus siglas en inglés] y el de neutrófilos-hemoglobina y linfocitos [NHL, por sus siglas en inglés] también se muestran elevados en estos pacientes.

El estudio antes mencionado incluyó 257 mujeres con AR mayores de 18 años (que recibían tratamiento regularmente) y 71 mujeres de la misma edad como controles.

Tabla II. Correlación entre los índices hematológicos y los índices de actividad de la enfermedad.

Índice de actividad de la enfermedad	Índices hematológicos								
	IIS		Puntuación NHL		NLR		PLR		
	r	p	R	p	r	p	r	p	
Índices compuestos	DAS28-ESR	0,159	0,011	0,133	0,033	0,111	0,075	0,030	0,637
	DAS28-CRP	0,196	0,002	0,183	0,003	0,172	0,006	0,027	0,666
	CDAI	0,173	0,006	0,171	0,006	0,158	0,011	0,012	0,644
	SDAI	0,144	0,021	0,194	0,002	0,179	0,004	0,031	0,618
Índices individuales	ESR	0,144	0,021	0,107	0,086	0,064	0,307	0,048	0,446
	CRP	0,299	<0,001	0,251	<0,001	0,224	<0,001	0,193	0,025
	TJC	0,059	0,344	0,048	0,440	0,044	0,485	0,043	0,493
	SJC	0,215	<0,001	0,230	<0,001	0,214	0,001	0,075	0,215
	Médico VAS	0,222	<0,001	0,228	<0,001	0,207	0,001	0,057	0,360
	VAS del paciente	0,430	0,038	0,424	0,047	0,448	0,059	0,005	0,939

► No hubo correlación con los títulos de anticuerpos anti-RF y anti-CCP por eso no se muestran. Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$. DAS28-ESR, puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-velocidad-sedimentación globular; DAS28-CRP, puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-proteína C reactiva; CDAI, índice clínico de actividad de la enfermedad; SDAI, índice simplificado de actividad de la enfermedad; ESR, velocidad de eritrosedimentación; CRP, proteína C reactiva; TJC, recuento de articulaciones sensibles; SJC, recuento de inflamaciones inflamadas; VAS, escala analógica visual.

Cálculo de nuevos índices hematológicos

Inmunoinflamación sistémica = plaquetas x neutrófilos / linfocitos

Neutrófilos-hemoglobina y linfocitos = neutrófilos / (hemoglobina x linfocitos)

Cociente neutrófilo-linfocito = neutrófilos / linfocitos

Cociente plaqueta-linfocito = plaquetas / linfocitos

Todos los nuevos índices hematológicos calculados fueron mayores en pacientes con AR en comparación con los controles ($p < 0,05$), lo que se debe a que los pacientes con AR tenían un recuento de glóbulos blancos, plaquetas y neutrófilos más altos.

Posteriormente, se evaluaron las asociaciones entre los índices hematológicos y los parámetros de actividad de la enfermedad que se detallan en la Tabla II. IIS se asoció positivamente con ESR, CRP, recuento de articulaciones inflamadas

(SJC, por sus siglas en inglés), evaluación global del paciente (PGA, por sus siglas en inglés), evaluación global del médico (PhGA, por sus siglas en inglés), puntuación de la enfermedad en 28 articulaciones-velocidad-sedimentación globular (DAS28-ESR, por sus siglas en inglés), DAS28-CRP, CDAI y SDAI; pero no, con el recuento de articulaciones sensibles (TJC). La puntuación de NHL se asoció con la mayoría de los parámetros de actividad, excepto con la ESR y el TJC. NLR se asoció con CRP, SJC, PhGA, DAS28-CRP, CDAI y SDAI. El PLR solo se asoció con la CRP. (Tabla II)

Posteriormente, se realizó la comparación de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad de la enfermedad (remisión, bajo y moderado a alto) basados en los indicadores compuestos (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI y CDAI) que se encuentran en la Tabla III. El IIS, la puntuación de LNH y el NLR tendieron a aumentar gradualmente a medida que empeoraba la actividad de la enfermedad, según DAS28-ESR,

Tabla III. Comparación de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad de la enfermedad (remisión, bajo y moderado a alto) basados en los indicadores compuestos.

