

El linfocito: protagonista en la nueva era de los biológicos

M. Gutiérrez y J.C. Ruiz Carrascosa

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Resumen. La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica de carácter sistémico y de base inmunológica, mediada por linfocitos T. Estas células juegan un papel importante en el sistema inmunológico y en la respuesta inflamatoria que determina el desarrollo y el mantenimiento de las lesiones de psoriasis. Sin duda, un mejor entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad ha llevado al desarrollo de tratamientos biológicos específicos y selectivos. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se fija al antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1). Al unirse al CD11a –subunidad alfa del LFA-1– se evita la fijación de este ligando a la molécula de adhesión intercelular 1. Esto inhibe varios procesos relacionados con los linfocitos T, fundamentales en la patogénesis de la psoriasis: la activación de los linfocitos T en el ganglio linfático, la migración de los linfocitos T hacia la dermis y la epidermis y, por último, la reactivación de éstos en el foco inflamatorio. Los estudios clínicos han demostrado que efalizumab, administrado en forma subcutánea una sola vez por semana, proporciona un beneficio clínico, a la vez que una mejoría en la calidad de vida en pacientes con psoriasis en placas crónica, moderada o grave. Los estudios de tratamiento a largo plazo sugieren que la terapia continua con efalizumab es más beneficiosa en el mantenimiento de la mejoría de la respuesta y demuestran que efalizumab puede ser administrado de forma segura durante períodos prolongados. Dada su eficacia, su rápido comienzo de acción, el perfil de seguridad por su selectivo mecanismo de acción y la conveniencia en su autoadministración subcutánea semanal, efalizumab ofrece una nueva opción terapéutica especialmente interesante para el tratamiento de la psoriasis.

Palabras clave: psoriasis, linfocito T, efalizumab, farmacodinámica, farmacocinética.

THE LYMPHOCYTE: PROTAGONISM IN THE NEW ERA OF THE BIOLOGICAL THERAPIES

Abstract. Psoriasis is a systemic type T cell mediated immune system chronic inflammatory skin disease. These cells play an important role in the immune system and in the inflammatory response that determines the development and maintenance of the psoriasis lesions. However, greater understanding of the pathophysiology of this disease has led to the development of specific and selective biological treatments. Efalizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that binds to the Leukocyte-Function-Associated Antigen 1 (LFA-1). When it binds to the CD11a –alpha subunit of LFA1– it inhibits the binding of this ligand to the intercellular adhesion molecule 1. This inhibits several processes related with the T cells that are fundamental in the pathogenesis of psoriasis: activation of the T cells in the lymph nodes, the migration of the T cells towards the dermis and epidermis and finally the reactivation of these in the inflammatory focus. The clinical studies have demonstrated that efalizumab, administered subcutaneously only once a week, provides a clinical benefit as well as improvement in the quality of life in patients with psoriasis with chronic, moderate or severe plaques. Long-term treatment studies suggest that continuous therapy with efalizumab is more beneficial in the maintenance of the improvement of the response and demonstrate that efalizumab may be administered safely for prolonged periods. Given its efficacy, rapid onset action, safety profile due to its selective action mechanism and convenience in its subcutaneous self-administration weekly, efalizumab offers a new therapeutic option, especially of interest for the treatment of psoriasis.

Key words: psoriasis, T cell, efalizumab, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Correspondencia:
José Carlos Ruiz Carrascosa.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio.
Avda. Dr. Oloriz, 16.
18012 Granada. España

ruizcarrascosa@telefonica.net

Papel del linfocito T en la psoriasis

Investigaciones recientes sugieren que los linfocitos T juegan un papel clave en el proceso inflamatorio desencadenado en la psoriasis¹; la evidencia proviene tanto de modelos clínicos como experimentales. En un principio, los inmu-

