Avances recientes en la comprensión de la patogenia de la artritis reumatoide: nuevas estrategias de tratamiento

Anna-Lena Mueller , [1, †] Zahra Payandeh , [2, †] Niloufar Mohammadkhani , [3, 4] Shaden MH Mubarak , [5] Alireza Zakeri , [6] Armina Alagheband Bahrami , [7] Aranka Brockmueller , [1] y Mehdi Shakibaei [1, *]

Alessandro Poggi, editor académico

Cells. 2021 Nov; 10(11): 3017.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8616543/

Este artículo ha sido citado por otros artículos en PMC.

Abstracto

La artritis reumatoide (AR) se considera una enfermedad autoinmune sistémica, multifactorial, inflamatoria y progresiva que afecta a muchas personas en todo el mundo. Si bien los pacientes muestran cursos de enfermedad muy individuales, con la AR enfocada en el sistema musculoesquelético, las articulaciones a menudo se ven gravemente afectadas, lo que provoca inflamación local, destrucción del cartílago y erosión ósea. Para prevenir el daño articular y la discapacidad física como uno de los muchos síntomas de la AR, el diagnóstico temprano es fundamental. Los autoanticuerpos desempeñan un papel clínico fundamental en pacientes con AR sistémica. Como biomarcadores, podrían ayudar a hacer un diagnóstico, pronóstico y decisión de tratamiento más eficientes. Además de los autoanticuerpos, varios otros factores están involucrados en la progresión de la AR, como alteraciones epigenéticas, modificaciones postraduccionales, glicosilación, autofagia y células T. Comprender la interacción entre estos factores contribuiría a una comprensión más profunda de las causas, los mecanismos, la progresión y el tratamiento de la enfermedad. En esta revisión, se analizan los últimos hallazgos de la investigación sobre la AR para comprender mejor la patogenia y, por último, se presentan las estrategias de tratamiento para la terapia de la AR, incluidos los enfoques convencionales y los nuevos métodos que se han desarrollado en los últimos años o que se encuentran actualmente en investigación.

Palabras clave: artritis reumatoide, inflamación, autoanticuerpos, autofagia, epigenética, citrulinación, agentes biológicos, fitoquímicos, tratamiento

1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una afección autoinmune inflamatoria crónica con una degradación extensa del cartílago y el hueso subyacente que causa sufrimiento a muchas personas en todo el mundo [1]. El daño articular podría prevenirse mediante un diagnóstico temprano y, a su vez, podría conducir a mejores resultados duraderos. Una gran cantidad de datos indica que puede ocurrir un daño articular permanente considerable dentro de los primeros 2 años del inicio de la enfermedad; por lo tanto, el manejo óptimo de la AR es esencial durante los primeros 3 a 6 meses [2 , 3]. Por lo tanto, se necesitan biomarcadores confiables para proporcionar un diagnóstico temprano, un pronóstico preciso y un mejor manejo de la enfermedad. El papel fundamental de la infiltración de células inmunitarias en la articulación seguida de erosiones óseas se encuentran entre las características más significativas de la AR.

En relación con los antígenos diana, se han clasificado numerosos tipos de autoanticuerpos como características de la AR; dos de ellos son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) [4]. Además, se cree que la contribución de la predisposición genética es de alrededor del 50 al 60%, lo que tiene el impacto más significativo en la vulnerabilidad a la AR. Los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) son las variantes genéticas que predisponen con mayor fuerza para desarrollar AR, dentro del gen HLA clase II histocompatibility antigen-DRB1-beta chain (HLA-DRB1), una secuencia de aminoácidos conservada que se comparte a través de múltiples RA- alelos de riesgo asociados. De hecho, el locus HLA se ha asociado principalmente con la AR seropositiva y con un aumento de los niveles séricos de anticuerpos (Abs) contra las proteínas citrulinadas [5]., 6].

La “hipótesis del epítopo compartido”, como posible base para todas las enfermedades, incluidos los polimorfismos HLA de clase II, propuesta por Gregersen et al. en 1987, representa un evento clave y un avance científico en la investigación de la AR. Dice que ciertos alelos de las moléculas HLA-DR1 y HLA-DR4 comparten una secuencia de aminoácidos común (el llamado "epítopo compartido"), lo que demuestra un vínculo entre la patogenia de enfermedades autoinmunes como la AR y estos epítopos [7] . Cabe señalar que la patogenia de la AR tiene una base poligénica. El progreso reciente en los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ha mejorado nuestro conocimiento de la susceptibilidad genética subyacente a la AR, introduciendo más de 100 loci genéticos asociados con un riesgo elevado de desarrollo de AR [5 , 6].

Otra variante de riesgo de cambio de sentido en la AR puede ser la mutación R620W en la proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22 (PTPN22) (derivada de 1858C→células T) [8], que codifica la proteína tirosina fosfatasa, una enzima expresada en células hematopoyéticas que regula la señalización del receptor de antígeno en las células B y T

[9]. Además, se ha informado que el alelo de riesgo R620W actúa como una variante de ganancia de función [10] y que la señalización del receptor de células T (TCR) y del receptor de células B (BCR) se reduce en las células que portan este alelo de riesgo. [11].

Como se mencionó anteriormente, la presencia de autoanticuerpos, como FR y ACPA, es un rasgo característico de la AR. Preceden al comienzo de las manifestaciones de la enfermedad y predicen la progresión al tipo seropositivo clásico de AR [2 , 12]; por eso se supone que estos Abs desempeñan un papel importante en la patogénesis de la AR. Dado que la AR es una enfermedad multifactorial, su desarrollo no solo puede depender de condiciones genéticas, sino también de alteraciones serológicas y factores ambientales. Se han invertido grandes recursos para comprender la influencia potencial de factores ambientales específicos, como fumar, periodontitis, infecciones específicas, falta de luz solar o alimentos procesados [13 , 14]. Además, la contaminación del aire también es un tema de gran actualidad, ya que un estudio de casos cruzados ha demostrado recientemente que existe una asociación entre una fuerte contaminación del aire, un aumento en el parámetro inflamatorio Proteína C reactiva (PCR) y la aparición de recaídas de AR [15]. Además, se cree que los cambios metabólicos desempeñan un papel, ya que se ha encontrado una composición bacteriana proinflamatoria alterada del microbioma oral [16], salival, dental e intestinal [17] en pacientes con AR. Debido a los cambios en el sistema metabólico de los pacientes con AR conocidos como paradoja de los lípidos, sus factores cardiovasculares deben controlarse de cerca [18].]. En esta revisión, resumimos los descubrimientos recientes en la patogenia de la AR y la investigación con respecto a los autoanticuerpos, las modificaciones epigenéticas y postraduccionales, la glicosilación, la autofagia y las células T. Además, nos enfocamos en el impacto de estos problemas con respecto a las posibles estrategias para la terapia de la AR en la selección de conceptos terapéuticos y criterios de valoración clínicos.

2. Autoanticuerpos implicados en la patogenia y el desarrollo de la AR

Los autoanticuerpos como FR y ACPA se determinan de forma rutinaria como marcadores séricos en pacientes con artritis reumatoide. Como un tercio de los pacientes con AR son seronegativos, estos marcadores no pueden considerarse específicos y el uso de estos parámetros es controvertido. Sin embargo, vale la pena continuar con la investigación de los autoanticuerpos, ya que ahora se ha demostrado que alrededor de un tercio de los pacientes con AR seronegativos forman Abs asociados con la AR, incluidos los isotipos IgA de FR y ACPA, así como los Abs RA33 [4 , 19] .

2.1. El papel de la FR en la patogenia y su significado clínico

Las células B que se agregan en los folículos linfoides y las estructuras similares a centros germinales de la membrana sinovial inflamada de la AR producen autoanticuerpos FR que interactúan directamente con la región Fc de la IgG acumulada. Se informa que los rangos de las pruebas basadas en FR en pacientes con AR son del 60 al 90% en cuanto a sensibilidad y del 48 al 92% en cuanto a especificidad, respectivamente [19]. Además, la evidencia apoya la esencia patogénica de la FR y su participación en la fisiopatología de la AR. La IgM FR de baja afinidad se produce mediante la introducción de complejos inmunitarios y activadores de células B policlonales, como los lipopolisacáridos de bacterias y el virus de Epstein-Barr (EBV) [19].]. En el proceso patogénico de la AR, la FR de alta afinidad (en el líquido sinovial de las articulaciones) está involucrada en la inflamación y el atrapamiento de antígenos. Curiosamente, la radiofrecuencia podría inducir localmente complejos inmunitarios en los sitios inflamatorios sinoviales, lo que podría ser seguido por la activación del complemento y la infiltración de leucocitos. Además, la FR actúa como un indicador importante en el diagnóstico diferencial y la predicción del pronóstico de los pacientes con artritis. Los isotipos de FR pueden estar presentes en la etapa preclínica años antes del inicio de la AR [19 , 20].

También se ha informado que la producción de isotipos de anticuerpos comienza con IgM, seguida de IgA y, finalmente, de isotipos IgG [21]. Cabe señalar que un título alto de FR está fuertemente asociado con un pronóstico desfavorable, enfermedad articular más hostil, mayor actividad de la enfermedad y tasas de remisión disminuidas, mayor prevalencia de manifestaciones extraarticulares y mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la AR puede clasificarse como seropositiva o seronegativa según la presencia o ausencia de FR [21 , 22].

Además, el FR de IgM se puede detectar con frecuencia a través de varios ensayos que utilizan péptidos citrulinados, más comúnmente mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Aquí, el método más utilizado es el CCP2 con especificidad no revelada. La serología FR avanzada podría ser una característica importante para el uso clínico para identificar pacientes en una etapa temprana de la enfermedad y encontrar subgrupos de pacientes que necesitan terapia activa [23].

2.2. El papel de los anticuerpos antiproteínas modificadas en la AR

Además de la RF, los autoanticuerpos contra las proteínas modificadas postraduccionalmente (Abs anti-proteína modificada o AMPA) también son un sello distintivo de la AR [24]. Una amplia gama de clases de AMPA que se unen a diversas modificaciones de proteínas, incluidas la citrulinación, la carbamilación y la acetilación, se han caracterizado en la AR [24 , 25]. En el siguiente apartado nos centramos en algunos de ellos.

2.2.1. Anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)

La citrulinación de proteínas es un proceso fisiológico común en el que un gran número de proteínas se citrulinan. Sin embargo, la citrulinación de proteínas también puede ocurrir en el proceso de inflamación, mediante el cual la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) interactúa con sitios de unión específicos en proteínas y convierte sus cadenas

laterales de arginina expuestas en citrulina [26]. Mientras que los mamíferos tienen cinco isoenzimas PAD, solo cuatro de ellas son catalíticamente activas (PAD 1, 2, 3, 4), siendo PAD2 y PAD4 las más relevantes considerando la AR, porque se sobreexpresan en las células inmunitarias [27 , 28]. El proceso de citrulinación depende del calcio, porque las PAD suelen estar bastante inactivas hasta que hay concentraciones de calcio relativamente altas [29].]. Sin embargo, tan pronto como se activan, las PAD comienzan a citrulinar numerosas proteínas. Hasta ahora, el fibrinógeno, la α-enolasa, la filagrina, la vimentina, el colágeno tipo II (CII) y la fibronectina se encuentran entre las proteínas que se han identificado como objetivos de la citrulinación [30].

El proceso de citrulinación, que convierte una arginina cargada positivamente en citrulina polar sin carga, puede influir en los enlaces de hidrógeno y la interacción iónica y, por lo tanto, interfiere con la estructura proteica organizada, lo que posiblemente lleve a la desestabilización o incluso a la supresión de las interacciones intermoleculares e intramoleculares [29 , 31 , 32].]. Además, Lundberg et al. mostró que la citrulinación CII es un mecanismo dominante para mejorar la autoinmunidad e indicó que la gravedad de la artritis se correlaciona con la expresión de PAD4 y la cantidad de proteínas citrulinadas en los sitios artríticos [33].

Como respuesta a las proteínas citrulinadas, las células B inducen la producción de ACPA. Esta respuesta inmunológica comienza desde la especificidad fina y la propagación del epítopo, hasta el aumento del título, la alteración del isotipo y la maduración de la respuesta inmunológica. El proceso continúa con la elaboración de la diversidad estructural de Abs y, en consecuencia, podría conducir a la activación de más procedimientos efectores inmunitarios. La respuesta de ACPA se basa en diferentes isotipos, incluidos IgG, IgA e IgM [34], por lo que se detectan niveles elevados de IgM e IgA en aproximadamente el 60% de los pacientes [35 , 36]. Además, la identificación de ACPA juega un papel crucial en la comprensión de la patogénesis de la AR.

Los datos disponibles son consistentes con la idea de que existe una correlación entre la AR ACPA positiva y negativa y varios antecedentes genéticos y ambientales, y este hecho indica que múltiples procesos fisiopatológicos pueden estar involucrados en los subconjuntos de la enfermedad [36].]. Para tener en cuenta, los pacientes con AR muestran una respuesta inmune humoral no estándar contra las proteínas citrulinadas expresadas en todos los sitios de inflamación. Entonces, el proceso de citrulinación se implementa en una amplia gama de tejidos inflamatorios, y esta propiedad confirma que la citrulinación es un proceso asociado a la inflamación que, por lo general, debe ser tolerado por el sistema inmunitario. Se sabe que en diferentes mecanismos fisiológicos, como las vías de señalización de la apoptosis, la concentración de calcio intracelular aumenta a niveles muy superiores al estado fisiológico. Este aumento finalmente termina en la activación de la enzima PAD [37]. Además, se pueden producir autoanticuerpos tras la exposición de péptidos citrulinados en el sistema inmunitario de personas especialmente predispuestas genéticamente. A largo plazo, las citocinas proinflamatorias reguladas al alza forman una respuesta inmunitaria compleja e impulsan la inflamación crónica como manifestación típica de la AR. Por lo tanto, se han enfatizado los ACPA y, de acuerdo con su especificidad, se ha demostrado que se pueden dividir en diferentes clases [30 , 36].

Por un lado, existe una clase de ACPA “promiscua” que es altamente específica solo para la cadena lateral de citrulina pero puede interactuar con una amplia gama de epítopos de proteínas siempre que no haya otra cadena lateral circundante que pueda inhibir directamente la interacción. Por otro lado, existe una clase denominada ACPA "privada" que interactúa con la cadena lateral de citrulina como una de las muchas cadenas laterales en el epítopo, y estos Ab son altamente específicos, incluso cuando se unen in vivo [38].]. En la ACPA privada, el reconocimiento de citrulina es similar a la identificación de la cadena lateral de aminoácidos proximales, lo que facilita la interacción específica de proteínas. En particular, aunque es más probable que los ACPA promiscuos predominen en los sueros (tanto antes como después del inicio de la AR), hasta ahora no se ha identificado de manera concluyente ninguna bioactividad patógena para ellos. Sin embargo, los ACPA privados contribuyen al reconocimiento específico de epítopos citrulinados de proteínas articulares, lo que respalda la idea de que los ACPA privados son artritogénicos. De hecho, los ACPA tienden a migrar a las articulaciones a través de la asociación con sus tejidos y aumentan las formaciones inmunitarias complejas in situ, lo que provoca erosión ósea, dolor y artritis [38 , 39].

Arnoux y colaboradores demostraron en un modelo de ratón que la inmunización con PAD puede desencadenar la producción de ACPA. Con base en sus resultados que sugieren que un "mecanismo portador de hapteno" está involucrado en la síntesis de ACPA, también pudieron sentar las bases para un nuevo modelo de ratón potencial de AR ACPA positivo [40]. Más recientemente, junto con Auger y sus compañeros de trabajo, pudieron confirmar su diseño mediante el estudio de la sangre periférica de pacientes con AR. Descubrieron que solo los pacientes con AR mostraron tanto una respuesta de anticuerpos como de células T a la enzima PAD4, lo que resultó en un aumento de los niveles de ACPA. Con base en sus hallazgos, finalmente diseñaron el "modelo de portador de hapteno" de la AR, en el que PAD4 actúa como portador, mientras que los haptenos están representados por las proteínas citrulinadas. Sus hallazgos no solo resaltan aún más el papel central de PAD4 en los procesos inmunológicos que en última instancia conducen a la enfermedad autoinmune AR, sino que también contribuyen a mejores perspectivas en la prevención de la AR a través de la tolerancia al péptido PAD [41].

2.2.2. Anticuerpos antiproteínas carbamiladas

Entre los pacientes con AR, se han identificado varios autoanticuerpos, incluidos los anticuerpos contra la proteína carbamilada (anti-CarP), los anticuerpos anti-PAD y los anticuerpos contra el malondialdehído. Entre los Abs dirigidos

contra CarP, se han realizado extensos estudios [42 , 43]. La carbamilación es una modificación postraduccional no enzimática, mediante la cual el ácido isociánico interactúa con los grupos amino libres de los aminoácidos. Aunque se pueden encontrar anticuerpos anti-CarP antes del inicio de la enfermedad, se han detectado y analizado en un número significativo de pacientes con AR y otras afecciones de salud. Sin embargo, se informó en un estudio de Lo et al. que muchos pacientes con AR exhibieron reactividad ACPA pero no representaron un grupo positivo anti-CarP en la mayoría de los casos, lo que subraya que los autoanticuerpos anti-CarP no están necesariamente involucrados en la asociación con la AR y, por lo tanto, no son absolutamente específicos de la AR [44]. También se debe tener en cuenta que los autoanticuerpos anti-CarP pueden incluso estar presentes en pacientes con AR que son seronegativos tanto para ACPA como para FR [45 , 46]. Además, la carbamilación se asocia con una disminución de la funcionalidad de varias enzimas y hormonas. Además, la carbamilación extensa podría estimular una retroalimentación autoinmune contra las proteínas carbamiladas en individuos susceptibles, y se ha demostrado que las respuestas inmunitarias primarias, la quimiotaxis, la activación de las células T, la producción de anticuerpos y la IL (interleucina)-10-, IL-17- , y la producción de interferón (IFN)-γ podría ser inducida por proteínas carbamiladas. Además, la activación de las células T y la amplia respuesta de anticuerpos pueden facilitar el reconocimiento de péptidos carbamilados y citrulinados en las articulaciones, lo que puede terminar con el desarrollo de artritis erosiva [43]. Cabe señalar que los péptidos carbamilados y citrulinados contribuyen de forma complementaria a la provocación de las respuestas autoinmunes [47].

El impacto de activación inmunológica de la carbamilación aumenta las características artritogénicas de los péptidos citrulinados; esta propiedad representa un nuevo mecanismo de acción para la patogenia de la artritis autoinmune [43]. Recientemente, se demostró que la existencia de anticuerpos anti-CarP se correlaciona con una actividad elevada de la enfermedad y una discapacidad significativa en pacientes con AR a lo largo del tiempo [48]. Para tener en cuenta, se revelaron correlaciones estadísticamente significativas en pacientes con ACPA positivo y negativo [49]. Por ejemplo, la presencia de anticuerpos anti-CarP en pacientes con artralgia sugiere un desarrollo de AR independiente de ACPA. Dadas estas observaciones, no se reconoce claramente si los Abs anti-CarP son más bien un efecto de reacción cruzada de los ACPA o si representan un evento de cebado independiente. En este contexto, los Abs anti-CarP pueden considerarse indicadores útiles para identificar pacientes potenciales con AR en algunos casos [50], pero como han demostrado los estudios, sus propiedades para actuar como biomarcadores para diagnosticar la AR son limitadas [51]. Dado que la ausencia de Abs anti-CarP se ha observado en pacientes con otras enfermedades reumáticas inflamatorias, así como en individuos sanos [52], su aparición puede considerarse específica de la AR hasta cierto punto, pero como los resultados de un gran estudio realizado por Lo et al. mostró recientemente, en el que se analizaron más de 4,6 millones de péptidos, hay más oportunidades para identificar epítopos de ACPA inexplorados que son más específicos para la AR [44]. En general, se puede concluir que la combinación de anti-CarP Abs, ACPA y FR son particularmente beneficiosas para el diagnóstico temprano de pacientes con AR [53].