Índices hematológicos	Subgrupos de actividad de la enfermedad basados en índices compuestos			
	Remisión	Bajo	Moderado a alto	p valor
Das28-ESR				
IIS	391,2 [265,4-571,6]	543,5 [366,8-801,9]	606,5 [423,5-961,3]	<0,001
Puntuación NLH	0,143 [0,102-0,197]	0,188 [0,112-0,238]	0,192 [0,127-0,276]	0,004
NLR	1,771 [1,302-2,545]	2,186 [1,460-3,234]	2,305 [1,618-3,214]	0,021
PLR	124,6 [102,7-156,1]	146,7 [110,4-185,7]	148,4 [119,8-185,9]	0,021
Das28-CRP				
IIS	440,0 [324,6-733,7]	598,5 [371,7-750,2]	672,5 [423,3-1068,4]	0,001
Puntuación NLH	0,150 [0,102-0,225]	0,176 [0,119-0,230]	0,204 [0,131-0,284]	0,005
NLR	1,828 [1,314-2,696]	2,137 [1,485-2,901]	2,531 [1,699-3,322]	0,012
PLR	129,5 [103,1-162,5]	144,4 [116,9-183,6]	147,2 [118,7-193,2]	0,165
SDAI				
IIS	812,5 [505,8-1266,1]	507,6 [342,4-762,4]	757,2 [473,3-1171,3]	0,001
Puntuación NLH	0,228 [0,176-0,332]	0,164 [0,115-0,232]	0,232 [0,138-0,300]	0,003
NLR	2,720 [1,910-3,566]	2,001 [1,437-2,864]	2,768 [1,771-3,516]	0,007
PLR	148,1 [121,0-185,6]	137,8 [111,0-173,9]	149,2 [118,7-193,2]	0,293
CDAI				
IIS	433,5 [327,1-804,8]	506,0 [338,1-746,1]	759,5 [477,5-1174,0]	0,001
Puntuación NLH	0,160 [0,110-0,267]	0,162 [0,110-0,223]	0,232 [0,142-0,303]	0,002
NLR	1,944 [1,384-3,455]	1,954 [1,405-2,727]	2,775 [1,773-3,553]	0,003
PLR	131,4 [107,4-163,5]	137,3 [108,9-172,4]	149,9 [119,0-196,0]	0,314

DAS28-CRP y CDAI, lo que fue estadísticamente significativo, ya que, en otros estudios, se observó que NLR disminuye significativamente después de algún tratamiento, como rituximab, por lo cual tiene potencial para ser utilizado para monitorizar la actividad de la enfermedad. No fue así para el PLR entre los subgrupos de actividad de la enfermedad en DAS28-CRP, SDAI y CDAI ($p > 0.05$ para todos), pero sí, en DAS28-ESR. Por otro lado, no se halló ninguna tendencia al aumento gradual de los índices hematológicos entre los subgrupos de actividad basados en el SDAI. [Tabla III]

El índice de Youden (índice estadístico) arrojó que el IIS posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 42%, y para la puntuación del LNH, una sensibilidad del 78% y una especificidad del 49%, lo que indica que pueden ser índices estadísticamente aceptables para el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la AR en lugar de otros como el NLR, el PLR y los reactantes de fase aguda ESR y la CRP, que quedan excluidos con este índice. El IIS y el LNH fueron los que se asociaron con los parámetros individuales de actividad de la enfermedad, excepto el TJC o la ESR, y con todas las medidas

Tabla IV. Polimorfismos y variaciones en la respuesta clínica de los distintos medicamentos biológicos.