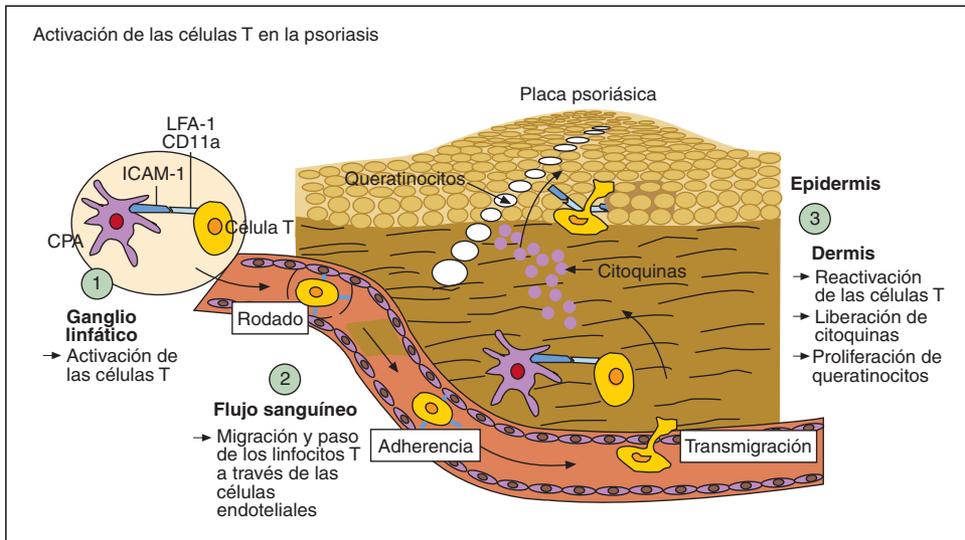


Figura 1. Modo simplificado de la patogénesis inmunitaria de la psoriasis. CPA: célula presentadora de antígenos; ICAM: molécula de adhesión intercelular; LFA: antígeno asociado a la función linfocitaria.

nosupresores clásicos utilizados para prevenir el rechazo de órgano trasplantado demostraron controlar los signos y síntomas clínicos de la psoriasis. Su eficacia centró la atención en las células T activadas como componente principal del infiltrado inflamatorio de las lesiones psoriásicas. Más adelante, nuevas investigaciones determinaron que las células T de pacientes psoriásicos podían transmitir la enfermedad en modelos animales. Estos hallazgos han permitido caracterizar la patogénesis de la psoriasis como un proceso inmunológico en el que los linfocitos T desempeñan un papel fundamental². Sin duda, el papel dominante de este grupo celular en el inicio y el mantenimiento de la enfermedad hace que sea un blanco atractivo de modulación para afrontar una terapéutica moderna³.

Los linfocitos implicados en la psoriasis son de tipo 1, y son las citoquinas de tipo 1 liberadas por ellos las principales responsables de los cambios vasculares y epidérmicos presentes en las placas de psoriasis. Los linfocitos T presentes en las placas de psoriasis son en su mayoría células T CD45RO+ de memoria. En la epidermis predominan los linfocitos T CD8+ y en la dermis los linfocitos T CD4+^{4,5}.

El examen microscópico de la piel en los pacientes con psoriasis revela un estado inflamatorio agudo y crónico caracterizado por infiltración con linfocitos T CD4+ (células T). Las células T producen una serie de citoquinas que promueven la proliferación de las células B y la diferenciación en células formadoras de anticuerpos. En la psoriasis, las células T, los neutrófilos y las células dendríticas dérmicas contribuyen al infiltrado inflamatorio de la piel psoriásica y provocan los cambios típicos del eritema y la proliferación excesiva de los queratinocitos.

Para poder mediar los cambios celulares de la dermis que llevan a la psoriasis, los linfocitos T sufren, en primer lugar, tres interacciones clave con otros tipos celulares (fig. 1)⁶.