2.2.3. Anticuerpos anti-PAD4

La enzima citrulinante peptidilarginina deiminasa 4 (PADI4) se identificó como un gen de susceptibilidad en un estudio de casos y controles realizado por Suzuki et al., utilizando polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y también examinando el suero de personas que padecen AR [26]. Además, Suzuki y colaboradores demostraron en su estudio que el gen de susceptibilidad descrito está asociado con niveles más altos de péptido Abs citrulinado en pacientes con AR [26]. Curiosamente, este cambio ya se puede detectar en las primeras etapas de la AR en humanos, momento en el que el sistema inmunitario colapsa y se producen graves problemas de autoinmunidad [26]. Recientemente, se ha revelado que la autocitrulinación de PAD4 como mecanismo de control podría inactivar la enzima al cambiar la estructura de la enzima.54], lo que lleva a un aumento en su reconocimiento por autoanticuerpos humanos [37]. Además, se pueden encontrar autoanticuerpos anti-PAD4 en aproximadamente el 35 % de los pacientes con AR (con más del 95 % de especificidad). Los anti-PAD4-Abs tienen valor predictivo y pronóstico para los pacientes con AR porque pueden atacar y activar la PAD, mejorando la eficiencia catalítica de la enzima al reducir su requerimiento de calcio. Los efectos funcionales de los anticuerpos anti-PAD4 dependen de su interacción con varios sustratos de PAD4 o los epítopos a los que se unen. Además, se sugiere que los Abs anti-PAD4 pueden tener un impacto negativo en la actividad de PAD4 al interrumpir su dimerización, que es esencial para la actividad completa de la enzima y podría conducir potencialmente a la degradación conjunta por parte de proteasas humanas como las MMP.55]. Sin embargo, los Abs anti-PAD4 no tuvieron una asociación significativa con los niveles de ACPA y la actividad de la enfermedad en los pacientes. Sin embargo, dado que comúnmente se identifican después de la aparición de ACPA, se sugiere que estén asociados con la existencia de ACPA [56].

2.2.4. Anticuerpos anti-b-Raf y anti-RA33

Los autoanticuerpos anti-b-Raf activan la función de la quinasa b-Raf, lo que podría conducir a la producción de citocinas proinflamatorias e inflamación articular. Estos Ab son producidos por aproximadamente el 21-32% de los pacientes con AR [2]. Curiosamente, casi un tercio de los pacientes con AR anti-CCP2 negativos son anti-b-Raf (*serina/treonina-proteína quinasa b-Raf*) positivos [2 , 57]. Por lo tanto, estos son uno de los autoanticuerpos más interesantes para clasificar a los pacientes con AR ACPA negativos [58]. Además, los anticuerpos contra la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1 (Anti-RA33) y las células T que se dirigen a RA33 también pueden estar asociados con la autoinmunidad y la inflamación [59].]. Pueden ejercer sus efectos a través de la formación de complejos inmunes oa través de la inducción de la secreción de citocinas que podrían desencadenar y desarrollar el proceso patogénico. Las funciones patogénicas de los Abs anti-RA33 aún no se han dilucidado; podrían detectarse en las primeras etapas de la AR o incluso años antes del inicio de las manifestaciones clínicas. De hecho, también hay

evidencia de que estos Abs no contribuyen significativamente a las erosiones óseas oa la actividad de la enfermedad [60].

3. El papel de las modificaciones epigenéticas y la glicosilación en la AR

La epigenética es el estudio de los cambios celulares y fisiológicamente reversibles en la función de los genes mientras la secuencia de ADN no cambia. En otras palabras, la epigenética implica cambios heredados en la expresión génica sin modificación de las estructuras genéticas. Los mecanismos epigenéticos son sensibles a estímulos externos y las alteraciones epigenéticas son cruciales para el desarrollo de las células inmunes y la modulación de sus procesos de diferenciación. Estos procesos son muy importantes en la maduración de anticuerpos y la respuesta de autoanticuerpos [58 , 61]. Una vez seleccionadas para la proliferación y supervivencia, las células B se diferencian en plasma o células de memoria dependiendo de los diferentes estímulos a los que están expuestas. Por ejemplo, las células B de memoria se diferencian en células plasmáticas en respuesta a la estimulación por antígenos y receptores tipo Toll (TLR), entre otros factores [62 , 63]. Los mecanismos epigenéticos incluyen la regulación de la expresión génica a través de la metilación del ADN, modificaciones de histonas postraduccionales y ARN no codificantes (ncRNA). A diferencia de las mutaciones genéticas, los cambios epigenéticos son reversibles, lo que los convierte en un objetivo terapéutico adecuado. Recientemente, se ha informado sobre el uso de fármacos (por ejemplo, azacitidina, etinostat, vorinostat, tazemetostat, molibresib) que modifican los cambios epigenéticos en el tratamiento de varios tipos de cáncer, afecciones neurológicas y enfermedades cardíacas [64 , 65]. Dado que las modificaciones epigenéticas son esenciales para regular la expresión génica, las terapias epigenéticas podrían ser una palanca importante para el diagnóstico y el tratamiento de la AR [62 , 63 , 66].

3.1. Metilación y desmetilación del ADN

La metilación y la desmetilación regulan la expresión de genes específicos dependientes de tejidos. Se ha demostrado que durante el desarrollo de las células B de la médula ósea y la diferenciación periférica, se produce una desmetilación progresiva en el genoma de las células B [66]. En las regiones promotoras y potenciadoras de genes, las ADN metiltransferasas metilan la citidina a 5-metilcitosina y silencian la expresión génica. La desmetilación pasiva o activa podría desmetilar la 5-metilcitosina a su forma no metilada [66 , 67]. La desmetilación del ADN surge durante la diferenciación de las células B en células plasmáticas, predominando la hipometilación del ADN en Prdm1 [68]. Además, el patrón de metilación del ADN también cambia en la AR, lo que conduce a la progresión de la enfermedad [69].]. Cabe destacar que los genes de los sinoviocitos similares a los fibroblastos (FLS) de la AR y de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) están hipometilados en los pacientes con AR [70]. También se han encontrado loci hipometilados en otros genes relacionados con la AR, como el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3) [71]. La activación de este gen se asocia con una mayor expresión de IL-6, que desempeña un papel clave en la patogenia de la AR [72]. Estudios recientes revelaron una nueva firma de metilación en células T y B en pacientes con AR temprana [66 , 71]. La alteración en el patrón de metilación del ADN en las primeras etapas del desarrollo de la AR afectó la progresión de la enfermedad. Además, el nivel de metilación del promotor de IL-6 en PBMC en pacientes con AR es significativamente más bajo que en pacientes de control sanos [73].

3.2. Modificaciones de histonas

Otro cambio epigenético importante es el patrón alterado de modificación de histonas, que puede desempeñar un papel en el desarrollo de la AR [74]. Además, la fosforilación, la acetilación, la ubiquitilación y la sumoilación son diferentes modificaciones postraduccionales covalentes de las histonas. El equilibrio entre las histonas acetilasas y las histonas desacetilasas es esencial, pero en pacientes con AR se observó hiperacetilación de histonas [75]. Aquí, la histona H3 de FLS en pacientes con AR estaba altamente acetilada en la región promotora del gen IL-6, y se ha demostrado que los inhibidores de la histona acetiltransferasa (HAT), como la curcumina, reducen la secreción de IL-6, lo que indica la importancia de mecanismos epigenéticos en la patogénesis de la AR [76].

La acetilación reversible es una de las modificaciones más importantes en los residuos de lisina. Esta modificación está regulada por las histonas desacetilasas (HDAC), que están involucradas en la condensación de la cromatina, la represión de la transcripción, la diferenciación de subconjuntos de células T y las enfermedades autoinmunes mediadas por células T [63]. Dado que la expresión de un gran número de genes está controlada por HDAC y modulan una variedad de funciones de proteínas a través de la desacetilación sin histonas, pueden desempeñar un papel en trastornos y enfermedades. De hecho, se han encontrado desregulaciones de HDAC en forma de niveles anormales que conducen a un aumento o disminución de la actividad en varias células, como macrófagos, FLS y PBMC en el contexto de la AR [77].]. Dado que se correlacionan directamente con una mayor actividad de la enfermedad, las HDAC pueden utilizarse como otra estrategia de tratamiento [75 , 78]. De hecho, se ha demostrado que el uso de inhibidores de HDAC es eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias [79], y la eliminación de HDAC1 en las células T incluso conduce a una protección completa de la artritis inducida por colágeno (CIA) en ratones [80], que es un nuevo objetivo de tratamiento en la AR [81].

3.3. glicosilación

La glicosilación es una modificación postraduccional con efectos significativos sobre las funciones biológicas, y la modificación puede conducir a una respuesta inflamatoria en el sistema inmunitario humoral [82]. Cabe señalar que se ha informado que los pacientes con enfermedades autoinmunes como la AR experimentan diferentes patrones de glicosilación de IgG total [83]. Además, la fucosilación, la galactosilación y la sialilación son tipos diferentes de

glicosilación de anticuerpos [84]. Varios estudios han demostrado la importancia de la glicosilación en las regiones Fab variables de Abs [85], que ocurre en más del 90 % de IgG-ACPA [86]. Sin embargo, el grado de glicosilación de los dominios variables es mucho mayor y, según el tipo y la composición de los glucanos [87], la glicosilación de anticuerpos podría funcionar de forma proinflamatoria o antiinflamatoria [88]. Cabe señalar que el nivel de fucosilación aumenta en pacientes con AR, especialmente durante la inflamación crónica [89], pero el nivel de sialilación se reduce en la IgG de estos pacientes y también en modelos de ratón [87 , 89]. La galactosilación y la sialilación son actores clave en la regulación de la función efectora de anticuerpos [87 , 90]. La sialilación de Abs cambia su conformación estructural, reduce su afinidad por FcγR y, en consecuencia, sus funciones efectoras inflamatorias. En ACPA, los dominios Fab están altamente galactosilados y sializados, y en pacientes con AR, el patrón de glicosilación de Fc cambia en ACPA [87 , 89 , 91]. La adición de diversos sitios de N-glicano y glicosilación [86] en los dominios variables de las IgG se correlaciona con el riesgo de desarrollar transformaciones de AR [92].

Recientemente, Zhipeng Su et al. empleó espectrometría de masas de ionización por electropulverización con trampa de iones lineal (LTQ-ESI-MS) para identificar N-glicanos permetilados IgG en pacientes con AR. Su estudio mostró que la IgG purificada total de la AR tiene una galactosilación, una sialilación más baja y una fucosilación considerablemente más baja en comparación con los controles sanos. Por lo tanto, en pacientes con AR debería haber una asociación positiva entre la N-glicosilación aberrante y los niveles de FR [93].]. Recientemente, el análisis de las estructuras cristalinas de ACPA demostró que los glucanos del dominio V se colocan en las proximidades del bolsillo de unión. Su modelado dinámico ha demostrado el potencial de los glucanos del dominio V para interactuar con las regiones de unión a antígenos. Cabe destacar que las células B Ramos humanas que portan receptores de células B glicosilados con dominio V (en comparación con sus homólogos no glicosilados) experimentan un aumento de la señalización después de la estimulación [93]. Además, recientemente se han utilizado nanopartículas a base de glicanos para estimular el sistema inmunitario [94].

4. Intercambio de autoanticuerpos y células T en la AR

La patogenia de la AR ocurre típicamente en las articulaciones sinoviales, donde las células inmunitarias invaden la membrana sinovial. Además, el número de FLS en la capa subyacente de la membrana sinovial aumenta significativamente, lo que lleva a la formación de pannus. FLS observado en RA desarrolla un fenotipo agresivo que contribuye a una mayor invasividad en la matriz extracelular, lo que lleva a un mayor daño articular. Además, la AR FLS contribuye a la destrucción del cartílago y la degradación de las articulaciones al generar citocinas (IL-6, IL-8) y proteasas degradantes de la matriz (MMP) que ayudan a mantener la enfermedad inflamatoria de la AR. Debido a la abundancia de células T de memoria CD4 $^{+}$ en las articulaciones dañadas de pacientes con AR y la expansión de CD4 $^{+}$clones en el tejido sinovial de la enfermedad temprana, la proliferación de células T podría ser inducida por antígenos locales. Además, la eficacia del bloqueo de la coestimulación para la interacción de CD80/CD86-CD28, como la proteína asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA)-4-Ig, destaca la importancia de las células T en la patogenia de la AR [95].]. La enfermedad autoinmune de la AR generalmente se asocia con el gen del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II), particularmente los alelos DR. Estos genes son los más esenciales en la denominada AR seropositiva o clásica. La identidad o función del MHC II no se ha establecido de manera concluyente en la enfermedad. Sin embargo, esta asociación proporciona una fuerte evidencia de que las células T autorreactivas están involucradas en las primeras etapas de la patogénesis de la AR. Cabe señalar que no se requieren células B para activar las células T, aunque generalmente se requieren células T para generar células de linaje B productoras de IgG con cambio de clase [96 , 97].

Stastny et al. fueron los primeros en establecer una asociación entre RA y HLA-DRB1, y su informe fue confirmado por GWAS [98 , 99]. Esta asociación finalmente condujo a la mencionada "hipótesis del epítopo compartido" promovida por Gregersen y colaboradores, un hito en el estudio posterior de la AR. De acuerdo con el concepto de esta hipótesis, una secuencia de cinco aminoácidos que se encuentra en alelos HLA-DRB1 específicos (epítopo compartido) se asocia con una mayor susceptibilidad a la AR, lo que contribuye al riesgo de enfermedad de AR [7]. Sobre esta base, Hill y sus colaboradores propusieron por primera vez que los alelos DRB1 con el epítopo común pueden provocar una respuesta autoinmune a los antígenos RA citrulinados debido a un aumento significativo en la interacción MHC-péptido acompañada de una respuesta de células T CD4 $^{+}$ activadas. en ratones transgénicos HLA-DRB*0401 [100]. Posteriormente, se descubrió un nuevo péptido citrulinado-CII basado en su capacidad para activar las células T CD4 $^{+}$ de individuos HLA-DRB1*10:01 positivos, lo que resultó en la producción de citocinas proinflamatorias (IFN-γ, TNF, IL- 17, IL-13, IL-10) [101]. En un gran estudio realizado por Sidney y colaboradores, se analizaron más de 200 péptidos citrulinados de colágeno II y vimentina para investigar sus propiedades de unión. Aquí, se encontró que 117 péptidos se unen con afinidad significativa a los alelos de epítopos compartidos asociados con HLA-DRB1*01:01/HLA-DRB1*04:01 RA. En este contexto, ahora se sugiere que la citrulinación tiene una influencia aún más fuerte en el reconocimiento de células T que la propia unión de HLA [102].

Además del epítopo compartido, también se ha demostrado que los genes que codifican PTPN22, CD28 y CTLA4 (responsables de la activación y diferenciación de las células T) están asociados con la AR [5 , 103 , 104]. Sin embargo, la búsqueda de epítopos de células T inmunodominantes sigue siendo un importante punto de partida en el campo del estudio de la AR. Los subconjuntos importantes de células T CD4 $^{+}$ involucradas en la AR incluyen las células T auxiliares (Th)1, Th17, células T reguladoras (Treg), Tfh y células citotóxicas. De hecho, en la articulación sinovial, la activación de los macrófagos es inducida por las células Th1 y se caracteriza por una capacidad elevada para la producción de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF) [105 , 106].

Se ha informado que la abundancia de células Th17 en la sangre periférica de pacientes con AR varía desde aumentar hasta mantener el statu quo. Además, de acuerdo con los resultados del análisis de péptido-HLADR-tetrámero ex vivo, se encuentran citocinas inductoras de Th17 en la articulación sinovial [107] y se ha demostrado que la IL-17 sinovial induce la resorción ósea en pacientes con AR [108]. Además, Coutant et al. han demostrado que las células dendríticas disfuncionales no solo están asociadas con enfermedades autoinmunes, sino que también contribuyen al aumento de la abundancia de Th17 a través de la secreción alterada de citoquinas. Brevemente, se liberan citoquinas que provocan una presentación inadecuada de autoantígenos a las células T, lo que da como resultado un desequilibrio negativo entre los tipos de células T colaboradoras, como Th17 y Tregs [109].], apoyando la idea de que las células Th17 son de gran relevancia en el desarrollo de la AR. Recientemente se ha sugerido que las células T productoras de IL-17 pueden desempeñar un papel en la etapa temprana de la enfermedad o representar una parte importante en un subtipo de pacientes con AR [110]. Además, tanto en el líquido sinovial como en los tejidos de los pacientes con AR, se acumulan FOXP3 $^{+}$ CD25 $^{+}$ CD4 $^{+}$ Tregs [111]. Además, estudios ex vivo han confirmado la existencia de células T CD4 $^{+}$ con potencial citotóxico (CD4 $^{+}$ CTLs) en diversas enfermedades virales humanas como citomegalovirus (CMV), EBV, influenza, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), dengue, Hantavirus y parvovirus B19 [112, 113 , 114], aunque la cantidad de CTL CD4 $^{+}$ periféricos suele ser muy baja en individuos sanos, y las células T nulas CD4 $^{+}$ CD28 (subconjunto de células T proinflamatorias) no están predominantemente presentes en el líquido sinovial [115]. Sin embargo, también se ha encontrado que las células T CD4 $^{+}$ CD28 $^{-}$ están significativamente aumentadas en enfermedades autoinmunes como la AR. Además, los informes han demostrado que una acumulación tan significativa del subconjunto de células T CD4+CD28- ^{solo} se encuentra en individuos CMV-positivos, en quienes el $^{CD4+}$ CD28-La concentración de células T fue 22 veces mayor en comparación con los pacientes con AR negativos para CMV. Esta observación contribuye a un posible vínculo entre las infecciones por CMV y la producción de CTL CD4 $^{+}$ en pacientes con AR [116]. Se ha demostrado que la estimulación repetida con antígenos es una característica clásica de la inflamación crónica y una característica convincente de la formación de CTL CD4 $^{+}$[112].

Las células T con reacción propia o cruzada pueden proporcionar la coestimulación necesaria de las células B para inducir la producción de autoanticuerpos. Este tipo de soporte de células B parece ser el papel principal de las células T en varios modelos animales de AR probados [117], ya que las células T no son necesarias para la perpetuación de la enfermedad [118]. Sin embargo, se ha demostrado que la activación de las células T autorreactivas se encuentra entre los factores importantes que conducen a la enfermedad autoinmune a una etapa crónica [119].

Ya se ha demostrado que los TCR tienen un gran papel en la expansión de la artritis. Por lo tanto, algunos estudios se han centrado en las mutaciones de TCR que podrían conducir a una alteración de la señalización de TCR, un mayor número de células T autorreactivas y, en última instancia, el desarrollo de artritis [120]. Además, la endofilina A2 (EA2) se ha identificado como un regulador de la internalización de TCR, la transducción de señales y las funciones efectoras de células T aguas abajo, y la deficiencia de este gen regula profundamente la artritis y podría conducir a la protección contra la autoinmunidad [121] , restringiendo la inducción de células T autorreactivas. Comprender sus efectos sobre el mecanismo de activación de las células T podría conducir a nuevos conocimientos y soluciones terapéuticas para la AR y todas las demás enfermedades inflamatorias dependientes de las células T [121]. La etiología de la AR se presenta enFigura 1.