Gen	Polimorfismo	Resultados clínicos
Adalimumab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	Significativamente asociado con la respuesta clínica
DHX32 (polipéptido 32 de caja DEAH)	rs12356233	
RGS12 (regulador de la señalización de la proteína G 12)	rs4690093	Nominalmente asociado significativamente con la respuesta
IL-6	rs1800795 [-174 G/C]	Significativamente asociado con una mejor respuesta
PTPN22 (receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22)	1858 C/T	Sin efecto sobre la eficacia
TNF (factor de necrosis tumoral)	rs1800629 (-308 G/A) -238A/G, -308A/G y -857C/T	-308 Genotipo G/G asociado con mejor efecto clínico que TNF-308 A/G TNF- α haplotipo de locus [-238G/-308G/-857C] se asoció con una menor respuesta TNFR2.
TNFR2 (receptor 2 del factor de necrosis tumoral)	676 T/G	Genotipo T/T asociado a una mejor respuesta clínica que TNFR2676 T/G
Infliximab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274 H131R	Sin efecto sobre la respuesta FCGR2A-RR se asoció a una mejor respuesta.
FCGR3A (fragmento Fc del receptor IIIa de inmunoglobulina G)	V158F	FCGR3A-FF se asoció con una mejor respuesta.
RGS12 (regulador de la señalización de la proteína G 12)	rs2857859	Nominalmente, asociado significativamente con la respuesta.
PTPN2 (receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22)	1858 C/T	Ningún efecto sobre la respuesta
MHC (complejo mayor de histocompatibilidad)	Polimorfismos en el MHC rs1800629 [-308 G/A] -308 G/A	TNF α 11; b4 asociados con respondedores TNF-308 G/G TNF-308 G/G asociado a una mejor respuesta que TNF -308 A/A or A/G
TNF (factor de necrosis tumoral)	-308 G/A, -238 G/A, 489 G/A, -857 C/Trs361525 [-238 G/A] -238 G/G, +489 A/A -308 G/A, -238 G/A	Ningún efecto sobre la respuesta TNF-238G/A se asoció con una peor respuesta. TNF -238 G/G se asoció con RA severa. Sin efecto sobre la respuesta a infliximab
TNFR1 (receptor 1 del factor de necrosis tumoral)	36 A/A, 676 T/G 36 A/G	TNFR1A 36 A/A se asoció con una mejor respuesta comparado con G/G y TNFR1B. 676 T/G no se asoció a un efecto en la respuesta. No hay efecto en la respuesta
TNFR2 (receptor 2 del factor de necrosis tumoral)	676 T/G	La combinación de 676 T/G (TNFR2) y -857 C/T (TNF- α) podría utilizarse como pronóstico de respuesta clínica a infliximab
Rituximab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	El genotipo rs1801274-T/T está asociado con mejor respuesta clínica.
	rs396991	El genotipo del alelo rs396991-G está asociado con mejor respuesta a rituximab
FCGR3A (fragmento Fc del receptor IIIa de inmunoglobulina G)	-158 V/F	El alelo V/V se asoció con una mejor respuesta que V/F o F/F El alelo 158 V se asoció de forma independiente con una mejor respuesta a rituximab. FCGR3A158 V/V y V/F se asociaron con una mejor respuesta que F/F. FCGR3A-158 V/F no se asoció con respuesta al rituximab, CDAl.
BAFF (factor activador de células B)	-871 C/T	BAFF -871 C/C se asoció con una mejor respuesta que T/T
IL-6	rs1800795 [-174 G/C]	IL-6-174, genotipos GG/GC, se asoció con mejores respuestas que con -174 genotipos C/C
TGF β 1 (Factor de crecimiento transformante beta-1)	rs1800470, rs1800471	SNP se asociaron con una buena respuesta a rituximab
Tocilizumab		
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs1801274	No asociado con respuesta a tocilizumab
FCGR2A (fragmento Fc del receptor IIa de inmunoglobulina G)	rs396991	El genotipo rs396991-T/T está asociado con mejor respuesta EULAR al tocilizumab.
HLA-DRB1 (cadena beta 1 del antígeno leucocitario humano)	rs11052877, rs4910008, rs9594987, rs10108210, rs703297, rs703505, rs1560011, rs7055107	El epítipo compartido HLA-DRB1 no tenía asociación con respuesta a tocilizumab.
IL-6R (receptor de interleucina 6)	rs12083537, rs2228145, rs4329505, rs11265618	rs12083537-A/A y rs11265618-C/C fueron asociados con tasas más altas de baja actividad de la enfermedad.

compuestas, incluidas las DAS28, el SDAI y el CDAI. Además, la puntuación del IIS y del LNH tendía a aumentar a medida que aumentaba la actividad de la enfermedad basada en cada medida compuesta, excepto el SDAI, lo que indica que dos índices hematológicos podrían ser marcadores inflamatorios útiles para la evaluación de la actividad en la AR.