Interacciones clave de los linfocitos T

Un gran número de integrinas y selectinas que están sobre los linfocitos T contribuyen en su interacción con las células presentadoras de antígenos (CPA) y las células endoteliales. La interacción de las células T con las CPA es uno de los pasos iniciales en la activación de la respuesta inmunológica. Hay varios componentes de la superficie celular involucrados en la activación de las células T, que a la vez resultan necesarios para la misma. Los pares de ligandos necesarios para la activación de las células T, localizados sobre la superficie celular de las células T y las CPA, respectivamente, incluyen el antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1) y moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (también ICAM-2 e ICAM-3), CD28 y B7, CD2 y LFA-3, CD4 y antígeno mayor de histocompatibilidad (CMH) Clase II, y CD8 y CMH Clase I². La interferencia con la unión de cualquiera de estos ligandos (por ejemplo, con el uso de anticuerpos monoclonales) puede disminuir o inhibir la respuesta de los linfocitos T.

1. Las CPA deben ser primero activadas en la dermis, donde se internaliza el antígeno, que se procesa enzimáticamente para luego ser presentado en su superficie celular. Las CPA activadas viajan hacia los ganglios linfáticos regionales y a través de diferentes ligandos interactúan con los linfocitos T vírgenes produciendo su activación.
2. Los linfocitos T activados circulan hacia el torrente circulatorio, donde se unen a las células endoteliales de los vasos sanguíneos nuevamente a través de diferentes ligandos; esto posibilita la migración de los linfocitos T al tejido dérmico y epidérmico.
3. En la dermis o la epidermis se reactivan los linfocitos T tras una segunda exposición al antígeno específico.

Tabla 1. Tratamientos biológicos: dianas terapéuticas*

Citoquinas (fármacos anti-TNF)
Etanercept
Infliximab
Células T (fármacos anti-linfocitos T)
Efalizumab

* Fármacos biológicos actualmente autorizados en Europa para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada o grave. TNF: factor de necrosis tumoral.

Como consecuencia de estos pasos se produce la liberación de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios que estimulan la proliferación excesiva de los queratinocitos.

El paso 1 ocurre sólo una vez y es seguido por la proliferación de las células T activadas, provocando la amplificación del proceso. Los pasos 2 y 3 ocurren de manera interactiva, provocando la persistencia de la enfermedad.

Modulación terapéutica de la respuesta de los linfocitos T: efalizumab

Numerosas son las sustancias y los fármacos que permiten modular o suprimir la inflamación específica resultante de la respuesta inmunitaria cutánea. En la actualidad existen 2 grupos terapéuticos de fármacos biológicos antipsoriásicos comercializados en Europa (tabla 1). Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se administra de forma subcutánea, siendo el único fármaco biológico especialmente diseñado para bloquear selectivamente los 3 pasos clave en la patogénesis de la psoriasis. Ha sido apro-

bado en más de 50 países, incluido España⁷, para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada o grave.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción de efalizumab

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los ligandos de la superficie celular necesarios para la activación de los linfocitos T incluyen al LFA-1, que se encuentra sobre la superficie de las células T, y a la ICAM-1, sobre la superficie de las CPA2 (fig. 2). Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une con una alta especificidad y afinidad a la subunidad CD11a del LFA-1^{1,7} produciendo así la inhibición de varios de los pasos implicados en la cascada inmunopatológica^{1,8-10}, lo que se traduce en un alivio de los signos y síntomas de la psoriasis.

1. Bloquea la activación de linfocitos T CD4+ vírgenes en el ganglio, inhibiendo la llamada sinapsis inmunológica constituida por la unión del linfocito y la CPA a través de la interacción de sus moléculas LFA-1 e ICAM-1.
2. Interfiere en la migración de linfocitos T de memoria a la dermis y la epidermis. Lo realiza al interferir en la interacción entre la LFA-1 del linfocito con la ICAM-1 de la célula endotelial, evitando así el paso de los linfocitos activados a la piel.
3. Bloquea la reactivación de dichos linfocitos T en el foco inflamatorio evitando de nuevo la interacción entre la LFA-1 y la ICAM-1 entre el linfocito T de memoria y la CPA e interfiere en la adhesión entre el linfocito T citotóxico y el queratinocito en la epidermis (fig. 3).