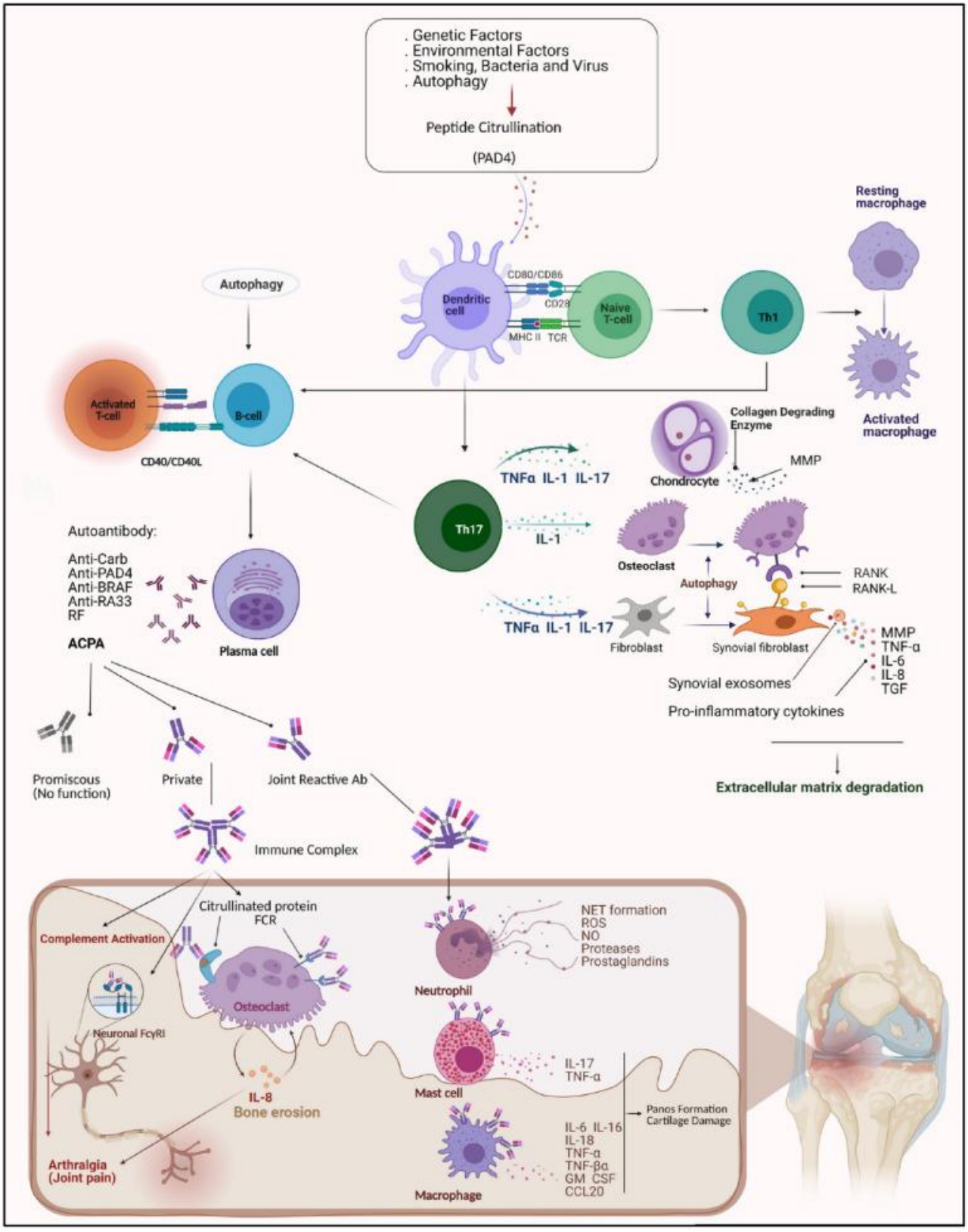


Figura 1

La etiología de la artritis reumatoide. Múltiples factores, como antecedentes genéticos, tabaquismo, infecciones bacterianas, infecciones virales y autofagia, están involucrados en catalizar el proceso de conversión de arginina en citrulina por la enzima PADI4. La presentación de antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos (APC) activa las células T vírgenes, Th1, Th17 y Th2. Las células Th1 provocan la activación de los macrófagos en la articulación sinovial por una capacidad elevada para secretar TNF proinflamatorio. Th17 produce IL-17, IL1 y TNF-α, que afectan a los condrocitos, osteoclastos y fibroblastos. Los condrocitos liberan enzimas liberadoras de colágeno y matriz-metaloproteinasa (MMP). Los fibroblastos se transforman en FLS, que producen citocinas proinflamatorias que conducen a la destrucción de la matriz extracelular. Las células T activan las células B y las células plasmáticas que secretan una variedad de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos pueden unirse a los neutrófilos y macrófagos y provocar la formación de pannus y daños en el cartílago. También pueden formar un complejo inmunitario que provoca dolor en las articulaciones y destrucción ósea.

5. El papel de la autofagia y el estrés oxidativo en la AR

La autofagia es un proceso fisiológico vital que dirige a las células a responder al daño mediante la destrucción de autocomponentes inútiles y no esenciales. A pesar de su papel en la patología humana, la autofagia está involucrada en el recambio de organelos y la eliminación de agregados de proteínas [122]. Durante el estrés celular, es responsable de la degradación de los componentes intracelulares para producir trifosfato de adenosina (ATP) y mantener las funciones celulares esenciales [123]. Sin embargo, el proceso de autofagia puede ser un arma de doble filo: hasta la fecha, existe una evidencia creciente de que la autofagia puede desencadenar enfermedades autoinmunes [124], y al observar niveles elevados en el tejido sinovial de pacientes con AR, se ha demostrado que la autofagia promueve el desarrollo de la AR [124 ,125]. El complejo mTOR 1 (mTORC1), que actúa como sensor del nivel de energía celular, juega un papel importante en la inducción de la autofagia. Se inhibe por el hambre nutricional, lo que lleva a la activación de la autofagia. De hecho, se han encontrado anomalías en el eje de señalización de PI3K/AKT/mTOR en pacientes con AR [126], por lo que la supresión de la señalización de mTOR podría ser un enfoque alternativo para el tratamiento de la AR [127].

Además, Nedjic et al. han informado un alto nivel de autofagia en las proteínas tirosina quinasas (PTK), y esta observación puede sugerir un papel para la autofagia en el desarrollo del repertorio de linfocitos durante la selección tímica. De acuerdo con este estudio, recientemente se demostró que la selección de TCR restringidos por MHC II estaba alterada en ratones trasplantados con timo ATG5-/-. Además, la alteración de la autofagia y la falta de autotolerancia podrían ser la causa de numerosos síntomas autoinmunitarios informados en estos animales [128]. La autofagia podría participar en una respuesta autoinmune prolongada que promueve la supervivencia de las células autorreactivas e inflamatorias, la secreción de citoquinas y la presentación de antígenos citrulinados [97].]. A la luz de esto, los moduladores de autofagia podrían considerarse como otra opción terapéutica para aumentar la eficacia del tratamiento de la AR [127].

5.1. Autofagia y Apoptosis

Según el papel de las células Th1 en la AR, que cuando se activan conducen a la destrucción ósea regulada por osteoclastos, la evidencia reciente sugiere que la autofagia puede estar involucrada en la osteoclastogénesis. En particular, la hipoxia, que desencadena la activación de la autofagia, parece provocar la maduración de los osteoclastos [129]. Además, se ha demostrado que la terapia con el activador del receptor del ligando NF-κB (RANKL) podría conducir a una regulación positiva de los marcadores relacionados con la autofagia. La caída de la proteína de carga, p62, podría disminuir la expresión de los genes asociados a la osteoclastogénesis [130]. De hecho, la inhibición de la autofagia ha aliviado la erosión ósea y el número de osteoclastos en modelos experimentales de ratones con artritis [131].]. Estas observaciones sugieren que la autofagia juega un papel crucial en la descomposición del tejido óseo. Como resultado, los medicamentos dirigidos a la regulación negativa de la autofagia podrían utilizarse en pacientes con AR para prevenir la reabsorción ósea [132].

La autofagia es un proceso controlado genéticamente que promueve la supervivencia celular en condiciones de deficiencia de nutrientes, y la correlación entre la autofagia y la apoptosis como dos procesos fisiológicos altera el destino celular [133]. Dado que la autofagia elimina las mitocondrias dañadas, desempeña un papel en la reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el ADN defectuoso, lo que dificulta la apoptosis [133 , 134]. Se ha informado que la escisión de Beclin-1 dependiente de caspasa y su localización mitocondrial estimulan la secreción de factores proapoptóticos de estos orgánulos [135].]. El equilibrio entre la supervivencia y la muerte celular juega un papel clave en la patogenia y el desarrollo de la AR. Además, la apoptosis ayuda a terminar con la inflamación mediante el bloqueo de la activación extrema de las células inmunitarias y la secreción de citoquinas. De hecho, se ha demostrado que la apoptosis está regulada negativamente en el tejido con AR [136 , 137]. RA FLS experimenta un patrón multifacético de cambios moleculares que conducen a la activación de genes y vías relacionados con la AR (p. ej., vía AP-1, NF-kB) que se cree que son responsables de su fenotipo agresivo e invasivo [138]. La resistencia de FLS a la inducción apoptótica puede ser responsable del deterioro progresivo de los tejidos óseos y cartilaginosos, y pueden estar involucrados varios procesos intracelulares como la autofagia. Sin embargo, la interacción entre la autofagia y la apoptosis sigue siendo controvertida [139].

Más interesante aún, se ha informado que la inducción de la autofagia podría conducir a la autoprotección de las células de AR de la apoptosis y una mayor vida útil [124]. De acuerdo con esta hipótesis, el estrés del retículo endoplásmico (ER) podría causar una mayor autofagia en pacientes con AR en comparación con pacientes con osteoartritis (OA) [140]. Además, RA-FLS parece ser más resistente a la inducción de muerte celular [141 , 142]. De hecho, en los tejidos sinoviales de los pacientes con AR, hubo una asociación inversa entre la autofagia y la apoptosis [141].]. Esta propiedad podría confirmar la asociación de la autofagia con el fenotipo resistente a la apoptosis de los sinoviocitos de la AR. Según un informe reciente en el modelo de ratón de la CIA, la inhibición de la autofagia podría reducir la inflamación sinovial y aumentar la apoptosis de las células sinoviales mediante la regulación de las vías de señalización de PI3K/AKT. De hecho, estos datos sugieren que la autofagia juega un papel protector esencial contra la apoptosis. Por lo tanto, los enfoques terapéuticos basados en la supresión de la autofagia pueden tener un impacto significativo en el tratamiento de la AR [125].

5.2. Autofagia en la homeostasis de los linfocitos

Se ha demostrado que la inhibición de la autofagia afecta la activación de las células T [143], y la eliminación de la globulina 7 antitimocito (ATG7) disminuye los niveles de ARNm de IL-2 y la producción de ATP. Esto sugiere que la autofagia es necesaria para garantizar el suministro de energía adecuado para la activación de las células T. También se informaron datos relacionados para los linfocitos B [144]. Los resultados obtenidos indican que la autofagia es importante para la maduración de las células B y el mantenimiento del reservorio de estos linfocitos en la periferia. Además, la AR como una enfermedad autoinmune sistémica se define por la secreción de autoanticuerpos patógenos de las células plasmáticas (PC). Los niveles elevados de estos Ab podrían estar asociados con defectos de autofagia, y la autofagia parece estar involucrada en el "programa de diferenciación de PC", debido a su activación durante este proceso [145]. Como resultado, la supresión de la autofagia hace que las PC sean más sensibles a la muerte celular, lo que detiene la secreción de anticuerpos. De acuerdo con estos datos, Conway et al. han logrado resultados similares, lo que demuestra el papel especial de la autofagia en la homeostasis de las PC [146].

Van Loosdregt ha informado que la población de células T $CD4^+$ de pacientes con AR tratados con hidroxicloroquina (HCQ) (un inhibidor de la autofagia) aumentó los niveles de proteínas asociadas a microtúbulos 1A/1B cadena ligera 3B (LC3-II) y el número de autofagosomas en comparación a células de donantes sanos [147]. Se encontró hiperactivación de la autofagia en células T $CD4^+$ en sitios de inflamación en el modelo de ratón CIA. Además, los síntomas de artritis se redujeron en modelos animales inyectados con HCQ. Dadas estas circunstancias, se podría concluir que la autofagia podría preservar las poblaciones de células T y B autorreactivas para inducir una respuesta inflamatoria crónica sostenida en la AR. Sin embargo, se requiere más evidencia experimental para confirmar esta hipótesis [147].

5.3. Autofagia y citrulinación

La autofagia parece desempeñar un papel en la presentación de péptidos citrulinados y la producción de Abs anti-CCP en la AR. De hecho, Irlanda et al. han demostrado que las células presentadoras de antígenos requieren autofagia para la presentación exitosa de proteínas citrulinadas, y la inhibición de la autofagia detiene esta presentación de antígenos [148], mientras que la autofagia no es necesaria para presentar antígenos no modificados. Además, la expresión de enzimas como PAD y factores proautofágicos como el desprecio de nutrientes conducen a una mayor presencia de péptidos citrulinados en las células B [149].]. En un estudio reciente, se promovió la expresión de proteínas citrulinadas como vimentina y α-enolasa en FLS de pacientes con AR después del tratamiento con rapamicina como inductor de autofagia. Además, se encontró una correlación directa entre los niveles de LC3-II y los títulos de anti-CCP en monocitos de pacientes con AR activa temprana [149]. Esta evidencia destaca el papel de la activación de la autofagia en la ruptura de la autotolerancia por la producción sostenida de péptidos citrulinados. A la luz de estos hechos, la citrulinación podría considerarse como un "marcador bioquímico de autofagia" [150].

5.4. estrés oxidativo

Un desequilibrio en la regulación del estrés oxidativo tiene un papel esencial en la terapia de enfermedades autoinmunes inflamatorias a través de la modulación de los mecanismos del destino celular. Además, las mitocondrias son la principal fuente metabólica de ROS. Sin embargo, los estímulos inflamatorios también podrían activar el complejo NADPH oxidasa 2 (NOX2) para que sea una fuente primordial de ROS en células específicas [151]. Para tener en cuenta, la mitofagia (degradación de mitocondrias mediada por autofagia) mantiene el equilibrio adecuado de las especies oxidativas. Sin embargo, la interacción entre la autofagia y el estrés oxidativo es más complicada en el contexto de la AR, y el estado oxidativo total es mayor en los pacientes con AR [152].]. Además, el nivel de ROS de los neutrófilos se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Dado que se ha demostrado que las ROS participan en la formación de autofagosomas, la inducción de la autofagia mediada por ROS podría ser fundamental en la resistencia de las células T sinoviales y periféricas de la AR contra la apoptosis y la producción de péptidos citrulinados en las APC [153].

Además, el factor 1 citosólico de neutrófilos (NCF1, rs201802880, alelos mayor/menor: A/G, sustitución de aminoácidos: C a T de arginina a histidina) del complejo NOX2 (también conocido como p47PHOX), que es esencial para la iniciación de ROS , se ha demostrado que juega un papel importante en las enfermedades autoinmunes. En el genoma humano, la estructura genómica de NCF1 es muy compleja, por lo que se excluyó de GWAS. Además, dos pseudogenes no funcionales con una secuencia casi idéntica se encuentran cerca del gen NCF1, que muestra un número variable de copias [154]. Lo más probable es que realice sus funciones regulando los niveles de peróxido. Además, el superóxido podría convertirse en peróxido o aniones de peroxinitrito cuando reacciona con el óxido nítrico (NO) en un ambiente acuoso [154]. De hecho, en las respuestas celulares e inmunitarias, el superóxido y los peroxinitritos desempeñan un papel dual. Olofsson y Hultquist et al. han demostrado previamente que un polimorfismo de un solo nucleótido en NCF1 podría resultar en una sustitución de aminoácidos con pérdida de función [155 , 156] y que esta pérdida de función puede conducir a un mayor riesgo de desarrollar artritis. Se ha demostrado que en ratones, se encontró que un defecto de superóxido causado por mutaciones en el gen NCF1 causa artritis y lupus [157]. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que un SNP en el gen NCF1 está relacionado con una variedad de diferentes afecciones inflamatorias y autoinmunes, cada una con diferentes vías patogénicas aguas abajo reguladas por NCF1 [158].

La tarea de identificar los genes que sustentan los loci de rasgos cuantitativos (QTL) para enfermedades complejas como la AR es difícil y requiere mucho tiempo. Olofsson et al. descubrió que un polimorfismo natural de NCF1 controla

la gravedad de la artritis mediante la clonación posicional del Pia4 QTL en ratas [155]. El alelo NCF1 asociado a la enfermedad reduce la respuesta del estallido oxidativo y fomenta la activación de las células T artritogénicas. Se ha demostrado que los tratamientos que estimulan el complejo NADPH oxidasa promueven el desarrollo de la artritis. En consecuencia, NCF1 está relacionado con un mecanismo autoinmune novedoso que podría conducir a enfermedades de artritis extremas como la AR en humanos [155].

6. Estrategias de tratamiento en la AR

6.1. Tratamiento de primera línea

El tratamiento estándar actual de la AR incluye la aplicación de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), utilizados principalmente para controlar el dolor y la inflamación, glucocorticoides (GC) y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Los pacientes con AR diagnosticada tempranamente pueden beneficiarse de estas terapias para aliviar la inflamación y otros síntomas de la enfermedad, ya que estas terapias tienen como objetivo la inhibición de los mediadores inflamatorios para tratar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad [159]. Sin embargo, la administración a largo plazo de estos medicamentos puede causar efectos secundarios adversos, como problemas gastrointestinales asociados con vómitos, úlceras estomacales, acidez estomacal o hemorragia gastrointestinal [160 , 161]. Las terapias más específicas para el objetivo y las estrategias novedosas podrían ayudar a minimizar estos efectos adversos y, al mismo tiempo, aumentar la eficiencia del tratamiento. Por lo tanto, se han desarrollado o se están investigando muchos enfoques diferentes, y se citan en la siguiente sección.

tabla 1 proporciona una descripción general de las estrategias de tratamiento de la AR establecidas, así como de enfoques novedosos.

tabla 1 **Estrategias de tratamiento para la terapia de la AR**.

	Tratamientos estándar		
	Terapia	**Mecanismos de acción**	**referencias**
Tratamientos de Primera Línea	**AINE** *(es decir, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etoricoxib, celecoxib)*	La inhibición de las enzimas COX-1 y/o COX-2 bloqueó la formación de prostaglandinas proinflamatorias del metabolismo del ácido araquidónico, interrumpiendo así el ciclo inflamatorio.	[160,161,162,163]
	Glucocorticoides (GC) *(es decir, prednisona, prednisolona, budesonida)*	Activación o supresión de la síntesis de proteínas, incluidas citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatorias y moléculas de adhesión mediante la activación del receptor citosólico de glucocorticoides; por lo tanto, modificación de respuestas inmunes y mecanismos inflamatorios.	[164,165,166,167,168]
	DMARD *(es decir, metotrexato (MTX),*	Impide la proliferación de células inmunitarias. Alivia síntomas como el dolor articular y previene el daño articular.	[169]
	Hidroxicloroquina (HCQ),	Interfiere con el metabolismo de los desoxirribonucleótidos, altera la presentación de antígenos y aumenta la estabilización de la membrana lisosomal.	[170]
	sulfasalazina,	Efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, que se atribuyen a sus productos de degradación sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico.	[171]
	leflunomida,	Interfiere con la síntesis de pirimidina, que es necesaria para la activación de los linfocitos.	[172]
	azatioprina)	Bloquea el metabolismo de las purinas.	[173]
	Estrategias de tratamiento nuevas/futuras		
	Terapia	**Mecanismos de acción**	**referencias**
Agentes biologicos	**Inhibidores del TNF (TNFi)** *(es decir, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab,*	Inhibición selectiva de TNF-α, una de las principales citocinas inflamatorias, mediante la unión específica tanto a su subunidad soluble como a su precursor transmembrana, lo que conduce a la prevención del reclutamiento de células proinflamatorias. Dado el riesgo de desarrollar Abs a los componentes murinos de la molécula y la disminución de la eficacia de la monoterapia, la terapia de AR solo se recomienda en combinación con MTX.	[162,174,175,176,177,178,179,180]
	etanercept)	Un antagonista biológico del TNF que inhibe la interacción del TNF-α y la linfotoxina (TNF-β) con los receptores de la superficie celular, por lo que se modulan las respuestas celulares mediadas por el TNF y la actividad de otras citoquinas proinflamatorias.	[181,182,183,184]
	los inhibidores		[185,186,187,188,189,190,191]