Cabe destacar que, a diferencia de otros estudios, el PLR no fue un marcador inflamatorio en este trabajo, ya que la fracción de linfocitos fue significativamente inferior en los pacientes con AR en comparación con los controles, y no se observó una diferencia en el recuento absoluto de linfocitos (que es parte crucial en el análisis del PLR, además, se tuvo en cuenta otros estudios en los que el recuento de plaquetas no difería entre ambos grupos).

Farmacogenómica de anticuerpos monoclonales para el tratamiento

La medicina de precisión se define como el diagnóstico y tratamiento adaptado al paciente en función de su genotipo, biomarcadores, fenotipo o características psicosociales, con el fin de minimizar los eventos adversos innecesarios y mejorar los resultados clínicos. Para superar las limitaciones del tratamiento de la AR, se está experimentando un cambio de paradigma hacia un enfoque personalizado, que previene o trata las enfermedades considerando las características individuales de cada paciente. De esta manera, se busca reducir los efectos secundarios y las prescripciones ineficientes para proporcionar diagnósticos y tratamientos más seguros. En este sentido, la farmacogenómica es una aplicación científica emergente que permite ajustar la selección y dosis de fármacos teniendo en cuenta los polimorfismos genéticos de un paciente. Es un aspecto de la genómica clínica cuya implementación temprana y amplia tiene un alto impacto en el tratamiento de cada uno de los pacientes.

Dentro de los tratamientos disponibles a largo plazo para la AR, se encuentran los FAME sintéticos (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalazina) y, en caso de que con estos no se logre obtener el efecto terapéutico suficiente, se pueden emplear los FAME biológicos (inhibidores del TNF- α , modulación de células B y bloqueo de la interleucina (IL-6R) o FAME dirigidos, inhibidores de la quinasa Janus (JAK). La mayoría de los FAME biológicos exhiben una eficacia mejorada cuando se combinan con otros FAME sintéticos convencionales. Estos medicamentos utilizados para coordinar la progresión de la enfermedad mediante acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras son clave para el tratamiento de la AR, ya que están diseñados para atacar moléculas, células y vías inflamatorias que causan daño tisular en estos pacientes.

Es importante el rol que cumple la farmacogenómica en la administración de estos tratamientos, ya que la respuesta a los mismos varía según las diferencias genéticas de cada paciente. Las variaciones encontradas en la respuesta clínica de los medicamentos biológicos analizados en el trabajo se encuentran mencionadas en la Tabla IV.

El fármaco adalimumab (ADA) es un anticuerpo mono-

clonal recombinante humano, totalmente estructural y funcionalmente indistinguible de la IgG1 humana natural, que se une específicamente al TNF- α y bloquea las interacciones con los receptores de TNF de la superficie celular p55 y p75.³⁸ Muchos ensayos clínicos indican la eficacia y seguridad de ADA para la AR.

El fármaco infliximab (IFX) es el primer anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano); diseñado para bloquear y neutralizar el TNF- α . El IFX, reduce los niveles séricos de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento endotelial vascular, así como la inhibición del TNF- α . También reduce la expresión de quimiocinas en los tejidos sinoviales y disminuye la migración de linfocitos a las articulaciones en pacientes con AR.

El fármaco rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico con afinidad específica por CD20, que se expresa en la mayoría de las células B malignas. Está aprobado para tratar neoplasias malignas de células B sanguíneas y enfermedades no mediadas por células B no hematológicas, como la AR. Los mecanismos de acción del rituximab solo se conocen parcialmente, pero se sabe que se une a CD20 a través de un fragmento cristallizable (Fc) y se reorganiza en balsas lipídicas.

El fármaco tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como antagonista de los receptores de IL-6 (IL-6R). Los posibles efectos inmunológicos de TCZ incluyen: inducción y expansión de células B reguladoras, disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias y genes de quimiocinas y aumento de la expresión de genes curativos en el líquido sinovial. El TCZ se puede utilizar como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FARME o inhibidores del TNF- α ¹⁴. [Tabla IV]

Discusión

Los avances en la tecnología de secuenciación y la comprensión de la fisiopatología de la artritis reumatoide (AR) han permitido considerar a los ncARNs como biomarcadores prometedores para la enfermedad de AR². Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios clínicos, con cohortes más amplias, para confirmar la asociación de estos biomarcadores con la AR, especialmente en relación con la expresión de los circRNA en diferentes tipos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)¹, así como en la clarificación de las funciones específicas de los DEcircRNA en la AR.