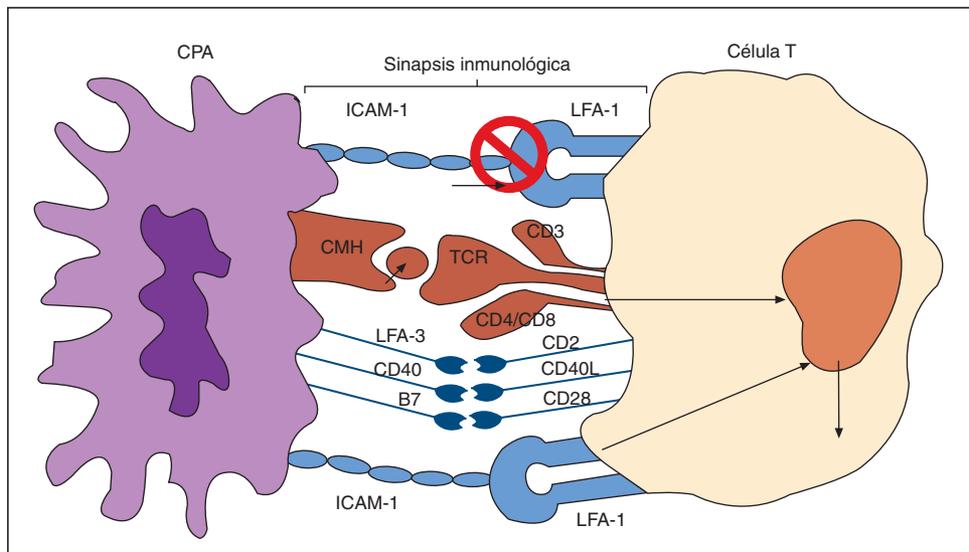


Figura 2. Moléculas que intervienen en la activación de los linfocitos T. CPA: célula presentadora de antígenos; ICAM: molécula de adhesión intercelular; LFA: antígeno asociado a la función linfocitaria.

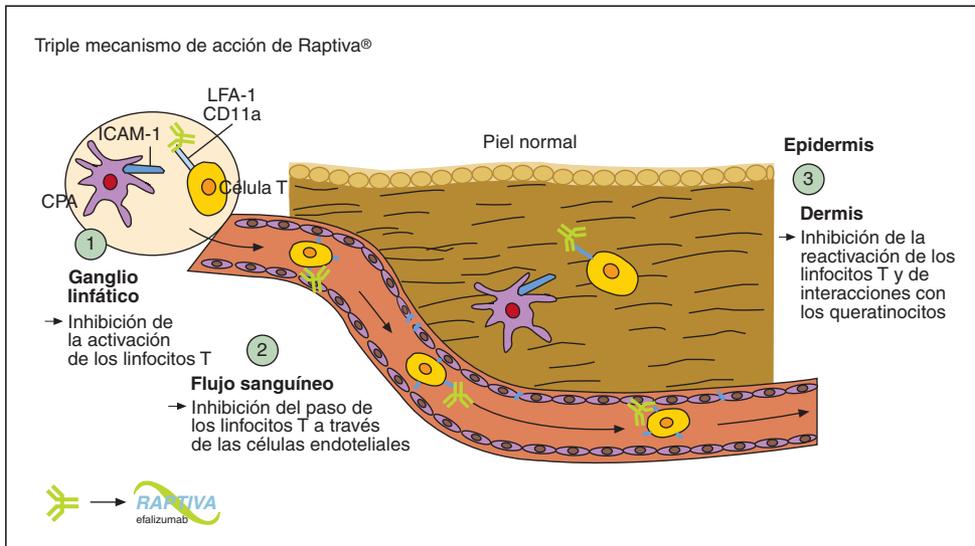


Figura 3. Niveles de acción de efalizumab sobre las células T. Bloqueo de: 1) la activación, 2) el tráfico y 3) la reactivación.

Efectos sobre los CD11a

Diferentes estudios fase I y II han demostrado de manera consistente que efalizumab inhibe de forma rápida, específica y reversible la subunidad CD11a de los linfocitos T¹¹⁻¹⁴. Tras la administración subcutánea de 1 mg/kg/semanal de efalizumab, se reduce la expresión de la subunidad CD11a y se saturan los sitios disponibles de unión en la superficie de los linfocitos T^{15,16} (fig. 4).