	(*IL-1: es decir, Anakinra, IL-6: es decir, Tocilizumab, Sarilumab, IL-17: es decir, Secukinumab, IL-21 Abs*)	Actuando como antagonistas de IL, inhibiendo así la unión de citoquinas a sus receptores. En consecuencia, se suprimen la señalización mediada por IL y sus efectos proinflamatorios.	
	Inhibidores de la quimiocina CXCL *(es decir, CXCL-10, -12, -13)*	Inhibición de quimiocinas y receptores de quimiocinas, que se encuentran en la sinovia inflamada, para reducir la migración sinovial de células B y la formación de centros germinales ectópicos.	[192,193]
	Bloqueadores de la coestimulación *(es decir, abatacept)*	Modulación de la coestimulación de las células T al unirse a los receptores CD80 y CD86, lo que suprime la activación de las células T y la estimulación de las células B.	[194,195,196,197]
	Agentes anti-células B *(CD20: es decir, Rituximab, Ofatumumab, Veltuzumab, Ocrelizumab, CD22: es decir, Epratuzumab,*	Los Ab monoclonales provocan el agotamiento de las células B a través de diversos mecanismos, es decir, apoptosis, citotoxicidad dependiente del complemento y mediación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.	[198,199,200,201,202,203]
	Abdominales CD79,	Dirigirse a CD79 conduce a la inhibición de la vía de señalización de BCR, lo que reduce las células B y los centros germinales ectópicos.	[204]
	CD40/CD154 Abdominales,	El bloqueo de la formación de complejos conduce a la atenuación de la coestimulación de las células T mediada por CD154, la inhibición de la estimulación de las células B mediada por CD40 y apoya la conversión de las células T CD4+ a Tregs, mediando la inmunosupresión.	[205]
	Abdominales TLR7/9	La inhibición de la unión entre BCR y TLR (predominantemente TLR7/9) conduce a la inactivación de las células B.	[206]
	BAFF: Belimumab	La inhibición selectiva de BAFF (factor activador de células B) evita la diferenciación de células B, lo que conduce al agotamiento de células B.	[207,208,209]
	BAFF/ABRIL: Atacicept,	Inhibidor dual de BAFF y APRIL (ligando inductor de proliferación) mediante la unión de BAFF y APRIL solubles, lo que interfiere en la interacción de estas citoquinas con sus receptores relacionados, lo que conduce al agotamiento de las células B.	[210,211]
	PTK / Búsqueda: es decir, Fostamatinib)	La inhibición de Syk, que es una proteína tirosina quinasa (PTK) de tipo no receptor vital que activa las MAPK aguas abajo y la vía de señalización PI3K, conduce a efectos antiinflamatorios.	[212]
Agentes sintéticos	**inhibidores de JAK** *(es decir, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)*	Reducir la producción de citoquinas inflamatorias al suprimir la vía de señalización JAK. Ya sea como monoterapia o en combinación con MTX para el tratamiento de la AR activa. Garantizar el uso óptimo de los inhibidores de JAK en el tratamiento de la AR en la práctica.	[213,214,215,216,217]
Terapia Celular	**Terapia con células plasmáticas** *(es decir, anti-timocito-globulina (ATG),*	Los Ab policlonales con propiedades de agotamiento de células T pueden modular la respuesta inmunitaria al afectar la función de varios efectores inmunitarios, incluidas las células B y las Treg.	[218]
	bortezomib, carfilzomib)	Inhibidor del proteasoma que suprime la activación del factor de transcripción proinflamatorio factor nuclear kappa B (NF-κB) al bloquear la degradación del inhibidor de NF-κB, por lo que se reduce la secreción de citocinas proinflamatorias.	[219,220,221,222,223]
	Terapia con células madre mesenquimales (MSC)	Modulación de la respuesta inmune a través de la comunicación de célula a célula y citoquinas secretadas por MSC. Por ejemplo, las MSC pueden inhibir directamente la función y la diferenciación de las células T o cambiarlas a Treg funcionales.	[224,225,226]
Terapia de combinación	**Combinación de biológicos y metotrexato** *(es decir, tocilizumab y MTX Filgotinib y MTX)*	Existe mucha evidencia de que el tratamiento con una combinación de productos biológicos y MTX es significativamente más efectivo que el tratamiento con productos biológicos o MTX solo en algunos pacientes. La terapia combinada suele ser el tratamiento de elección cuando la monoterapia con FARME no es eficaz.	[227,228,229]
Terapia epigenética	**Inhibidores de la ADN-metiltransferasa (DNMT) y de la histona-desacetilasa (HDAC)**	La modificación de las marcas epigenéticas, como la hipometilación y las marcas de histonas, como objetivo principal del tratamiento para restaurar las anomalías que contribuyen al desarrollo de la AR a niveles	[230,231,232]

	(es decir, givinostat, vorinostat, panobinostat, romidepsina)	normales. Además, los efectos de los inhibidores de HDAC están relacionados con la apoptosis de las células inmunitarias.	
	polifenoles *curcumina*	Eficacia terapéutica en el tratamiento de la artritis en ratas CIA, la reducción de la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de la vía NF-κB dio como resultado un alivio significativo de los síntomas artríticos mediante la regulación epigenética.	[233,234,235,236,237,238]
	Curcumina y prednisolona, o MTX o diclofenaco, o vitamina D3	La terapia combinada mostró una eficacia terapéutica significativamente mayor que el tratamiento simple solo en pacientes con AR activa y también en ratas, por regulación epigenética.	[239,240,241,242,243,244,245]
Apuntando a la autofagia	**Inhibidores de la autofagia** *(es decir, rapamicina,*	Activación de la autofagia por inhibición de mTOR.	[246,247]
	Cloroquina (CQ), Hidroxicloroquina (HCQ)	La supresión de la autofagia mediante la inhibición del lisosoma reduce la actividad de las células T y la resistencia a la apoptosis.	[248,249]
	3-metiladenina (3-MA)	Inhibición de la autofagia en una etapa temprana del desarrollo del autofagosoma al bloquear la señalización de P13K.	[250,251]
Tratar al objetivo	**Seguimiento de la actividad de la enfermedad y ajuste de la gestión terapéutica de fármacos**	Establecimiento de un objetivo de tratamiento y medición periódica del progreso del tratamiento y de la actividad de la enfermedad, ajustando la estrategia de tratamiento hasta alcanzar el objetivo. La mejoría de la actividad de la enfermedad conseguida en 3 meses debe ser de al menos un 50% aplicando nuevas estrategias terapéuticas, en caso contrario se debe modificar el tratamiento.	[252,253]

6.2. Nuevas estrategias de tratamiento

6.2.1. Agentes biologicos

Dirigirse al TNF mediante inhibidores del TNF (TNFi) en la terapia de la AR

El factor de necrosis tumoral es una citoquina central en la cascada inflamatoria y juega un papel fundamental en las enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, se supone que también tiene un impacto significativo en la patogenia de la AR, donde se han observado niveles elevados de TNF-α en la membrana sinovial y en el líquido sinovial de pacientes con AR [254] (tabla 1). En consecuencia, la inhibición del TNF es un objetivo importante para el alivio de los síntomas en el tratamiento de la AR [162 , 163 , 255 , 256]. Hasta la fecha, la FDA y la EMA han aprobado cinco fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral que se utilizan en el ámbito clínico para el tratamiento de la AR [257]: infliximab, un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico de ratón y humano; etanercept, una proteína de fusión dimérica humana soluble con receptor de TNF; Adalimumab y Golimumab, mAbs completamente humanos; y certolizumab, un anticuerpo humanizado recombinante solo Fab' PEGilado [162 , 256 , 258 , 259] (tabla 1).

TNFi ha llevado a un aumento significativo de la eficacia del tratamiento y a la mejora del resultado de la enfermedad en la AR. Sin embargo, hay pacientes que deben suspender el tratamiento con TNFi debido a la ineficacia o reacciones adversas, como un mayor riesgo de infecciones, anomalías de la función hepática, cambios hematológicos y trastornos neurológicos [162 , 179], y en parte debido a la síntesis de antifármacos. autoanticuerpos que acompañan a la administración de TNFi [257 , 260].

Dirigirse a la IL mediante inhibidores de la IL en la terapia de la AR

Al igual que el TNF-α, la interleucina también es una citocina proinflamatoria que contribuye a la patogenia de la AR al iniciar y mantener la inflamación sinovial y la destrucción tisular asociada [190]. Por lo tanto, se han desarrollado diferentes agentes biológicos dirigidos a las IL para uso médico, incluidos Anakinra y Canakinumab, ambos fármacos que actúan como inhibidores de la IL-1 [190] (tabla 1). En particular, la IL-1 y la IL-6 se consideran los principales mediadores de la inflamación de la AR y sus efectos patológicos. Además, los estudios encontraron que la IL-1 estimula la destrucción del cartílago e inhibe la síntesis de su matriz [186 , 261]. Anakinra, una forma recombinante de un antagonista del receptor de interleucina-1 humano, fue el primer agente biológico desarrollado específicamente para bloquear la señalización celular de IL-1 en 1993 [186 , 190 , 262]. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a IL-1ß sin reacciones cruzadas con otros miembros de la familia IL-1 [263]. A pesar de los estudios que demuestran evidencia de inhibición de la destrucción tisular y mejora de los síntomas clínicos en pacientes con AR mediante la administración de inhibidores de IL y su eficacia clínica, los estudios también mostraron una menor eficacia en comparación con TNFi [186 , 261 , 264]. Además, los efectos secundarios comunes durante el tratamiento con inhibidores de IL incluyen, por ejemplo, infecciones del tracto urinario y respiratorio, neutropenia o eritema en el lugar de la inyección [187 , 188].

Además de los inhibidores de IL-1 mencionados anteriormente, también existen fármacos que inhiben a otros miembros de la familia de las interleucinas, por ejemplo, Tocilizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra los receptores de interleucina 6 solubles y unidos a la membrana, o Sarilumab, un mAb dirigido contra el receptor de IL-6 [265 , 266]. Además, los miembros de la familia de la interleucina 17 (IL-17), que consta de 6 citocinas estructuralmente relacionadas, han recibido más atención (Secukinumab) como posibles desencadenantes de enfermedades autoinmunes y desempeñan un papel relevante en la inflamación, entre otras (es decir, IL-21 , IL-12/23) [189] (tabla 1).

Dirigirse a la coestimulación mediante bloqueadores de la coestimulación en la terapia de la AR

Otra estrategia terapéutica, además de las mencionadas anteriormente, es el bloqueo de la coestimulación de las células T para modular la activación de las células T, ya que las células T son anormalmente activas en la AR [267]. El bloqueador de la coestimulación Abatacept es uno de los primeros moduladores selectivos de la coestimulación aprobados para el tratamiento de la AR [268] (tabla 1). Abatacept es una proteína de fusión ensamblada con la región Fc de la IgG1 humana y el dominio extracelular del antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos. Con sus propiedades de interferir con la coestimulación de las células T al unirse específicamente a las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 y, por lo tanto, bloquear la interacción con CD28 en las células T, Abatacept puede modular e inhibir selectivamente la activación de las células T [268 , 269]. Aunque el modo de acción descrito representa el principal mecanismo de abatacept, también influye en otras poblaciones celulares, incluidas las células Treg, los monocitos, los osteoclastos y las células B [194].]. Abatacept representa una alternativa de tratamiento útil en la AR y se usa principalmente para pacientes con AR que muestran una respuesta inadecuada a la terapia previa con al menos un DMARD convencional que incluye MTX o un TNFi [268 , 269]. Los efectos adversos comúnmente observados en pacientes que reciben tratamiento con abatacept son nasofaringitis, dolores de cabeza y náuseas, trastornos hepáticos e infecciones [195 , 196].

Dirigirse a CXCL por inhibidores de quimiocinas CXCL en la terapia de AR

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que intervienen en el reclutamiento de leucocitos en procesos fisiológicos y patológicos como la AR, donde numerosas quimiocinas se encuentran a un nivel elevado en sitios de inflamación como la sinovia [193 , 270]. Además, muestran muchas otras funciones, incluidas la proliferación y diferenciación celular, la producción de citocinas, las actividades angiogénicas y la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, así como el desarrollo de la memoria inmunitaria, por nombrar algunas [192] (tabla 1). Con cualquier desequilibrio en la red de quimiocinas, su control inmunológico corre el riesgo de fallar y, en consecuencia, actuar como desencadenante de varios trastornos, incluidas enfermedades autoinmunes como la AR [192]. Varios estudios han demostrado que el papel clave de las quimiocinas para las células Th1 es migrar hacia el sinovio donde los ligandos de quimiocinas están abundantemente presentes. La inhibición de los receptores de quimiocinas llevada a cabo en modelos animales mostró un efecto supresor sobre las células Th1 inflamatorias, lo que resultó en una disminución de la sinovitis [192 , 193]. Por el contrario, la mayoría de los ensayos en humanos realizados con inhibidores dirigidos a las vías de señalización de quimiocinas no han mostrado ninguna mejora de relevancia clínica [193].

Dirigirse a las células B mediante agentes anti-células B en la terapia de la AR

Además de otros tipos de células, las células B contribuyen fundamentalmente a la patogenia de la AR a través de sus funciones dependientes y también independientes de anticuerpos, como la presentación de antígenos a las células T en la sinovia, la secreción de citocinas importantes y la coordinación de otras células inflamatorias. Dado que todas estas funciones desempeñan un papel fundamental en la enfermedad de la AR, el agotamiento de las células B se ha convertido en un mecanismo de acción eficaz en las estrategias de tratamiento de la AR [271] (tabla 1). Por lo tanto, se han diseñado muchas terapias dirigidas a las células B, dirigidas a las células B de diferentes maneras. Por ejemplo, Rituximab, Ofatumumab, Veltuzumab u Ocrelizumab, que actúan como CD20 Abs, y Epratuzumab, uno dirigido a CD22, causan el agotamiento de las células B a través de varios mecanismos, incluida la apoptosis, la citotoxicidad dependiente del complemento y la mediación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
[198 , 199 , 200 , 201 , 202 , 272] (tabla 1). Otro objetivo común en las células B es el CD79 incrustado en la membrana plasmática, que es una proteína objetivo para las células preplasmáticas y las células B. El bloqueo de CD79 conduce a la inhibición de la vía de señalización de BCR, lo que da como resultado el agotamiento de las células B y los centros germinales [273]. Otro enfoque terapéutico en la terapia de la AR se dirige a CD40/CD154 (tabla 1). La inhibición de la formación del complejo no solo conduce a la atenuación de la coestimulación de las células T y de las células B, sino que también favorece la conversión de las células T CD4 $^{+}$ en Tregs [204 , 205 , 206]. Además, se supone que los TLR también contribuyen a la patogenia de la AR, ya que se expresan en gran medida en la membrana sinovial de la AR. En particular, se ha demostrado que la formación de complejos de TLR 7 y 9 induce la activación de las células B; por lo tanto, representan otro objetivo en las estrategias de tratamiento de la AR para inhibir la unión entre BCR y TLR
[205 , 208 , 209] (tabla 1). Otro enfoque para aliviar los síntomas de la AR es la inhibición del sistema de proteína transmembrana del factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), ambos miembros de la familia TNF [210 , 274]. BAFF es producido por células inmunes, incluidos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células T activadas, células estromales y células asesinas naturales, y es esencial para la maduración y supervivencia de las células B [274]. En pacientes con enfermedades autoinmunes, se encuentran niveles elevados de BAFF y su homólogo APRIL, lo que podría promover la aparición y prolongación de la enfermedad [275]. Fármacos

como Belimumab, un inhibidor selectivo de BAFF, o Atacicept, un inhibidor dual de BAFF y APRIL, se usan para prevenir la diferenciación de células B y promover su agotamiento [210 , 211 , 268].

Además, existen enfoques para desarrollar inhibidores de moléculas pequeñas de las vías inflamatorias en la AR, como, por ejemplo, Fostamatinib (tabla 1). Fostamatinib inhibe la tirosina quinasa del bazo (Syk), que es una proteína tirosina quinasa (PTK) de tipo no receptor vital que activa las MAPK aguas abajo y la vía de señalización PI3K, lo que provoca efectos inflamatorios. Syk juega un papel importante en la síntesis de FLS en pacientes que padecen AR; por lo tanto, su inhibición puede contribuir a reducir los síntomas inflamatorios [276]. Los efectos adversos de los agentes anti-células B son varios, pero comúnmente incluyen un mayor riesgo de infecciones, náuseas, prurito y sofocos [199 , 201]. En general, las estrategias dirigidas a las células B muestran una eficacia notable, ya que las células B están involucradas en varios mecanismos en enfermedades autoinmunes como la AR. Sin embargo, la respuesta del paciente al tratamiento dirigido a las células B puede variar debido a la heterogeneidad de la enfermedad y del paciente. Por ejemplo, los pacientes con AR pueden tener una heterogeneidad subyacente en el sinovio en términos del grado de infiltración de células inflamatorias, lo que sugiere diferentes subconjuntos de células B y su contribución a la enfermedad. Con esto en mente, es razonable especular que un patotipo rico en sinoviales es más probable que responda a la orientación de las células B que otros. Por lo tanto, la terapia dirigida a las células B puede ser más o menos eficaz según el grado de agotamiento de las células B y la contribución relativa de las células B a la enfermedad [277].

6.2.2. Agentes sintéticos

Dirigirse a la quinasa activada por Janus (JAK) por inhibidores de JAK en la terapia de la AR

La señalización de JAK, una tirosina quinasa intracelular, se ha identificado como una vía importante, entre otras, en la regulación de la respuesta inmunitaria. A través de la vía de señalización JAK, muchas citocinas y otras moléculas, como los interferones y los factores de crecimiento, pueden ejercer sus funciones y, en consecuencia, contribuir a la patogenia de diversos trastornos relacionados con el sistema inmunitario, incluida la AR [278 , 279]. A diferencia de las personas sanas, la vía de señalización JAK/STAT está desregulada en los pacientes con AR, lo que conduce a una activación continua en las articulaciones sinoviales con AR y, en consecuencia, a un aumento de los niveles de proteínas proinflamatorias en el tejido sinovial inflamado [280].

Durante los últimos 10 años, se han desarrollado numerosos fármacos dirigidos a la vía de señalización de JAK mediante su inhibición [278 , 279] (tabla 1). A diferencia de los agentes biológicos, los inhibidores de JAK no se dirigen a las proteínas extracelulares, sino que pretenden suprimir las intracelulares [213 , 279] (tabla 1). La familia JAK consta de cuatro miembros (JAK1, JAK2, JAK3, tirosina quinasa 2 (TYK2)) y las moléculas, que están mediadas por su vía, ejercen sus funciones a través de receptores tipo I y tipo II. Los receptores comprenden diferentes subunidades que están asociadas con JAK específicas, una característica que se aprovechó en los inhibidores de JAK más nuevos, considerando su especificidad contra JAK seleccionadas [278]. El fármaco inhibidor de JAK, Tofacitinib, se dirige a todas las JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 (en menor medida)) al actuar como un inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP de JAK, lo que conduce a la inhibición de la activación de JAK y sus vías asociadas. . Como resultado, se reducen las cantidades de citocinas, así como su producción, y se modifica la respuesta inmunitaria [213]. A diferencia de otros inhibidores de JAK como Baricitinib (JAK1/JAK2), Upadacitinib (JAK1) o Filgotinib (JAK1) solo se dirigen a algunos de los miembros de la familia JAK, lo que posiblemente puede ser beneficioso en términos de reducción de los efectos adversos, que son comparables a los de los medicamentos biológicos [278]. En general, los inhibidores de JAK ofrecen una perspectiva prometedora para el tratamiento de la AR debido a su amplio espectro de moléculas efectoras que utilizan la vía JAK/STAT.

6.2.3. Terapia Celular

Orientación de la inmunomodulación por MSC en la terapia de la AR

Dado que varios pacientes con AR son resistentes o ni siquiera muestran ninguna respuesta a las estrategias de tratamiento establecidas para la AR, la terapia con MSC brinda una oportunidad atractiva basada en las propiedades de autorrenovación de las células, la regeneración de tejidos y el potencial de modular la respuesta del sistema inmunológico. [281 , 282] (tabla 1). Los efectos inmunomoduladores de las MSC comprenden varios mecanismos, incluido el contacto célula-célula, la transferencia de vehículos extracelulares que contienen moléculas mensajeras y la producción de factores solubles que incluyen IL-1, indoleamina 2,3-dioxigenasa, factor de crecimiento transformante ß (TGF-ß), prostaglandina E2 y otros [281 , 282 , 283]. Al ejercer sus funciones, las MSC pueden migrar a sitios inflamatorios, donde pueden actuar como supresores de la secreción de citocinas proinflamatorias, así como de la tasa de proliferación de células B y T [281 , 282 , 283].]. Además, las MSC son capaces de modular la diferenciación de células que incluyen monocitos, células dendríticas, macrófagos, células mieloides supresoras y neutrófilos hacia un fenotipo inmunosupresor, lo que las convierte en un candidato prometedor para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR [281 , 282].

Subrayando las propiedades inmunomoduladoras de las MSC, los estudios demostraron que la expresión de las citoquinas BAFF y APRIL disminuyó significativamente después del trasplante de MSC [284], mientras que se encontraron niveles elevados de Tregs. Además, se observaron cantidades decrecientes de Abs anti-CCP en pacientes con AR, así como una mejoría clínica general [282].

Apuntando al agotamiento de las células plasmáticas en la terapia de la AR

Como se indicó anteriormente, las células B son de gran relevancia en la iniciación y progresión de trastornos autoinmunes como la AR. Aquí, las células B no solo desempeñan un papel en los procesos inflamatorios, sino que, cuando se diferencian en PC, también sintetizan autoanticuerpos patógenos, que a menudo median enfermedades autoinmunes [285 , 286].