Por otro lado, los índices hematológicos han demostrado ser buenos marcadores de la actividad de la enfermedad, son fáciles de medir y siempre están disponibles en pacientes con inflamación sistémica. En particular, los nuevos índices hematológicos, como el índice de inmunoinflamación sistémica (IIS) y la proporción neutrófilos-hemoglobina-linfocitos (LNH), reflejan con precisión la actividad de la enfermedad y desempeñan un papel complementario en el diagnóstico. Sin embargo, es necesario confirmar la especificidad de estos índices, ya que su presencia también se correlaciona con otras enfermedades inflamatorias¹¹.

En cuanto a la farmacogenómica, la información sobre los polimorfismos genéticos ha permitido ajustar la seguridad y eficacia de los tratamientos según las características genéticas de cada paciente, lo que abre el camino hacia una medicina de precisión. Es esencial continuar prestando atención a los avances en este campo para aprovechar todo su potencial en la personalización de terapias.

Finalmente, los estudios sobre los mecanismos moleculares implicados en la respuesta a los anticuerpos monoclonales, entre los FAME biológicos utilizados para tratar la AR, han revelado la compleja base genética de esta respuesta. Esto contribuye a un mejor entendimiento de las terapias biológicas.

Como conclusiones de este estudio, se considera que, en el futuro, se requerirá validar clínicamente las estrategias analizadas y desarrollar nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos basados en ciencias ómicas y biotecnología. La meta es identificar biomarcadores no invasivos, de bajo costo, efectivos y clínicamente útiles que mejoren el diagnóstico, permitan una terapia personalizada y optimicen el pronóstico en artritis reumatoide².

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristóforo por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las carreras de Bioquímica y Farmacia del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

- Li X, Wang B, Jun Z, et al. Profiling of differentially expressed circRNAs and functional prediction in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Med*. 2023;55(1):175-189. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2156596>
- Jiang Y, Zhong S, He S, Weng J, Liu L, Ye Y, et al. Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1087925. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1087925>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>
- Computational Medicine Center - Thomas Jefferson University. DNA and RNA [Internet]. Philadelphia (PA): Thomas Jefferson University; [cited 2025 Jun 13]. Disponible desde: <https://cm.jefferson.edu/learn/dna-and-rna/#ref>
- Trovero MF, Geisinger A. Long non-coding RNAs and their involvement in testicular pathologies. *An Fac Med (Urug)*. 2019;6(1):12-47. Disponible desde: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v6n1/2301-1254-afm-6-01-12.pdf>
- Meraz Ríos M, Rochin Hernández L. Los RNAs circulares: todo un nuevo mundo [Internet]. *Av Perspect*. 2013;9. Disponible desde: <https://avanceperspectiva.cinvestav.mx/los-rnas-circulares-todo-un-nuevo-mundo/>
- Sarais F, Perdomo-Sabogal A, Wimmers K, Ponsuksili S. tiRNAs: insights into their biogenesis, functions, and future applications in livestock research. *Noncoding RNA*. 2022;8(3):37. <https://doi.org/10.3390/nrna8030037>
- Patop IL, Wüst S, Kadener S. Past, present, and future of circRNAs. *EMBO J*. 2019;38(16). <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100836>
- Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Molecular roles and function of circular RNAs in eukaryotic cells. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(6):1071-1098. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2688-5>
- Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between novel hematological indices and measures of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):117. <https://doi.org/10.3390/medicina59010117>
- Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-155. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.013>
- Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of clinical disease activity index (CDAI) and simplified disease activity index (SDAI) appear to be better than the gold standard disease assessment score (DAS28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(11):1933-1939. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13439>
- Lim SH, Kim K, Choi CI. Pharmacogenomics of monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2022;12(8):1265. <https://doi.org/10.3390/jpm12081265>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.