En estudios en que se utilizó una inyección inicial de 0,7 mg/kg seguida de 11 inyecciones semanales de 1 mg/kg, efalizumab redujo al máximo la expresión de CD11a sobre los linfocitos T circulantes hasta aproximadamente un 15-30% de los valores basales pre-administración y saturó los CD11a hasta < 5% de los lugares de unión CD11a disponibles de forma basal. El efecto completo se observó en las 24-48 horas después de la primera dosis y se mantuvo entre las inyecciones semanales. Dentro de las 5-8 semanas si-

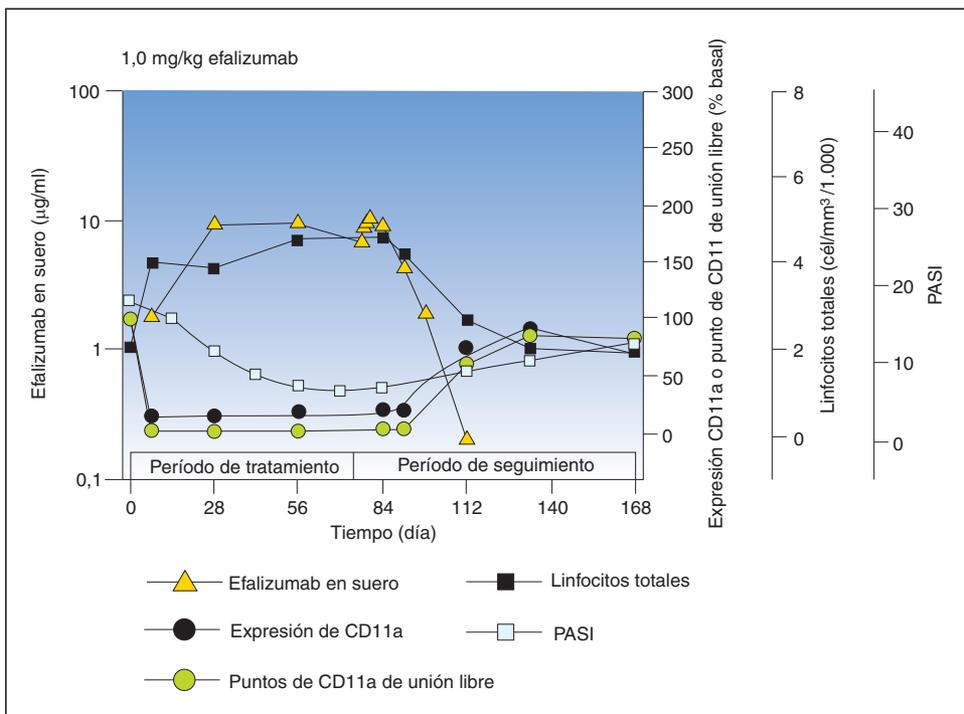


Figura 4. Reducción de la expresión de la subunidad CD11a y saturación de los sitios disponibles de unión en la superficie de los linfocitos T. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

siguientes a la duodécima y última inyección de efalizumab, a dosis de 1 mg/kg/semana, los niveles de CD11a volvieron a un intervalo de $\pm 25\%$ de los valores basales.

Efectos sobre los linfocitos

Otro marcador farmacodinámico, coherente con el mecanismo de acción de efalizumab, fue el recuento de leucocitos durante el tratamiento. Éstos claramente disminuyen en las lesiones psoriásicas y se incrementan en el torrente circulatorio. Las cifras absolutas aumentadas se observaron a las 24 horas de la primera dosis, permanecieron elevadas con la administración semanal y volvieron a las basales al terminar el tratamiento. El mayor incremento fue el del número absoluto de linfocitos circulantes. En los ensayos clínicos, el recuento medio de leucocitos aproximadamente se dobló, respecto al valor basal en los sujetos que recibieron 1 mg/kg/semana de efalizumab. El incremento incluyó los linfocitos T CD4, los linfocitos T CD8, los linfocitos B, y las células citolíticas (NK), aunque las células NK y las CD4 aumentaron menos que otros tipos celulares¹⁷⁻²⁰. A dosis de 1 mg/kg/semana de efalizumab subcutáneo, los niveles de linfocitos volvieron al 10% de los basales dentro de las 8 semanas siguientes a la última administración.