Además, los datos actuales mostraron que la eliminación directa de PC podría ser beneficiosa en varias enfermedades autoinmunes, por lo que es importante diferenciar entre células plasmáticas de vida corta y larga [285 , 287]. Si bien los plasmablastos de vida corta son en realidad precursores de las células plasmáticas maduras, sobreviviendo solo mientras las células B estén activadas, las células plasmáticas de vida prolongada viven en la médula ósea y en los sitios de inflamación durante meses o incluso más sin la necesidad de células B o T. contacto celular. Estos antecedentes aclaran por qué el tratamiento dirigido a las células B no afecta a las células plasmáticas maduras y enfatiza la importancia de los enfoques de tratamiento dirigidos a las células plasmáticas [218 , 288] (tabla 1). Hasta la fecha, la terapia inmunoablativa que usa ATG para el trasplante de células madre y los inhibidores del proteosoma se encuentran entre las terapias más prometedoras para agotar de manera eficiente las células plasmáticas maduras [218 , 288]. El proteasoma tiene un papel crucial en la degradación de las proteínas reguladoras y, en consecuencia, muestra un pilar fundamental en la regulación de los procesos celulares. La inhibición del proteasoma con fármacos como Bortezomib conduce al inicio de la detención del crecimiento y procesos proapoptóticos, lo que contribuye a la apoptosis y el agotamiento de PC. Dentro del proceso de supresión del proteasoma, también se inhibe la liberación de NF-κB proinflamatorio y sus vías de señalización, lo que describe un objetivo importante para el alivio de los síntomas de la AR [218 , 288].

6.2.4. Terapia Combinacional

Aquí, la terapia combinada en AR describe la administración de agentes biológicos con DMARD, por ejemplo MTX (tabla 1). Existen guías clínicas que recomiendan un tratamiento combinado con ambos, cuando los FAME no son tolerados por los pacientes con AR, o si no muestran respuesta y la monoterapia con FAME no es efectiva. Estas pautas se formularon después de que los ensayos clínicos mostraran evidencia de que el uso simultáneo de productos biológicos y FARME, por ejemplo, TNFi y MTX, mostró una respuesta significativamente mayor que el uso de uno de ellos en monoterapia [178 , 227 , 228 , 287]. Además, Tocilizumab como terapia combinada con MTX mostró más ventajas en comparación con la monoterapia con tocilizumab en pacientes que no mostraron una respuesta a la monoterapia con MTX [228]. Sin embargo, la administración del tratamiento combinado a menudo depende de la respuesta individual de los pacientes y de la gravedad de su pronóstico [227 , 287].

6.2.5. Apuntar a los factores epigenéticos en la terapia de la AR

polifenoles

La investigación epigenética ha cobrado una enorme importancia y relevancia clínica en la última década. Se ocupa principalmente de los cambios en la expresión génica y los fenotipos de las células que no están relacionados con los cambios en la secuencia del ADN, lo que añade una nueva calidad y una dinámica completamente nueva a la descripción general de la expresión génica. Los fenómenos epigenéticos, como la metilación del ADN, la remodelación de la cromatina, las modificaciones de histonas postraduccionales y los ARN no codificantes [289 , 290 , 291], tienen una importancia fundamental en la regulación de la expresión génica en medicina, diversas enfermedades y numerosos procesos como la proliferación y diferenciación, desarrollo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades autoinmunes y cáncer [292 , 293 ,294,295].

Además de varias enfermedades autoinmunes como la AR, también se ha demostrado que las modificaciones epigenéticas aumentan la inflamación en los tejidos a través de la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) del factor de transcripción proinflamatorio [296 , 297 , 298 , 299 , 300 , 301 , 302 , 303 , 304]. Además, los fenómenos epigenéticos que subyacen al potencial antiinflamatorio de las condiciones de la dieta y el estilo de vida han resultado en el desarrollo de acciones terapéuticas para aliviar la inflamación constante que afecta al epigenoma. En este contexto, los componentes biológicos de la dieta (polifenoles) han demostrado efectos antiinflamatorios a través de mecanismos epigenéticos [305 , 306 , 307] (tabla 1).

La curcumina (diferuloilmetano) es un compuesto polifenólico natural que se encuentra como componente principal de la cúrcuma (Curcuma longa), que se usa como especia y tiene una amplia actividad antiinflamatoria y beneficios probados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluida la AR [240 , 308]. Según los estudios, la curcumina tiene potentes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas [309 , 310 , 311 , 312 , 313 , 314 , 315 , 316] y es un inhibidor natural del factor de transcripción proinflamatorio NF -κB, que media la regulación de citocinas y proteínas inflamatorias durante la OA y la AR [299 , 309 , 317 , 318 , 319]. Se ha informado que la curcumina tiene efectos consistentemente potentes contra la AR como agente multiobjetivo. De hecho, se ha informado que la curcumina, un inhibidor de HAT, disminuye notablemente la acetilación de la histona H3 en el promotor de IL-6 promovido por TNF-α, el ARNm de IL-6 y la secreción de proteína IL-6 en fibroblastos sinoviales de AR [76] . En un ensayo clínico piloto, se evaluaron la eficacia y la seguridad generales de la curcumina en pacientes con AR agresiva, lo que demostró que la curcumina mejoró significativamente el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS) del American College of Rheumatology (ACR) y, de hecho, estaba bien establecido [240]. Además, se ha demostrado que el tratamiento con curcumina reduce significativamente la rigidez y la hinchazón de las articulaciones

en pacientes con AR [320]. De hecho, los efectos antiinflamatorios específicos de la curcumina también se han demostrado en ensayos clínicos adicionales para el tratamiento de pseudotumores orbitarios inflamatorios [321].

Inhibidores de DNMT y HDAC

Los inhibidores de DNMT y HDAC se han investigado durante décadas, pero se han redescubierto recientemente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluida la AR.tabla 1). Se ha demostrado que las alteraciones y anomalías en la metilación del ADN y la acetilación de histonas están presentes en la AR, lo que posiblemente contribuya a su patogenia [81 , 322 , 323 , 324]. Las enzimas DNMT y HDAC representan una clase de importantes reguladores epigenéticos, y su inhibición ofrece el potencial para revertir condiciones patológicas [81 , 325]. La inhibición de DNMT reactiva genes que fueron silenciados por la metilación y restaura su función normal, mientras que los inhibidores de HDAC aumentan la acetilación, lo que lleva a una mayor actividad de transcripción de ADN, reduce la proliferación celular e inicia la muerte celular [326 , 327]. Los estudios y ensayos clínicos que utilizan el inhibidor de HDAC Givinostat ya han mostrado mejoras significativas en condiciones patológicas, incluida la reducción del dolor y la disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias. En este contexto, los inhibidores de HDAC representan otra estrategia de tratamiento prometedora para la AR. Los efectos secundarios comunes de los inhibidores de HDAC incluyen náuseas, trastornos gastrointestinales y respiratorios y fatiga [81 , 324].

6.2.6. Apuntando a la autofagia en la terapia de la AR

Varios estudios han demostrado que la autofagia y las proteínas relacionadas con la autofagia son actores clave en la regulación inmunológica y desempeñan un papel fundamental en las enfermedades autoinmunes, incluida la AR. Además, se ha observado que en ratones, la eliminación de estas proteínas relacionadas con la autofagia conduce a una mejora en la enfermedad de AR y a la prevención de la destrucción articular [328].

Dado que la autofagia tiene un fuerte impacto en las funciones inmunitarias al contribuir a la eliminación de bacterias intracelulares, la secreción de citocinas proinflamatorias, la presentación de antígenos y la propagación de linfocitos, su modulación se considera otro objetivo en la terapia de la AR [147 , 328]. Para modificar la autofagia se utilizan diferentes terapéuticas (tabla 1). Por ejemplo, se ha demostrado que la administración de fármacos moduladores de la autofagia CQ y HCQ en aplicaciones clínicas tiene éxito al inhibir el lisosoma, lo que conduce a la supresión de la actividad de las células T y la resistencia a la apoptosis y reduce los niveles elevados característicos de citocinas proinflamatorias. en AR [147 , 329]. La rapamicina representa otra sustancia dirigida a la autofagia al activar la autofagia y al mismo tiempo inhibir mTOR, que se activa en diversas enfermedades inflamatorias [330].

6.2.7. Estrategia de trato al objetivo

En primer lugar, la estrategia de tratar hasta el objetivo teóricamente comprende todas las estrategias de tratamiento en la AR que están actualmente disponibles para el tratamiento de la AR con el objetivo de alcanzar un objetivo definido mediante la medición regular de la actividad de la enfermedad y el progreso del tratamiento y ajustando el manejo del tratamiento si es necesario [331 , 332] (tabla 1). Los objetivos del tratamiento en la AR implican una baja actividad de la enfermedad, así como la remisión. Para monitorear la actividad de la enfermedad, con el fin de hacerla cuantificable, se dispone de medidas definidas como pautas para el tratamiento [333]. Esta estrategia puede ayudar a controlar la enfermedad activa lo más rápido posible, y el número de opciones de tratamiento ha crecido notablemente. Tanto ACR como EULAR han descrito sus recomendaciones y guías de tratamiento, que muestran similitudes relevantes en el tratamiento de la AR, por ejemplo, la administración inicial de MTX como monoterapia. Sin embargo, las guías también muestran diferencias, no solo en las estrategias de tratamiento sino también en la especificación de los estadios de la enfermedad y los tratamientos previos. Si bien el ACR considera la AR temprana y la AR establecida sin tratamiento previo con FARME por separado, EULAR reúne ambas circunstancias en una guía común [163 , 178]. Sin embargo, la actividad de la enfermedad debe reducirse al menos a la mitad en 3 meses; de lo contrario, el enfoque de tratamiento actual debe modificarse [178].Figura 2 muestra una descripción general de varias estrategias de tratamiento en la AR.

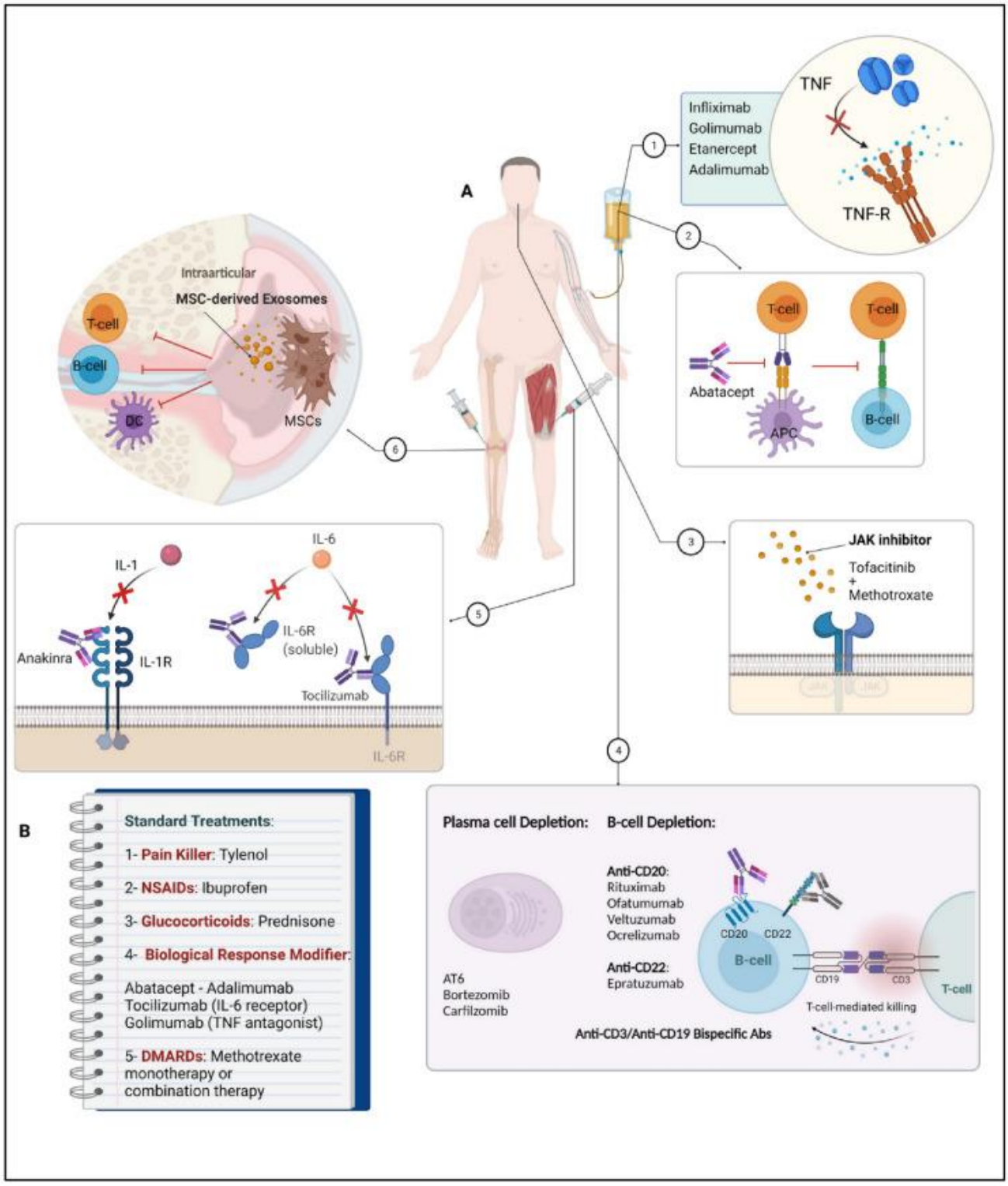


Figura 2

Estrategias de tratamiento para la terapia de la AR. (**A**) Nuevos enfoques en el tratamiento de la AR. (1) inhibidores de TNF, (2) bloqueadores de la coestimulación (Abatacept), (3) inhibidores de Janus-Activated-Kinase (JAK) (Tofacitinib + Baricitinib), (4) CD20 (Rituximab, Ofatumumab) y CD22 (Epratuzumab) dirigido a superficies de células B y terapias dirigidas a células plasmáticas (ATG), (5) mAbs dirigidos a IL-1 e IL-6 (Anakinra y Tocilizumab), (6) administración intraarticular de células madre mesenquimales. (**B**) Tratamientos estándar comunes para pacientes con AR (NSAID, GC, modificadores de la respuesta biológica y DMARD).

7. Conclusiones

La fisiopatología de la AR es muy complicada y no existe un remedio patentado para el tratamiento y eliminación de esta enfermedad autoinmune sistémica, multifactorial, inflamatoria y progresiva. Los medicamentos comunes, como los AINE, los GC, los FARME, los productos biológicos y algunos otros, pueden ralentizar principalmente el dolor y la inflamación, previniendo así los defectos estructurales del tejido y mejorando la vida diaria de los pacientes. A medida

que la enfermedad avanza, a menudo se requiere una terapia combinada. Sin embargo, cuando estos medicamentos se toman de forma crónica, pueden ocurrir numerosos efectos secundarios indeseables.

Hay mucha evidencia en la literatura de que los autoanticuerpos, los cambios epigenéticos, las modificaciones postraduccionales y varios otros factores están involucrados en la progresión de la AR, pero nuestra comprensión de la fisiopatología de la AR sigue siendo tenue. Aunque las investigaciones han estado en curso durante muchas décadas, las intervenciones terapéuticas dirigidas a varias vías aún no se han utilizado de manera efectiva en el entorno clínico. Sin embargo, si los estudios de farmacogenética y medicina personalizada son accesibles, los efectos secundarios podrían minimizarse aún más al tratar a los pacientes con métodos de medicina de precisión. Esto sería posible mediante la identificación de biomarcadores válidos que puedan usarse para encontrar un fármaco adecuado para cada paciente individual. Por otro lado, son necesarias técnicas novedosas para identificar diferentes aspectos de la patogenia de la AR,

Actualmente, los avances en la comprensión de la estructura molecular y los mecanismos de los compuestos polifenólicos fitofármacos como la curcumina y sus capacidades, en particular como potentes componentes antiinflamatorios y modificadores epigenéticos, han contribuido principalmente a los ensayos clínicos en el tratamiento, la prevención o la administración concomitante de la AR con otros fármacos. comúnmente utilizado en la terapia de la AR. En este artículo, revisamos el impacto de estos aspectos en las estrategias terapéuticas en la AR, lo que afecta la selección de enfoques terapéuticos y criterios de valoración clínicos.

Expresiones de gratitud

Estamos en deuda con Sabine Miech y Andreas Eimannsberger por su hábil asistencia técnica. Los autores agradecen a Tabriz, Shahid Beheshti University of Medical Sciences por su apoyo.

abreviaturas

3-MA	3-metiladenina
Abs	anticuerpos
ACPA	Anticuerpos anti-citrulinados
ACR	Colegio Americano de Reumatología
ADA	Autoanticuerpos antidrogas
AKT	Proteína Quinasa B
AMPA	Anticuerpo antiproteína modificada
Anti-CarP	Anticuerpos dirigidos a proteínas carbamiladas
Anti-RA33	Anticuerpos contra la ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1
APC	Célula presentadora de antígeno
APRIL	Ligando inductor de proliferación
ATG	Globulina antitimocitos
ATP	Trifosfato de adenosina
BAFF	Factor activador de células B
BCR	Receptor de células B
CCP	Péptido citrulinado cíclico
CD	Clúster de diferenciación
$CD4^+$ CTL	Células T CD4+ con potencial citotóxico
CIA	Artritis inducida por colágeno
CII	Colágeno tipo II

CMV	Citomegalovirus
COX	ciclooxigenasa
CQ	cloroquina
CTLA4	Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos
CXCL	Ligando de quimiocina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DAS	Puntuación de actividad de la enfermedad
DMARDs	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
DNMT	ADN-metiltransferasa
EA2	Endofilina A2
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EOMES	gen de la eomesodermina
ER	Retículo endoplásmico
EULAR	Liga Europea Contra el Reumatismo
EV	vesícula extracelular
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FLS	Sinoviocitos similares a fibroblastos
FOXP3	Caja de horquilla P3
GC	glucocorticoide
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
HAT	histona acetiltransferasa
HCQ	Hidroxi cloroquina
HDAC	histona desacetilasa
HLA	Antígeno leucocitario humano
HLA-DRB1	HLA clase II Histocompatibilidad Antígeno DRB1 cadena beta
IFN	interferón
IL	interleucina
JAK	Quinasa activada por Janus
LC3-II	Proteínas asociadas a microtúbulos 1A/1B cadena ligera 3B
LTQ-ESI-MS	Espectrometría de masas de ionización por electropulverización con trampa de iones lineal
mAb	Anticuerpo monoclonal
MHC II	Complejo mayor de histocompatibilidad clase II
MMP	Matriz-metalo-proteinasa
mRNA	ARN mensajero

MSC	Célula madre mesenquimatosa
mTORC1	complejo mTOR 1
MTX	metotrexato
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
NCF1	Factor de citosol de neutrófilos 1
ncRNA	ARN no codificante
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS2	Óxido nítrico sintasa 2
NOX2	NADPH oxidasa 2
NSAID	Droga anti-inflamatoria libre de esteroides
OA	Osteoartritis
PAD	Peptidil arginina deiminasa
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica
PC	Célula de plasma
PI3K	Fosfoinositida 3-quinasa
Prdm1	Dominio PR Proteína de dedo de zinc1
PTK	Proteína-tirosina-quinasa
PTPN22	Proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 22
QTL	Rasgo cuantitativo Loci
RA	Artritis reumatoide
RA33	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea A2/B1
RANKL	Activador del receptor del ligando NF-κB
RF	factor reumatoide
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Especies de oxígeno reactivas
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple
STAT3	Transductor de Señal y Activador de Transcripción 3
Syk	tirosina quinasa de bazo
TACI	Activador transmembrana y antígeno CD interactor CAML
TCR	Receptor de células T
Tfh	Célula T colaboradora folicular
TGF	Factor de crecimiento tumoral
Th	Célula T colaboradora
TLR	Receptor tipo peaje

TNF	Factor de necrosis tumoral
TNFi	Inhibidor del factor de necrosis tumoral
Treg	Célula T reguladora
TYK2	Tirosina quinasa 2

Contribuciones de autor

Concepción y diseño del estudio: ZP, A.-LM, AB, NM, MS y AAB; adquisición de datos: ZP, NMA-LM, AB y AZ; redacción del manuscrito: A.-LM, AB, ZP, NM, AAB y SMHM; revisión crítica: A.-LM, AB y MS Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión publicada del manuscrito.