Los efectos farmacodinámicos de efalizumab son reversibles, lo que, unido a su corta vida media, lo hacen más efectivo en administración continuada en el tratamiento de la psoriasis³⁻⁵.

Propiedades farmacocinéticas

Posología, vía de administración y absorción

Efalizumab se administra por vía subcutánea una sola vez a la semana. La dosis inicial es de 0,7 mg/kg de peso corporal, seguida por inyecciones semanales de 1 mg/kg de peso. La duración del tratamiento es de 12 semanas, aunque puede continuarse de manera ininterrumpida en los pacientes respondedores. Tras la administración subcutánea de efalizumab, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan al cabo de 1-2 días. La comparación con los datos intravenosos indicó una biodisponibilidad media de alrededor del 50% a la dosis recomendada de 1 mg/kg/semana subcutánea.

Distribución

A una dosis de 1 mg/kg/semana (con una dosis inicial de 0,7 mg/kg la primera semana), el valor mínimo de los niveles plasmáticos de efalizumab fue de $11,1 \pm 7,9 \mu\text{g/ml}$. El estado estacionario se alcanzó a la cuarta semana.

Tabla 2. Características y propiedades de efalizumab

Indicación
Psoriasis crónica en placas de moderada a grave
Mecanismo de acción
Inhibición de activación, migración y reactivación de los linfocitos T
Dosis y administración
Dosis recomendada: primera dosis 0,7 mg/kg, continuar 1 mg/kg
Vía de administración: subcutánea
Frecuencia de administración: una vez a la semana
Duración del tratamiento: continuado en pacientes respondedores
Farmacocinética en pacientes con psoriasis en placas (1 mg/kg/semana)
Concentración plasmática (C_{max}): 12 $\mu\text{g/ml}$
$T_{1/2}$: 6,2 días
Aclaramiento: 24 ml/kg/día
Eliminación total: 25 días tras la última dosis

Biotransformación

Tras la unión de efalizumab con la CD11a de la LFA-1, éste puede ser metabolizado por procesos enzimáticos proteolíticos del organismo de la misma forma que los son otras proteínas. El metabolismo de efalizumab se realiza por internalización seguida de degradación intracelular como consecuencia de la unión a los receptores de la superficie celular o mediante endocitosis. Los productos de degradación esperados son pequeños péptidos y aminoácidos individuales que se eliminan por filtración glomerular. Las enzimas del citocromo P450 y las reacciones de conjugación no intervienen en el metabolismo de efalizumab.

Eliminación

El factor más importante que afectó a la eliminación de efalizumab fue el peso corporal, y es por ello que la dosificación del fármaco se realiza en función del peso. La eliminación de efalizumab es saturable y no lineal (dependiente de la dosis). El aclaramiento medio en estado estacionario es de 24 ml/kg/día (intervalo: 5-76 ml/kg/día) a dosis de 1 mg/kg/semana subcutáneo.

La semivida de eliminación fue de alrededor de 5,5-10,5 días a dosis de 1 mg/kg/semana subcutáneo. El tiempo medio de eliminación de efalizumab tras la última dosis es de 25 días (intervalo: 13-35 días) (tabla 2).

Efalizumab muestra una farmacocinética no lineal dependiente de la dosis, que puede explicarse por su unión específica, saturable, a los receptores de la superficie celular CD11a. Aparentemente el aclaramiento de efalizumab mediado por receptores se saturó cuando las concentraciones plasmáticas de efalizumab fueron superiores a 1 µg/ml.

Mediante un análisis farmacocinético de poblaciones se observó que la eliminación no se ve afectada de manera significativa por factores como el sexo, la raza, la puntuación del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) basal, el nivel de linfocitos basal o la edad.

Precauciones especiales de conservación

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal que debe conservarse en nevera a una temperatura entre 2 y 8 °C antes de su utilización. Se recomienda conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente tras la primera apertura y reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación no debe exceder de 24 horas en nevera. Se recomienda que una vez reconstituido el fármaco y administrado al paciente la cantidad sobrante sea desechada para evitar la desnaturalización del mismo; los viales son de un solo uso.

Conclusión

En resumen, efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado cuyas características farmacocinéticas le confieren un buen perfil farmacodinámico. Su selectivo mecanismo de acción le permite adherirse de forma específica al antígeno CD11a de la superficie de los linfocitos, impidiendo su activación, tráfico y reactivación en el foco inflamatorio. Efalizumab es el único fármaco biológico comercializado en Europa con este selectivo mecanismo de acción y, dada su conveniencia por su autoadministración subcutánea semanal, ofrece una nueva opción terapéutica especialmente interesante para el tratamiento continuo de la psoriasis.

Conflicto de intereses

La Dra. M. Gutiérrez Salmerón declara no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. J. C. Ruiz Carrascosa ha recibido pagos de Serono por participar en Estudio fase IIIb/IV sobre administración de efalizumab en pacientes con psoriasis sin respuesta o con contraindicación a otras terapias (Estudio 25300), y pago de Serono por Conferencia sobre Psoriasis y Farmacia.

Bibliografía

- Jullien D, Prinz JC, Langley RG, Caro I, Dummer W, Joshi A, et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva™): Mechanism of action. *Dermatology*. 2004;208:297-306.
- Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:257-70.
- Vugmeyster Y, Kikuchi T, Lowes MA, Chamian F, Kagen M, Gilleaudeau P, et al. Efalizumab (anti-CD11a) induced increase in peripheral blood leukocytes in psoriasis patients is preferentially mediated by altered trafficking of memory CD8+ cells into lesional skin. *Clin Immunol*. 2004;113:38-46.
- Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:1-20.
- Barry J, Kirby B. Novel biologic therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4:975-87.
- Menter A, Griffiths C. Pocket Pharma: efalizumab and psoriasis. Science Press, 2004.
- Ficha técnica de Efalizumab, febrero 2007.
- Cather JC, Cather JC, Menter A. Modulating T cell responses for the treatment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2003;3:361-70.
- Lee KH, Dinner AR, Tu C, Campi G, Raychaudhuri S, Varma R, et al. The immunological synapse balances T cell receptor signaling and degradation. *Science*. 2003;302:1218-22.
- Bradley LM, Watson SR. Lymphocyte migration into tissue: the paradigm derived from CD4 subsets. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:312-20.
- Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:428-35.
- Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: Immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol*. 2002;138:591-600.
- Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R, et al. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:198-207.
- Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:665-74.
- Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ, McCabe S, Chan B, Hotaling T, et al. Humanization of an anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *J Immunol*. 1996;157:4986-95.
- Dedrick RL, Walicke P, Garovoy M. Anti-adhesion antibodies: efalizumab, a humanized anti-CD11a monoclonal antibody. *Transpl Immunol*. 2002;9:181-6.
- Leonardi CL, Gordon KB, Walicke PA, Li N, Joshi A, Menter A. The efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of efalizumab in patients with plaque psoriasis: results of a phase III trial. Poster presented at: International

- Investigative Dermatology. Annual Meeting; April 30-May 4, 2003. Miami, Fla. Poster 1246.
18. Dedrick RL, Bauer R, Bohmann D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) in psoriasis subjects. Poster presented at: 59th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 2-7, 2001; Washington, DC. Abstract and poster 505.
 19. Kuebler P, Joshi A, Mortensen D, Krueger J, Walicke P. No evidence of long term treatment effects on lymphocytes are observed after treatment with efalizumab [poster PII-91]. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:P53.
 20. Joshi A, Bauer R, Kuebler P, White M, Leddy C, Compton P, et al. An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of efalizumab: a monoclonal antibody approved for use in psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:10-20.