Fondos

Esta investigación no recibió financiación externa.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Las figuras se crearon con el software BioRender (https://biorender.com/ (consultado el 15 de mayo de 2021).

notas al pie

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Referencias

1. Firestein GS Conceptos en evolución de la artritis reumatoide. *Naturaleza.* 2003; 423 :356–361. doi: 10.1038/naturaleza01661. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

2. De Brito Rocha S., Baldo DC, Andrade LEC Importancia clínica y fisiopatológica de los autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *Adv. Reumatol.* 2019; 59 :1–13. doi: 10.1186/s42358-018-0042-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

3. Farid SS, Azizi G., Mirshafiey A. Anticuerpos antiproteínas citrulinadas y su utilidad clínica en la artritis reumatoide. *En t. J. Reum. Dis.* 2013; 16 :379–386. doi: 10.1111/1756-185X.12129. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

4. Sieghart D., Platzer A., Studenic P., Alasti F., Grundhuber M., Swiniarski S., Horn T., Haslacher H., Blüml S., Smolen J. La determinación de isotipos de autoanticuerpos aumenta la sensibilidad de los serodiagnósticos en la artritis reumatoide. *Parte delantera. inmunol.* 2018; 9 :876. doi: 10.3389/fimmu.2018.00876. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Stahl EA, Raychaudhuri S., Remmers EF, Xie G., Eyre S., Thomson BP, Li Y., Kurreeman FA, Zhernakova A., Hinks A. El metanálisis del estudio de asociación de todo el genoma identifica siete nuevos casos de artritis reumatoide lugares de riesgo. *Nat. Gineta.* 2010; 42 :508. doi: 10.1038/ng.582. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Vang T., Congia M., Macis MD, Musumeci L., Orrú V., Zavattari P., Nika K., Tautz L., Taskén K., Cucca F. La tirosina fosfatasa linfoide asociada a autoinmunidad es una ganancia. variante fuera de función. *Nat. Gineta.* 2005; 37 : 1317–1319. doi: 10.1038/ng1673. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

7. Gregersen PK, Silver J., Winchester RJ La hipótesis del epítopo compartido. Un enfoque para comprender la genética molecular de la susceptibilidad a la artritis reumatoide. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 1987; 30 :1205–1213. doi: 10.1002/art.1780301102. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

8. Dultz G., Matheis N., Dittmar M., Röhrig B., Bender K., Kahaly GJ El polimorfismo tipo 22 C1858T de la proteína tirosina fosfatasa no receptora es un locus de susceptibilidad conjunta para la inmunotiroiditis y la diabetes autoinmune. *Tiroides.* 2009; 19 :143–148. doi: 10.1089/thy.2008.0301. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

9. Bottini N., Peterson EJ Tirosina fosfatasa PTPN22: regulador multifuncional de la señalización, el desarrollo y la enfermedad inmunitarios. *año Rev. Inmunol.* 2014; 32 :83–119. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120249. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q., Smith AM, Spoerke JM Un polimorfismo de un solo nucleótido sin sentido en un gen que codifica una proteína tirosina fosfatasa (PTPN22) es asociado con la artritis reumatoide. *Soy. J. Hum. Gineta.* 2004; 75 :330–337. doi: 10.1086/422827. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Rieck M., Arechiga A., Onengut-Gumuscu S., Greenbaum C., Concannon P., Buckner JH La variación genética en PTPN22 corresponde a la función alterada de los linfocitos T y B. *J. Immunol.* 2007; 179 :4704–4710. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4704. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

12. Aho K., Palusuo T., Kurki P. Marker anticuerpos de la artritis reumatoide: implicaciones diagnósticas y patogenéticas. *Semin. Artritis Rheum.* 1994; 23 :379–387. doi: 10.1016/0049-0172(94)90088-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

13. Barik RR, Bhatt LK Objetivos epigenéticos emergentes en la artritis reumatoide. *Reumatol. En t.* 2021; 41 :2047–2067. doi: 10.1007/s00296-021-04951-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

14. Gianfrancesco MA, Crowson CS Donde hay humo, hay un porro: tabaquismo pasivo y artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2021 doi: 10.1002/art.41940. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Adami G., Viapiana O., Rossini M., Orsolini G., Bertoldo E., Giollo A., Gatti D., Fassio A. Asociación entre la contaminación ambiental del aire y los brotes de artritis reumatoide. *Reumatología.* 2021; 60 :4591–4597. doi: 10.1093/reumatología/keab049. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

16. Esberg A., Johansson L., Johansson I., Dahlqvist SR Oral Microbiota identifica pacientes con artritis reumatoide de aparición temprana. *Microorganismos.* 2021; 9 :1657. doi: 10.3390/microorganismos9081657. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Zhang X., Zhang D., Jia H., Feng Q., Wang D., Liang D., Wu X., Li J., Tang L., Li Y., et al. Los microbiomas orales e intestinales se alteran en la artritis reumatoide y se normalizan parcialmente después del tratamiento. *Nat. Medicina.* 2015; 21 :895–905. doi: 10.1038/nm.3914. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

18. Behl T., Kaur I., Sehgal A., Zengin G., Brisc C., Brisc MC, Munteanu MA, Nistor-Cseppento DC, Bungau S. The Lipid Paradox as a Metabolic Checkpoint and its Therapeutic Significance in Meliorating the Riesgos cardiovasculares asociados en pacientes con artritis reumatoide. *En t. J. Mol. ciencia* 2020; 21 :9505. doi: 10.3390/ijms21249505. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19. Ingegnoli F., Castelli R., Gualtierotti R. Factores reumatoides: aplicaciones clínicas. *Dis. Marcadores.* 2013; 35 : 727–734. doi: 10.1155 / 2013/726598. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Song Y., Kang E. Autoanticuerpos en la artritis reumatoide: factores reumatoides y anticuerpos antiproteínas citrulinadas. *QJM Int. J.Med.* 2010; 103 :139–146. doi: 10.1093/qjmed/hcp165. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Jonsson T., Arinbjarnarson S., Thorsteinsson J., Steinsson K., Geirsson A., Jonsson H., Valdimarsson H. El factor reumatoideo (RF) IgA elevado, pero no IgM FR o IgG RF, se asocia con manifestaciones extraarticulares en la artritis reumatoide. *Escanear. J. Reumatol.* 1995; 24 :372–375. doi: 10.3109/03009749509095183. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

22. Sokolove J., Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D., Thiele GM, Michaud K., Sayles H., Reimold AM, Caplan L. El factor reumatoideo como potenciador de la inflamación mediada por anticuerpos contra la proteína citrulinada en la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2014; 66 :813–821. doi: 10.1002/art.38307. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Reed E., Hedström AK, Hansson M., Mathsson-Alm L., Brynedal B., Saevarsdottir S., Cornillet M., Jakobsson P.-J., Holmdahl R., Skriner K. Presence of autoantibodies in " la artritis reumatoide seronegativa" se asocia con factores de riesgo clásicos y alta actividad de la enfermedad. *Artritis Res. El r.* 2020; 22 :1–11. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Steen J., Forsström B., Sahlström P., Odowd V., Israelsson L., Krishnamurthy A., Badreh S., Mathsson Alm L., Compson J., Ramsköld D., et al. Reconocimiento de motivos de aminoácidos, en lugar de proteínas específicas, por anticuerpos monoclonales derivados de células plasmáticas humanas contra proteínas modificadas postraduccionalmente en la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2019; 71 :196–209. doi: 10.1002/art.40699. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

25. Kampstra ASB, Dekkers JS, Volkov M., Dorjée AL, Hafkenscheid L., Kempers AC, van Delft M., Kissel T., Reijm S., Janssen GMC, et al. Se inducen diferentes clases de anticuerpos anti-proteína modificada por exposición a antígenos que expresan sólo un tipo de modificación. *Ana. Reuma. Dis.* 2019; 78 :908–916. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214950. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

26. Suzuki A., Yamada R., Chang X., Tokuhiro S., Sawada T., Suzuki M., Nagasaki M., Nakayama-Hamada M., Kawaida R., Ono M., et al. Los haplotipos funcionales de PADI4, que codifican la enzima citrulinante peptidilarginina deiminasa 4, están asociados con la artritis reumatoide. *Nat. Gineta.* 2003; 34 :395–402. doi: 10.1038/ng1206. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

27. Mondal S., Thompson PR Protein Arginine Deiminases (PAD): Bioquímica y biología química de la citrulinación de proteínas. *Cuenta química Res.* 2019; 52 :818–832. doi: 10.1021/acs.cuentas.9b00024. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Vossenaar ER, van Venrooij WJ Proteínas citrulinadas: chispas que pueden encender el fuego en la artritis reumatoide. *Artritis Res.* 2004; 6 :107–111. doi: 10.1186/ar1184. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Tilvawala R., Nguyen SH, Maurais AJ, Nemmara VV, Nagar M., Salinger AJ, Nagpal S., Weerapana E., Thompson PR The Rheumatoid Arthritis-Associated Citrullinome. *Química celular. Biol.* 2018; 25 :691–704.e696. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.03.002. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Ge C., Tong D., Liang B., Lönnblom E., Schneider N., Hagert C., Viljanen J., Ayoglu B., Stawikowska R., Nilsson P. Anti-proteína citrulinada anticuerpos causan artritis por cruz -reactividad al cartílago articular. *Perspectiva de la JCI.* 2017; 2 :e93688. doi: 10.1172/jci.insight.93688. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Inagaki M., Takahara H., Nishi Y., Sugawara K., Sato C. El desensamblaje de filamentos intermedios inducido por la desiminación dependiente de Ca2+ implica una modificación específica del dominio de la cabeza amino-terminal. *J. Biol. química* 1989; 264 :18119–18127. doi: 10.1016/S0021-9258(19)84685-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

32. Tarcsa E., Marekov LN, Mei G., Melino G., Lee SC, Steinert PM Despliegue de proteínas por peptidilarginina deiminasa. Especificidad de sustrato y relaciones estructurales de los sustratos naturales tricohialina y filagrina. *J. Biol. química* 1996; 271 :30709–30716. doi: 10.1074/jbc.271.48.30709. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

33. Lundberg K., Nijenhuis S., Vossenaar ER, Palmblad K., van Venrooij WJ, Klareskog L., Zendman AJ, Harris HE Las proteínas citrulinadas han aumentado la inmunogenicidad y la artritogenicidad, y su presencia en las articulaciones artríticas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. *Artritis Res.* 2005; 7 :R458–R467. doi: 10.1186/ar1697. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Van Delft MAM, Huizinga TWJ Una descripción general de los autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *J. Autoinmune.* 2020; 110 :102392. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

35. Jónsson T., Steinsson K., Jónsson H., Geirsson A., Thorsteinsson J., Valdimarsson H. La elevación combinada del factor reumatoideo IgM e IgA tiene una alta especificidad diagnóstica para la artritis reumatoide. *Reumatol. En t.* 1998; 18 : 119–122. doi: 10.1007 / s002960050069. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

36. Willemze A., Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW La influencia del estado y las características de ACPA en el curso de la AR. *Nat. Rev. Reumatol.* 2012; 8 :144–152. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

37. Valesini G., Gerardi MC, Iannuccelli C., Pacucci VA, Pendolino M., Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoinmune Rev.* 2015; 14 :490–497. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

38. Ge C., Holmdahl R. La estructura, especificidad y función de los anticuerpos anti-proteína citrulinada. *Nat. Rev. Reumatol.* 2019; 15 :503–508. doi: 10.1038/s41584-019-0244-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

39. Bersellini Farinotti A., Wigerblad G., Nascimento D., Bas DB, Morado Urbina C., Nandakumar KS, Sandor K., Xu B., Abdelmoaty S., Hunt MA Los anticuerpos que se unen al cartílago inducen dolor a través del complejo inmunitario. Activación mediada por neuronas. *Exp. J. Medicina.* 2019; 216 :1904–1924. doi: 10.1084/jem.20181657. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Arnoux F., Mariot C., Peen E., Lambert NC, Balandraud N., Roudier J., Auger I. La inmunización con peptidil arginina deiminasa induce anticuerpos antiproteínas citrulinadas en ratones con tipos particulares de MHC. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2017; 114 :E10169–E10177. doi: 10.1073/pnas.1713112114. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Auger I., Balandraud N., Massy E., Hemon MF, Peen E., Arnoux F., Mariot C., Martin M., Lafforgue P., Busnel JM, et al. Autoinmunidad a la peptidilarginina deiminasa y el desarrollo de anticuerpos antiproteínas citrulinadas en la artritis reumatoide: el modelo de portador de hapteno. *Artritis Reumatol.* 2020; 72 :903–911. doi: 10.1002/art.41189. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Burska AN, Hunt L., Boissinot M., Strollo R., Ryan BJ, Vital E., Nissim A., Winyard PG, Emery P., Ponchel F. Autoanticuerpos contra modificaciones postraduccionales en la artritis reumatoide. *mediat. inflamacion* 2014; 2014 :492873. doi: 10.1155/2014/492873. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Mydel P., Wang Z., Brisslert M., Hellvard A., Dahlberg LE, Hazen SL, Bokarewa M. Activación de células T dependiente de carbamilación: un mecanismo novedoso en la patogénesis de la artritis autoinmune. *J. Immunol.* 2010; 184 :6882–6890. doi: 10.4049/jimmunol.1000075. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Lo KC, Sullivan E., Bannen RM, Jin H., Rowe M., Li H., Pinapati RS, Cartwright AJ, Tan JC, Patel J., et al. Perfiles completos del repertorio de anticuerpos de la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2020; 72 :242–250. doi: 10.1002/art.41089. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

45. Derksen V., Huizinga TWJ, van der Woude D. El papel de los autoanticuerpos en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Semin. inmunopatol.* 2017; 39 :437–446. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Shi J., Knevel R., Suwannalai P., van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, Levarht NE, van der Helm-van AH, Cerami A., Huizinga TW Autoanticuerpos que reconocen proteínas carbamiladas están presentes en los sueros de pacientes con artritis reumatoide y predecir el daño articular. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2011; 108 :17372–17377. doi: 10.1073/pnas.1114465108. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Sahlström P., Hansson M., Steen J., Amara K., Titcombe PJ, Forsström B., Stålesen R., Israelsson L., Piccoli L., Lundberg K., et al. Diferentes jerarquías de reactividades de autoanticuerpos de proteínas antimodificadas en la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2020; 72 :1643–1657. doi: 10.1002/art.41385. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

48. Humphreys JH, Verheul MK, Barton A., MacGregor AJ, Lunt M., Toes RE, Symmons DP, Trouw LA, Verstappen SM Los anticuerpos antiproteínas carbamiladas se asocian con discapacidad a largo plazo y mayor actividad de la enfermedad en pacientes con artritis inflamatoria temprana : Resultados del Registro de Artritis de Norfolk. *Ana. Reuma. Dis.* 2016; 75 :1139–1144. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207326. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Murata K., Ito H., Hashimoto M., Murakami K., Watanabe R., Tanaka M., Yamamoto W., Matsuda S. La fluctuación en el nivel de anticuerpos antiproteína citrulinada cíclica predice la recaída de la remisión en la artritis reumatoide: cohorte KURAMA. *Artritis Res. El r.* 2020; 22 :1–10. doi: 10.1186/s13075-020-02366-x. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Shi J., van de Stadt LA, Levarht E., Huizinga T., Toes R., Trouw LA, van Schaardenburg D. Los anticuerpos contra la proteína carbamilada (anti-CarP) están presentes en pacientes con artralgia y predicen el desarrollo de reumatoide. artritis. *Artritis Rheum.* 2012; 21 :37830. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203219.4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

51. Shi J., van Steenbergen HW, van Nies JA, Levarht EW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Trouw LA La especificidad de los anticuerpos contra la proteína carbamilada para la artritis reumatoide en un contexto de artritis temprana . *Artritis Res.* 2015; 17 :339. doi: 10.1186/s13075-015-0860-6. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Scinocca M., Bell DA, Racapé M., Joseph R., Shaw G., McCormick JK, Gladman DD, Pope J., Barra L., Cairns E. Los anticuerpos antifibrinógeno antihomocitrulinados son específicos de la artritis reumatoide y con frecuencia se unen a los anticuerpos citrulinados. proteínas/péptidos. *J. Reumatol.* 2014; 41 :270–279. doi: 10.3899/jrheum.130742. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

53. Shi J., van de Stadt LA, Levarht EN, Huizinga TW, Hamann D., van Schaardenburg D., Toes RE, Trouw LA Los anticuerpos contra la proteína carbamilada (anti-CarP) preceden al inicio de la artritis reumatoide. *Ana. Reuma. Dis.* 2014; 73 : 780–783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

54. Darrah E., Giles JT, Ols ML, Bull HG, Andrade F., Rosen A. La artritis reumatoide erosiva se asocia con anticuerpos que activan PAD4 al aumentar la sensibilidad al calcio. *ciencia Traducir Medicina.* 2013; 5 :186ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3005370. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Reyes-Castillo Z., Muñoz-Valle JF, Llamas-Covarrubias MA Aspectos clínicos e inmunológicos de los autoanticuerpos anti-peptidilarginina deiminasa tipo 4 (anti-PAD4) en la artritis reumatoide. *Autoinmune Rev.* 2018; 17 :94–102. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

56. Umeda N., Matsumoto I., Kawaguchi H., Kurashima Y., Kondo Y., Tsuboi H., Ogishima H., Suzuki T., Kagami Y., Sakyu T. Prevalencia de peptidilarginina deiminasa 4 soluble (PAD4) y anticuerpos anti-PAD4 en enfermedades autoinmunes. *clin. Reumatol.* 2016; 35 :1181–1188. doi: 10.1007/s10067-015-3082-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

57. Auger I., Charpin C., Balandraud N., Martin M., Roudier J. Autoanticuerpos contra PAD4 y BRAF en la artritis reumatoide. *Autoinmune Rev.* 2012; 11 :801–803. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

58. Hoffmann A., Zimmermann CA, Spengler D. Cambios epigenéticos moleculares en el neurodesarrollo en salud y enfermedad. *Parte delantera. Comportamiento Neurosci.* 2015; 9 :120. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00120. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Verheul M., Fearon U., Trouw L., Veale D. Biomarcadores para la artritis reumatoide y psoriásica. *clin. inmunol.* 2015; 161 :2–10. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

60. Syed Mohamed Suhail SM, Nur Atiqah I., Nur Salimi Zakirah ZA, Lailatul Syazwani Z., Batis WW, Md Monoto EM, Abdul Wahab A., Mohd Shahrir MS Rendimiento diagnóstico del anticuerpo anti-RA33 como marcador serológico para reumatoide artritis. *malayos. J. Pathol.* 2019; 41 :259–265. [PubMed] [Google Académico]

61. Schuebel K., Gitik M., Domschke K., Goldman D. Dar sentido a la epigenética. *En t. J. Neuropsicofarmaco.* 2016; 19 :pyw058. doi: 10.1093/ijnp/pyw058. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Hedrich CM, Tsokos GC Mecanismos epigenéticos en el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. *Tendencias Mol. Medicina.* 2011; 17 :714–724. doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.005. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Zan H., Casali P. Epigenética de la diferenciación de células B periféricas y la respuesta de anticuerpos. *Parte delantera. inmunol.* 2015; 6 :631. doi: 10.3389/fimmu.2015.00631. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Kagohara LT, Stein-O'Brien GL, Kelley D., Flam E., Wick HC, Danilova LV, Easwaran H., Favorov AV, Qian J., Gaykalova DA Regulación epigenética de la expresión génica en el cáncer: técnicas, recursos y análisis. *Breve. Función genoma* 2018; 17 :49–63. doi: 10.1093/bfgp/elx018. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. Topper MJ, Vaz M., Marrone KA, Brahmer JR, Baylin SB El papel emergente de la terapéutica epigenética en inmunooncología. *Nat. Reverendo Clin. oncol.* 2020; 17 :75–90. doi: 10.1038/s41571-019-0266-5. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. Ciechomska M., Roszkowski L., Maslinski W. La metilación del ADN como un futuro objetivo terapéutico y de diagnóstico en la artritis reumatoide. *Células.* 2019; 8 :953. doi: 10.3390/celdas8090953. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. Barwick BG, Scharer CD, Martinez RJ, Price MJ, Wein AN, Haines RR, Bally AP, Kohlmeier JE, Boss JM La metilación del ADN de novo inhibe la activación de las células B y la diferenciación de las células plasmáticas. *Nat. común* 2018; 9 :1–14. doi: 10.1038/s41467-018-04234-4. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Tanaka H., Muto A., Shima H., Katoh Y., Sax N., Tajima S., Brydun A., Ikura T., Yoshizawa N., Masai H. Regulación epigenética del gen Blimp-1 (Prdm1) en las células B implica Bach2 e histona desacetilasa 3. *J. Biol. química* 2016; 291 :6316–6330. doi: 10.1074/jbc.M116.713842. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Whitaker JW, Shoemaker R., Boyle DL, Hillman J., Anderson D., Wang W., Firestein GS Una firma de metiloma de artritis reumatoide impresa refleja el fenotipo patógeno. *Genoma Med.* 2013; 5 :1–12. doi: 10.1186/gm444. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Ekwall AKH, Whitaker JW, Hammaker D., Bugbee WD, Wang W., Firestein GS El gen de riesgo de artritis reumatoide LBH regula el crecimiento en sinoviocitos similares a fibroblastos. *Artritis Reumatol.* 2015; 67 :1193–1202. doi: 10.1002/art.39060. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

71. Nakano K., Whitaker JW, Boyle DL, Wang W., Firma de metiloma de ADN de Firestein GS en la artritis reumatoide. *Ana. Reuma. Dis.* 2013; 72 :110–117. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201526. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Lefèvre S., Knedla A., Tennie C., Kampmann A., Wunrau C., Dinser R., Korb A., Schnäker E.-M., Tarner IH, Robbins PD Los fibroblastos sinoviales propagan la artritis reumatoide a las articulaciones no afectadas . *Nat. Medicina.* 2009; 15 :1414–1420. doi: 10.1038/nm.2050. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Rhead B., Holingue C., Cole M., Shao X., Quach HL, Quach D., Shah K., Sinclair E., Graf J., Link T. Las células T ingenuas con artritis reumatoide comparten sitios de hipermetilación con sinoviocitos . *Artritis Reumatol.* 2017; 69 :550–559. doi: 10.1002/art.39952. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Nemtsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, Beloukhova MI, Deviatkin AA, Lukashev AN, Zamyatnin AA, Jr. Cambios epigenéticos en la patogenia de la artritis reumatoide. *Parte delantera. Gineta.* 2019; 10 :570. doi: 10.3389/fgene.2019.00570. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Huber LC, Brock M., Hemmatazad H., Giger OT, Moritz F., Trenkmann M., Distler JH, Gay RE, Kolling C., Moch H. Actividad de histona desacetilasa/acetilasa en el tejido sinovial total derivado de la artritis reumatoide y pacientes con

osteoartritis. *Artritis Rheum.* 2007; 56 :1087–1093. doi: 10.1002/art.22512. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

76. Wada TT, Araki Y., Sato K., Aizaki Y., Yokota K., Kim YT, Oda H., Kurokawa R., Mimura T. La acetilación aberrante de histonas contribuye a la producción elevada de interleucina-6 en los fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide . *Bioquímica Biografía. Res. común* 2014; 444 :682–686. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.195. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

77. Seto E., Yoshida M. Borradores de acetilación de histonas: las enzimas histona desacetilasa. *Harb de primavera fría. Perspectiva. Biol.* 2014; 6 :a018713. doi: 10.1101/cshperspect.a018713. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Oh BR, Suh D.-h., Bae D., Ha N., Choi YI, Yoo HJ, Park JK, Lee EY, Lee EB, Song YW Efecto terapéutico de un nuevo inhibidor de histona desacetilasa 6, CKD-L , sobre la artritis inducida por colágeno in vivo y las células T reguladoras en la artritis reumatoide in vitro. *Artritis Res. El r.* 2017; 19 :1–16. doi: 10.1186/s13075-017-1357-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Ran J., Zhou J. Inhibición dirigida de la histona desacetilasa 6 en enfermedades inflamatorias. *toraco Cáncer.* 2019; 10 :405–412. doi: 10.1111/1759-7714.12974. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Bonelli M., Puchner A., Göschl L., Hayer S., Niederreiter B., Steiner G., Tillmann K., Plasenzotti R., Podesser B., Georgel P. CCR6 controls autoimmune but not innate immunity-driven experimental arthritis. *J. Cell. Mol. Med.* 2018;22:5278–5285. doi: 10.1111/jcmm.13783. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Göschl L., Preglej T., Boucheron N., Saferding V., Müller L., Platzer A., Hirahara K., Shih H.Y., Backlund J., Matthias P., et al. Histone deacetylase 1 (HDAC1): A key player of T cell-mediated arthritis. *J. Autoimmun.* 2020;108:102379. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102379. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Reily C., Stewart T.J., Renfrow M.B., Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15:346–366. doi: 10.1038/s41581-019-0129-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fc-receptors as regulators of immunity. *Adv. Immunol.* 2007;96:179–204. [PubMed] [Google Scholar]

84. Albrecht S., Unwin L., Muniyappa M., Rudd P.M. Glycosylation as a marker for inflammatory arthritis. *Cancer Biomark.* 2014;14:17–28. doi: 10.3233/CBM-130373. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Hafkenscheid L., Bondt A., Scherer HU, Huizinga TW, Wuhrer M., Toes RE, Rombouts Y. El análisis estructural de la glicosilación de dominio variable de anticuerpos anti-proteína citrulinada en la artritis reumatoide revela la presencia de glicanos altamente sialilados. *mol. Celda. Proteoma.* 2017; 16 :278–287. doi: 10.1074/mcp.M116.062919. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Scherer HU, Huizinga TW, Krönke G., Schett G., Toes RE La respuesta de las células B a los antígenos citrulinados en el desarrollo de la artritis reumatoide. *Nat. Rev. Reumatol.* 2018; 14 :157. doi: 10.1038/nrrheum.2018.10. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

87. Seeling M., Brückner C., Nimmerjahn F. Glicosilación de anticuerpos diferenciales en autoinmunidad: ¿Biomarcador dulce o modulador de la actividad de la enfermedad? *Nat. Rev. Reumatol.* 2017; 13 :621–630. doi: 10.1038/nrrheum.2017.146. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

88. Kempers AC, Hafkenscheid L., Scherer HU, Toes RE Glicosilación de dominio variable de ACPA-IgG: ¿Un eslabón perdido en la maduración de la respuesta ACPA? *clin. inmunol.* 2018; 186 :34–37. doi: 10.1016/j.clim.2017.09.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

89. Li J., Hsu HC, Ding Y., Li H., Wu Q., Yang P., Luo B., Rowse AL, Spalding DM, Bridges SL, Jr. La inhibición de la fucosilación remodela los macrófagos inflamatorios y suprime el tipo II Artritis inducida por colágeno. *Artritis Reumatol.* 2014; 66 :2368–2379. doi: 10.1002/art.38711. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Shinkawa T., Nakamura K., Yamane N., Shoji-Hosaka E., Kanda Y., Sakurada M., Uchida K., Anazawa H., Satoh M., Yamasaki M. La ausencia de fucosa pero no la La presencia de galactosa o N-acetilglucosamina bisectriz de oligosacáridos de tipo complejo IgG1 humano muestra el papel fundamental de potenciar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. *J. Biol. química* 2003; 278 :3466–3473. doi: 10.1074/jbc.M210665200. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

91. Zauner G., Selman MH, Bondt A., Rombouts Y., Blank D., Deelder AM, Wuhrer M. Análisis glicoproteómico de anticuerpos. *mol. Celda. Proteoma.* 2013; 12 :856–865. doi: 10.1074/mcp.R112.026005. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. Ohmi Y., Ise W., Harazono A., Takakura D., Fukuyama H., Baba Y., Narazaki M., Shoda H., Takahashi N., Ohkawa Y. La sialilación convierte la IgG artritogénica en inhibidores del colágeno. artritis inducida. *Nat. común* 2016; 7 :1–12. doi: 10.1038/ncomms11205. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

93. Su Z., Xie Q., Wang Y., Li Y. Glicosilación de inmunoglobulina G aberrante en la artritis reumatoide mediante LTQ-ESI-MS. *En t. J. Mol. ciencia* 2020; 21 :2045. doi: 10.3390/ijms21062045. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

94. Anderluh M., Berti F., Bzducha-Wróbel A., Chiodo F., Colombo C., Compostella F., Durlik K., Ferhati X., Holmdahl R., Jovanovic D. Estrategias emergentes basadas en la glicosilería para dirigir Respuestas inmunes. *FEBRERO J.* 2021; 288 :4746–4772. doi: 10.1111/feb.15830. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

95. Firestein GS, McInnes IB Inmunopatogénesis de la artritis reumatoide. *Inmunidad.* 2017; 46 :183–196. doi: 10.1016/j.inmune.2017.02.006. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos NJ, Xu J. Artritis reumatoide: mecanismos patológicos y terapias farmacológicas modernas. *Res. ósea* 2018; 6 :1–14. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

97. Yap H.-Y., Tee S.Z.-Y., Wong M.M.-T., Chow S.-K., Peh S.-C., Teow S.-Y. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells.* 2018;7:161. doi: 10.3390/cells7100161. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

98. Consortium W.T.C.C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls. *Nature.* 2007;447:661–678. doi: 10.1038/nature05911. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

99. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1978;298:869–871. doi: 10.1056/NEJM197804202981602. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

100. Hill J.A., Southwood S., Sette A., Jevnikar A.M., Bell D.A., Cairns E. Cutting edge: The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J. Immunol.* 2003;171:538–541. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.538. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Chemin K., Pollastro S., James E., Ge C., Albrecht I., Herrath J., Gerstner C., Tandre K., Sampaio Rizzi T., Rönnblom L. A Novel HLA–DRB1* 10: 01–Restricted T Cell Epitope from Citrullinated Type II Collagen Relevant to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1124–1135. doi: 10.1002/art.39553. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Sidney J., Becart S., Zhou M., Duffy K., Lindvall M., Moore EC, Moore EL, Rao T., Rao N., Nielsen M., et al. La citrulinación solo afecta con poca frecuencia la unión de péptidos al MHC HLA de clase II. *Más uno.* 2017; 12 :e0177140. doi: 10.1371/journal.pone.0177140. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Okada Y., Terao C., Ikari K., Kochi Y., Ohmura K., Suzuki A., Kawaguchi T., Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N. El metanálisis identifica nueve nuevos loci asociados con la artritis reumatoide en la población japonesa. *Nat. Gineta.* 2012; 44 :511. doi: 10.1038/ng.2231. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

104. Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T., Terao C., Ikari K., Kochi Y., Ohmura K., Suzuki A., Yoshida S. La genética de la artritis reumatoide contribuye a la biología y las drogas. descubrimiento. *Naturaleza.* 2014; 506 :376–381. doi: 10.1038/naturaleza12873. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Borst J., Ahrends T., Bąbała N., Melief CJ, Kastenmüller W. Ayuda de células T CD4+ en inmunología e inmunoterapia del cáncer. *Nat. Rev. Inmunol.* 2018; 18 :635–647. doi: 10.1038/s41577-018-0044-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

106. Cho B.-A., Sim JH, Park JA, Kim HW, Yoo W.-H., Lee S.-H., Lee D.-S., Kang JS, Hwang Y.-I., Lee WJ Caracterización de células T CD8+ de memoria efectoras en el líquido sinovial de la artritis reumatoide. *J. Clin. inmunol.* 2012; 32 :709–720. doi: 10.1007/s10875-012-9674-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

107. Cascão R., Moura RA, Perpétuo I., Canhão H., Vieira-Sousa E., Mourão AF, Rodrigues AM, Polido-Pereira J., Queiroz MV, Rosário HS Identificación de una red de citocinas que sustenta la activación de neutrófilos y Th17 en la artritis reumatoide temprana no tratada. *Artritis Res. Ther.* 2010; 12 :1–8. doi: 10.1186/ar3168. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Kotake S., Udagawa N., Takahashi N., Matsuzaki K., Itoh K., Ishiyama S., Saito S., Inoue K., Kamatani N., Gillespie MT IL-17 en líquidos sinoviales de pacientes con reumatoide la artritis es un potente estimulador de la osteoclastogénesis. *J. Clin. investigando* 1999; 103 :1345–1352. doi: 10.1172/JCI5703. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Coutant F., Miossec P. Funciones de células dendríticas alteradas en enfermedades autoinmunes: perfiles distintos y superpuestos. *Nat. Rev. Reumatol.* 2016; 12 :703–715. doi: 10.1038/nrrheum.2016.147. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

110. Arroyo-Villa I., Bautista-Caro M.-B., Balsa A., Aguado-Acin P., Nuno L., Bonilla-Hernan M.-G., Puig-Kröger A., Martin-Mola E. ., Miranda-Carus M.-E. Frecuencia de células T Th17 CD4+ en artritis reumatoide temprana: un

marcador de seropositividad anti-CCP. *Más uno.* 2012; 7 :e42189. doi: 10.1371/journal.pone.0042189. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Herrath J., Chemin K., Albrecht I., Catrina AI, Malmström V. La expresión superficial de CD39 identifica un subconjunto de células Treg enriquecidas en la articulación reumática, que no suprime la secreción de IL-17A. *EUR. J. Immunol.* 2014; 44 :2979–2989. doi: 10.1002/eji.201344140. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

112. Juno JA, van Bockel D., Kent SJ, Kelleher AD, Zaunders JJ, Munier C. Células T CD4 citotóxicas: ¿amigo o enemigo durante la infección viral? *Parte delantera. inmunol.* 2017; 8:19 . doi: 10.3389/fimmu.2017.00019. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Pachnio A., Ciaurriz M., Begum J., Lal N., Zuo J., Beggs A., Moss P. La infección por citomegalovirus conduce al desarrollo de altas frecuencias de células T CD4+ citotóxicas específicas del virus dirigidas al endotelio vascular. *Patog de PLoS.* 2016; 12 :e1005832. doi: 10.1371/journal.ppat.1005832. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Thome JJ, Yudanin N., Ohmura Y., Kubota M., Grinshpun B., Sathaliyawala T., Kato T., Lerner H., Shen Y., Farber DL Mapa espacial de la compartimentación y el mantenimiento de las células T humanas durante décadas de vida. *Celda.* 2014; 159 :814–828. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.026. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. Schmidt D., Goronzy JJ, Weyand CM Las células CD4+ CD7-CD28-T se expanden en la artritis reumatoide y se caracterizan por su autorreactividad. *J. Clin. investigando* 1996; 97 :2027–2037. doi: 10.1172/JCI118638. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Broadley I., Pera A., Morrow G., Davies KA, Kern F. Las expansiones de células T CD4+ CD28− citotóxicas provocan un exceso de mortalidad cardiovascular en la artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias crónicas y son desencadenadas por la infección por CMV. *Parte delantera. inmunol.* 2017; 8 :195. doi: 10.3389/fimmu.2017.00195. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

117. Kouskoff V., Korganow A.-S., Duchatelle V., Degott C., Benoist C., Mathis D. Enfermedad específica de órganos provocada por autoinmunidad sistémica. *Celda.* 1996; 87 :811–822. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81989-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

118. Goldschmidt TJ, Holmdahl R. Tratamiento con anticuerpos anti-receptor de células T de ratas con artritis autóloga inducida por colágeno establecida: supresión de la artritis sin reducción de los niveles de autoanticuerpos anti-colágeno tipo II. *EUR. J. Immunol.* 1991; 21 :1327–1330. doi: 10.1002/eji.1830210536. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

119. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK Mecanismos de autoinmunidad humana. *J. Clin. investigando* 2015; 125 :2228–2233. doi: 10.1172/JCI78088. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

120. Ashouri JF, Hsu L.-Y., Yu S., Rychkov D., Chen Y., Cheng DA, Sirota M., Hansen E., Lattanza L., Zikherman J. Los reporteros de la señalización de TCR identifican células T artritogénicas en artritis autoinmune murina y humana. *proc. nacional Academia ciencia EE.UU.* 2019; 116 :18517–18527. doi: 10.1073/pnas.1904271116. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Norin U., Rintisch C., Meng L., Forster F., Ekman D., Tuncel J., Klocke K., Bäcklund J., Yang M., Bonner MY La deficiencia de endofilina A2 protege a los roedores de la artritis autoinmune al modular Activación de células T. *Nat. común* 2021; 12 :1–11. doi: 10.1038/s41467-020-20586-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

122. Kaushik S., Cuervo A. La autofagia como mecanismo de reparación celular: activación de la autofagia mediada por chaperonas durante el estrés oxidativo. *mol. Áspid. Medicina.* 2006; 27 :444–454. doi: 10.1016/j.mam.2006.08.007. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

123. Yang Z., Goronzy JJ, Weyand CM Autofagia en enfermedades autoinmunes. *J. Mol. Medicina.* 2015; 93 :707–717. doi: 10.1007/s00109-015-1297-8. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

124. Vomero M., Barbati C., Colasanti T., Perricone C., Novelli L., Ceccarelli F., Spinelli FR, Di Franco M., Conti F., Valesini G. Autofagia y artritis reumatoide: conocimientos actuales y futuros perspectivas *Parte delantera. inmunol.* 2018; 9 : 1577. doi: 10.3389 / fimmu.2018.01577. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

125. Zhu L., Wang H., Wu Y., He Z., Qin Y., Shen Q. El nivel de autofagia aumenta en los tejidos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide activa y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. *mediat. inflamacion* 2017; 2017 :7623145. doi: 10.1155/2017/7623145. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

126. Malemud CJ Vías de señalización intracelular en la artritis reumatoide. *J. Clin. Celda. inmunol.* 2013; 4 :160. doi: 10.4172/2155-9899.1000160. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

127. Bruyn GA, Tate G., Caeiro F., Maldonado-Cocco J., Westhovens R., Tannenbaum H., Bell M., Forre O., Bjorneboe O., Tak PP Everolimus en pacientes con artritis reumatoide que reciben metotrexato concomitante : Un estudio de prueba de concepto de 3 meses, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos. *Ana. Reuma. Dis.* 2008; 67 :1090–1095. doi: 10.1136/ard.2007.078808. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

128. Nedjic J., Aichinger M., Emmerich J., Mizushima N., Klein L. La autofagia en el epitelio tímico da forma al repertorio de células T y es esencial para la tolerancia. *Naturaleza.* 2008; 455 :396–400. doi: 10.1038/naturaleza07208. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

129. Zhao Y., Chen G., Zhang W., Xu N., Zhu JY, Jia J., Sun ZJ, Wang YN, Zhao YF La autofagia regula la osteoclastogénesis inducida por hipoxia a través de la vía de señalización HIF-1α/BNIP3. *J. celular. Fisiol.* 2012; 227 :639–648. doi: 10.1002/jcp.22768. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

130. Li R.-F., Chen G., Ren J.-G., Zhang W., Wu Z.-X., Liu B., Zhao Y., Zhao Y.-F. La proteína adaptadora p62 está implicada en la autofagia y la osteoclastogénesis inducidas por RANKL. *J. Histochem. citoquímica.* 2014; 62 :879–888. doi: 10.1369/0022155414551367. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

131. Montaseri A., Giampietri C., Rossi M., Riccioli A., Fattore AD, Filippini A. El papel de la autofagia en la diferenciación de osteoclastos y la función de reabsorción ósea. *Biomoléculas.* 2020; 10 :1398. doi: 10.3390/biom10101398. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

132. Lin N.-Y., Beyer C., Gießl A., Kireva T., Scholtysek C., Uderhardt S., Munoz LE, Dees C., Distler A., Wirtz S. Autophagy regula la destrucción articular mediada por TNFα en artritis experimental. *Ana. Reuma. Dis.* 2013; 72 :761–768. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201671. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

133. Meijer AJ, Codogno P. Señalización y regulación de la autofagia en salud, envejecimiento y enfermedad. *mol. Áspid. Medicina.* 2006; 27 :411–425. doi: 10.1016/j.mam.2006.08.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

134. Eisenberg-Lerner A., Bialik S., Simon H.-U., Kimchi A. Socios de vida y muerte: apoptosis, autofagia y la conversación entre ellos. *La muerte celular difiere.* 2009; 16 :966–975. doi: 10.1038/cdd.2009.33. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

135. Wirawan E., Walle LV, Kersse K., Cornelis S., Claerhout S., Vanoverberghe I., Roelandt R., De Rycke R., Verspurten J., Declercq W. La escisión de Beclin-1 mediada por Caspase inactiva Autofagia inducida por Beclin-1 y mejora la apoptosis al promover la liberación de factores proapoptóticos de las mitocondrias. *Enfermedad de muerte celular.* 2010; 1 : e18. doi: 10.1038/cddis.2009.16. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. Liu H., Pope RM El papel de la apoptosis en la artritis reumatoide. *actual Opinión Farmacol.* 2003; 3 :317–322. doi: 10.1016/S1471-4892(03)00037-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

137. Korb A., Pavenstädt H., Pap T. Muerte celular en la artritis reumatoide. *Apoptosis.* 2009; 14 :447–454. doi: 10.1007/s10495-009-0317-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

138. Pap T., Müller-Ladner U., Gay RE, Gay S. Biología de fibroblastos: papel de los fibroblastos sinoviales en la patogenia de la artritis reumatoide. *Artritis Res. El r.* 2000; 2 :1–7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

139. Firestein GS, Yeo M., Zvaifler NJ Apoptosis en la artritis reumatoide sinovial. *J. Clin. investigando* 1995; 96 :1631–1638. doi: 10.1172/JCI118202. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

140. Shin Y.-J., Han S.-H., Kim D.-S., Lee G.-H., Yoo W.-H., Kang Y.-M., Choi J.-Y. , Lee YC, Park SJ, Jeong S.-K. La inducción de autofagia y la subexpresión de CHOP promueven la supervivencia de fibroblastos de pacientes con artritis reumatoide bajo estrés del retículo endoplásmico. *Artritis Res. El r.* 2010; 12 :1–11. doi: 10.1186/ar2921. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. Xu K., Xu P., Yao J.-F., Zhang Y.-G., Hou W.-k., Lu S.-M. La apoptosis reducida se correlaciona con una autofagia mejorada en los tejidos sinoviales de la artritis reumatoide. *inflamacion Res.* 2013; 62 :229–237. doi: 10.1007/s00011-012-0572-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

142. Kato M., Ospelt C., Gay RE, Gay S., Klein K. Función dual de la autofagia en la muerte celular inducida por el estrés en los fibroblastos sinoviales de la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2014; 66 :40–48. doi: 10.1002/art.38190. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

143. Hubbard VM, Valdor R., Patel B., Singh R., Cuervo AM, Macian F. La macroautofagia regula el metabolismo energético durante la activación de las células T efectoras. *J. Immunol.* 2010; 185 :7349–7357. doi: 10.4049/jimmunol.1000576. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

144. Arsov I., Adebayo A., Kucerova-Levisohn M., Haye J., MacNeil M., Papavasiliou FN, Yue Z., Ortiz BD Un papel para la proteína autofágica beclin 1 en las primeras etapas del desarrollo de los linfocitos. *J. Immunol.* 2011; 186 :2201–2209. doi: 10.4049/jimmunol.1002223. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

145. Cenci S. Autofagia, un nuevo determinante de la diferenciación de células plasmáticas y las respuestas de anticuerpos. *mol. inmunol.* 2014; 62 :289–295. doi: 10.1016/j.molimm.2014.02.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

146. Conway KL, Kuballa P., Khor B., Zhang M., Shi HN, Virgin HW, Xavier RJ ATG5 regula la diferenciación de células plasmáticas. *Autofagia.* 2013; 9 :528–537. doi: 10.4161/auto.23484. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. van Loosdregt J., Rossetti M., Spreafico R., Moshref M., Olmer M., Williams GW, Kumar P., Copeland D., Pischel K., Lotz M. Aumento de la autofagia en las células T CD4+ de la artritis reumatoide pacientes resulta en hiperactivación de células T y resistencia a la apoptosis. *EUR. J. Immunol.* 2016; 46 :2862–2870. doi: 10.1002/eji.201646375. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

148. Ireland JM, Unanue ER La autofagia en células presentadoras de antígeno da como resultado la presentación de péptidos citrulinados a las células T CD4. *Exp. J. Medicina.* 2011; 208 :2625–2632. doi: 10.1084/jem.20110640. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

149. Sorice M., Iannuccelli C., Manganelli V., Capozzi A., Alessandri C., Lococo E., Garofalo T., Di Franco M., Bombardieri M., Nerviani A., et al. La autofagia genera péptidos citrulinados en sinoviocitos humanos: un posible desencadenante de anticuerpos antipéptidos citrulinados. *Reumatología.* 2016; 55 :1374–1385. doi: 10.1093/reumatología/kew178. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

150. Ireland JM, Unanue ER El procesamiento de proteínas en vesículas de autofagia de células presentadoras de antígenos genera péptidos citrulinados reconocidos por el sistema inmunitario. *Autofagia.* 2012; 8 :429–430. doi: 10.4161/auto.19261. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Mittal M., Siddiqui MR, Tran K., Reddy SP, Malik AB Especies reactivas de oxígeno en la inflamación y lesión tisular. *antioxidante Señal redox.* 2014; 20 :1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Kundu S., Ghosh P., Datta S., Ghosh A., Chattopadhyay S., Chatterjee M. El estrés oxidativo como biomarcador potencial para determinar la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Radico libre. Res.* 2012; 46 :1482–1489. doi: 10.3109/10715762.2012.727991. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

153. Scherz-Shouval R., Shvets E., Fass E., Shorer H., Gil L., Elazar Z. Las especies de oxígeno reactivo son esenciales para la autofagia y regulan específicamente la actividad de Atg4. *EMBO J.* 2007; 26 :1749–1760. doi: 10.1038/sj.emboj.7601623. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Holmdahl R., Sareila O., Olsson LM, Bäckdahl L., Wing K. El polimorfismo Ncf1 revela la regulación oxidativa de la inflamación crónica autoinmune. *inmunol. Rev.* 2016; 269 :228–247. doi: 10.1111/imr.12378. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

155. Olofsson P., Holmberg J., Tordsson J., Lu S., Åkerström B., Holmdahl R. Identificación posicional de Ncf1 como un gen que regula la gravedad de la artritis en ratas. *Nat. Gineta.* 2003; 33 :25–32. doi: 10.1038/ng1058. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

156. Hultqvist M., Sareila O., Vilhardt F., Norin U., Olsson LM, Olofsson P., Hellman U., Holmdahl R. Posicionamiento de un nucleótido de rasgo cuantitativo polimórfico en el gen Ncf1 que controla la respuesta del estallido oxidativo y la gravedad de la artritis en ratas *antioxidante Señal redox.* 2011; 14 :2373–2383. doi: 10.1089/ars.2010.3440. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

157. Kelkka T., Kienhöfer D., Hoffmann M., Linja M., Wing K., Sareila O., Hultqvist M., Laajala E., Chen Z., Vasconcelos J. La deficiencia de especies reactivas de oxígeno induce autoinmunidad con tipo 1 firma de interferón. *antioxidante Señal redox.* 2014; 21 :2231–2245. doi: 10.1089/ars.2013.5828. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

158. Becanovic K., Jagodic M., Sheng JR, Dahlman I., Aboul-Enein F., Wallstrom E., Olofsson P., Holmdahl R., Lassmann H., Olsson T. El mapeo avanzado de líneas intercruzadas de Eae5 revela Ncf -1 y CLDN4 como genes candidatos para la encefalomielitis autoinmune experimental. *J. Immunol.* 2006; 176 :6055–6064. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6055. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

159. Fraenkel L., Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T., Carandang K., Deane KD, Genovese M., Houston KK, Kerr G., et al. Guía del Colegio Americano de Reumatología de 2021 para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2021; 73 :1108–1123. doi: 10.1002/art.41752. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

160. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S., Mazzei LG, Abe FC, de Cássia Bergamaschi C. Uso de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artritis reumatoide: revisión sistemática y metadatos en red - análisis. *Más uno.* 2021; 16 :e0248866. doi: 10.1371/journal.pone.0248866. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

161. Xie P., Xue W., Qi W., Li Y., Yang L., Yang Z., Shi A. Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del aerosol de clorhidrato de ibuprofenamina (AINE), un nuevo fármaco para la artritis reumatoide y Osteoartritis, en Sujetos Chinos

Sanos. *Drogas Des. desarrollo El r.* 2021; 15 :629–638. doi: 10.2147/DDDT.S294849. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

162. Bullock J., Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medicina. Príncipe Practica En t. J. Universidad de Kuwait. Ciencias de la Salud Centavo.* 2018; 27 :501–507. doi: 10.1159/000493390. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

163. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E., McNaughton C., Osani M., Shmerling RH, et al. 2015 Guía del Colegio Americano de Reumatología para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2016; 68 :1–26. doi: 10.1002/art.39480. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

164. Czock D., Keller F., Rasche FM, Häussler U. Farmacocinética y farmacodinámica de los glucocorticoides administrados sistémicamente. *clin. farmacocinética.* 2005; 44 :61–98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

165. Rhen T., Cidlowski JA Acción antiinflamatoria de los glucocorticoides: nuevos mecanismos para medicamentos antiguos. *N. ingl. J.Med.* 2005; 353 :1711–1723. doi: 10.1056/NEJMra050541. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

166. Vandewalle J., Luypaert A., De Bosscher K., Libert C. Mecanismos terapéuticos de los glucocorticoides. *Tendencias Endocrinol. metab. TEM.* 2018; 29 :42–54. doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

167. Stacy JM, Greenmyer JR, Beal JR, Sahmoun AE, Diri E. La eficacia de la terapia con prednisona a corto plazo en dosis bajas para la inducción de la remisión en pacientes con artritis reumatoide recién diagnosticada. *Adv. Reumatol.* 2021; 61:50 . doi: 10.1186/s42358-021-00205-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

168. Kirwan JR, Hickey SH, Hällgren R., Mielants H., Björck E., Persson T., Wollheim FA El efecto de los glucocorticoides terapéuticos en la respuesta suprarrenal en un ensayo controlado aleatorio en pacientes con artritis reumatoide. *Artritis Rheum.* 2006; 54 :1415–1421. doi: 10.1002/art.21747. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

169. Cronstein BN Metotrexato en dosis bajas: un pilar en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farmacol. Rev.* 2005; 57 :163–172. doi: 10.1124/pr.57.2.3. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

170. Mavrikakis I., Sfikakis PP, Mavrikakis E., Rougas K., Nikolaou A., Kostopoulos C., Mavrikakis M. La incidencia de toxicidad retinal irreversible en pacientes tratados con hidroxicloroquina: una reevaluación. *Oftalmología.* 2003; 110 :1321–1326. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00409-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

171. Villa-Hermosilla MC, Fernández-Carballido A., Hurtado C., Barcia E., Montejo C., Alonso M., Negro S. Sulfasalazina Micropartículas dirigidas a macrófagos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que afectan la cavidad sinovial. *Farmacia.* 2021; 13 :951. doi: 10.3390/farmacéuticos13070951. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

172. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M., Byrne VM, Kaymakcian MV, Strand V. Farmacocinética, seguridad y eficacia del tratamiento combinado con metotrexato y leflunomida en pacientes con artritis reumatoide activa. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 1999; 42 :1322–1328. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1322::AID-ANR4>3.0.CO;2-P. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

173. Mohammadi O., Kassim TA *StatPearls.* StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL, EE. UU.: 2021. Azatioprina. [Google académico]

174. Catrina AI, Trollmo C., Klint E., Engstrom M., Lampa J., Hermansson Y., Klareskog L., Ulfgren AK Evidencia de que la terapia antifactor de necrosis tumoral con etanercept e infliximab induce apoptosis en macrófagos, pero no linfocitos, en articulaciones con artritis reumatoide. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 2005; 52 :61–72. doi: 10.1002/art.20764. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

175. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S., Lovy M., DeVries T., Burge DJ Administración una vez a la semana de 50 mg de etanercept en pacientes con artritis reumatoide activa: resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego , ensayo controlado con placebo. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 2004; 50 :353–363. doi: 10.1002/art.20019. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

176. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M., Emery P., Feldmann M., et al. Infliximab y metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide. Ensayo de factor de necrosis antitumoral en artritis reumatoide con grupo de estudio de terapia concomitante. *N. ingl. J.Med.* 2000; 343 :1594–1602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

177. Miyazaki Y., Nakano K., Nakayamada S., Kubo S., Iwata S., Hanami K., Fukuyo S., Miyagawa I., Yamaguchi A., Kawabe A., et al. Los niveles séricos de TNFα a las 24 h después de certolizumab pegol predicen la efectividad en la semana 12 en pacientes con artritis reumatoide del estudio TSUBAME. *Artritis Res.* 2021; 23 :154. doi: 10.1186/s13075-021-02547-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Smolen JS, Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., Nam J., Ramiro S., Voshaar M., van Vollenhoven R., et al. Recomendaciones EULAR para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos: actualización de 2016. *Ana. Reuma. Dis.* 2017; 76 :960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

179. Subedi S., Gong Y., Chen Y., Shi Y. Infliximab e infliximab biosimilar en psoriasis: eficacia, pérdida de eficacia y eventos adversos. *Drogas Des. desarrollo El r.* 2019; 13 :2491–2502. doi: 10.2147/DDDT.S200147. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Voulgari PV, Drosos AA Adalimumab para la artritis reumatoide. *Opinión de experto. Biol. El r.* 2006; 6 :1349–1360. doi: 10.1517/14712598.6.12.1349. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

181. Mou XY, Jin D., Zhang Q., Guan JT, Jin Y. JKAP se correlaciona con un menor riesgo de enfermedad e inflamación, y su incremento durante el tratamiento con etanercept se asocia con una eficacia de tratamiento encomiable en pacientes con artritis reumatoide. *EUR. Rev. Med Pharmacol. ciencia* 2021; 25 :2654–2661. doi: 10.26355/eurrev_202103_25429. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

182. Ngoufack C., Semerano L., Podglajen I., Bruneval P., Meune C., Valeyre D., Dhote R., Boissier MC, Saidenberg-Kermanac'h N. Granulomatosis de la válvula mitral: una reacción paradójica que complica el tratamiento con etanercept en la artritis reumatoide. Reporte de un caso. *Jt. Columna de hueso.* 2021; 88 :105183. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105183. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

183. Roongta R., Mondal S., Ghosh A. Retiro de etanercept o metotrexato en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia combinada: comentario sobre el artículo de Curtis et al. *Artritis Reumatol.* 2021; 73 :1771. doi: 10.1002/art.41719. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

184. Strusberg I., Mysler E., Citera G., Siri D., de Los Ángeles Correa M., Lazaro MA, Pardo Hidalgo R., Spindler A., Tate P., Venarotti H., et al. Eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biosimilar de etanercept (enerceptan) frente a su forma original en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide: un estudio aleatorizado, multicéntrico, ciego para el evaluador, de no inferioridad. *J. Clin. Reumatol. Practica Representante Reum. Musculoesqueleto. Dis.* 2021; 27 :S173–S179. doi: 10.1097/rhu.0000000000001616. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

185. Aboobacker S., Kurn H., Al Aboud AM *StatPearls.* StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL, EE. UU.: 2021. Secukinumab. [Google académico]

186. Cohen S., Hurd E., Cush J., Schiff M., Weinblatt ME, Moreland LW, Kremer J., Bear MB, Rich WJ, McCabe D. Tratamiento de la artritis reumatoide con anakinra, una interleucina-1 humana recombinante antagonista del receptor, en combinación con metotrexato: resultados de un ensayo controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de veinticuatro semanas de duración. *Artritis Rheum.* 2002; 46 :614–624. doi: 10.1002/art.10141. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

187. Fleischmann R., Genovese MC, Maslova K., Leher H., Praestgaard A., Burmester GR Seguridad y eficacia a largo plazo de sarilumab durante 5 años en pacientes con artritis reumatoide resistente a los inhibidores del TNF. *Reumatología.* 2021; 2021 :keab355. doi: 10.1093/reumatología/keab355. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

188. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J., Pavelka K., Bröll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., et al. Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego del antagonista del receptor de interleucina-6, tocilizumab, en pacientes europeos con artritis reumatoide que tuvieron una respuesta incompleta al metotrexato. *Artritis Rheum.* 2006; 54 :2817–2829. doi: 10.1002/art.22033. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

189. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL La familia de citoquinas IL-17 en salud y enfermedad. *Inmunidad.* 2019; 50 :892–906. doi: 10.1016/j.inmune.2019.03.021. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

190. Ramírez J., Cañete JD Anakinra para el tratamiento de la artritis reumatoide: una evaluación de seguridad. *Opinión de experto. Seguro de drogas* 2018; 17 :727–732. doi: 10.1080/14740338.2018.1486819. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

191. Ren HM, Lukacher AE, Rahman ZSM, Olsen NJ Nuevos desarrollos que implican a la IL-21 en enfermedades autoinmunes. *J. Autoinmune.* 2021; 122 :102689. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102689. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

192. Elemam NM, Hannawi S., Maghazachi AA Papel de las quimiocinas y los receptores de quimiocinas en la artritis reumatoide. *Inmunobjetivos Ther.* 2020; 9:43 . doi: 10.2147/ITT.S243636. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

193. Szekanecz Z., Koch AE Éxitos y fracasos de la orientación de la vía de las quimiocinas en la artritis reumatoide. *Nat. Rev. Reumatol.* 2016; 12 :5–13. doi: 10.1038/nrrheum.2015.157. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

194. Bonelli M., Scheinecker C. ¿Cómo funciona realmente abatacept en la artritis reumatoide? *actual Opinión Reumatol.* 2018; 30 :295–300. doi: 10.1097/BOR.0000000000000491. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

195. Kremer JM, Dougados M., Emery P., Durez P., Sibilia J., Shergy W., Steinfeld S., Tindall E., Becker JC, Li T. Tratamiento de la artritis reumatoide con el modulador de coestimulación selectivo abatacept: Resultados de doce meses de un ensayo de fase IIb, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 2005; 52 :2263–2271. doi: 10.1002/art.21201. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

196. Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan AL, Haraoui B., Rischmueller M., Khan N., Zhang Y., Martin N., Xavier RM Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. ingl. J.Med.* 2020; 383 :1511–1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

197. Schiff M. Terapia de coestimulación en la artritis reumatoide: hoy y mañana. *actual Tratar. Opciones Reumatol.* 2015; 1 :334–349. doi: 10.1007/s40674-015-0029-0. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

198. Clark EA, Ledbetter JA ¿Cómo funciona la terapia de eliminación de células B y cómo se puede mejorar? *Ana. Reuma. Dis.* 2005; 64 ((Suplemento 4)): 77–80. doi: 10.1136/ard.2005.042507. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

199. Emery P., Rigby W., Tak PP, Dörner T., Olech E., Martin C., Millar L., Travers H., Fisheleva E. Seguridad con ocrelizumab en la artritis reumatoide: resultados del programa de fase III de ocrelizumab . *Más uno.* 2014; 9 :e87379. doi: 10.1371/journal.pone.0087379. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

200. Geh D., Gordon C. Epratuzumab para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Experto Rev. Clin. inmunol.* 2018; 14 :245–258. doi: 10.1080/1744666X.2018.1450141. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

201. Giltiay NV, Shu GL, Shock A., Clark EA Dirigirse a CD22 con el anticuerpo monoclonal epratuzumab modula la maduración de las células B humanas y la producción de citocinas en respuesta a la señalización del receptor tipo Toll 7 (TLR7) y del receptor de células B (BCR) . *Artritis Res. El r.* 2017; 19 :1–18. doi: 10.1186/s13075-017-1284-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

202. Milani C., Castillo J. Veltuzumab, un mAb anti-CD20 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y la púrpura trombocitopénica inmune. *actual Opinión mol.* 2009; 11 :200–207. [PubMed] [Google Académico]

203. Payandeh Z., Rajabibazl M., Mortazavi Y., Rahimpour A., Taromchi AH, Dastmalchi S. Afinidad de maduración y caracterización del anticuerpo monoclonal ofatumumab. *J. celular. Bioquímica* 2019; 120 :940–950. doi: 10.1002/jcb.27457. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

204. Li R., Wang T., Bird S., Zou J., Dooley H., Secombes CJ Molécula accesoria del receptor de células B CD79α: Caracterización y análisis de expresión en un pez cartilaginoso, la mielga (Squalus acanthias) *Fish Shellfish Immunol* . 2013; 34 :1404–1415. doi: 10.1016/j.fsi.2013.02.015. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

205. Lai J.-H., Luo S.-F., Ho L.-J. Dirigirse a la vía de señalización CD40-CD154 para el tratamiento de la artritis autoinmune. *Células.* 2019; 8 :927. doi: 10.3390/celdas8080927. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

206. Huang Q.-Q., Pope RM El papel de los receptores tipo toll en la artritis reumatoide. *actual Reumatol. Rep.* 2009; 11 :357–364. doi: 10.1007/s11926-009-0051-z. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

207. Blair HA, Duggan ST Belimumab: una revisión del lupus eritematoso sistémico. *drogas* 2018; 78 :355–366. doi: 10.1007/s40265-018-0872-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

208. Liu Z., Davidson A. Inhibición BAFF: una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la autoinmunidad. *Exp. Resolución celular* 2011; 317 :1270–1277. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.02.005. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

209. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S., Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M., Kim H.-Y., León MG Eficacia y seguridad de belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico activo: Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3. *Lanceta.* 2011; 377 :721–731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

210. Kaegi C., Steiner UC, Wuest B., Crowley C., Boyman O. Revisión sistemática de la seguridad y eficacia de atacicept en el tratamiento de trastornos inmunomediados. *Parte delantera. inmunol.* 2020; 11 :433. doi: 10.3389/fimmu.2020.00433. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

211. Xu S., Lam K.-P. Activador transmembrana e interactor CAML (TACI): ¿otro objetivo potencial para la inmunoterapia del mieloma múltiple? *Cánceres.* 2020; 12 :1045. doi: 10.3390/cáncer12041045. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

212. Kang Y., Jiang X., Qin D., Wang L., Yang J., Wu A., Huang F., Ye Y., Wu J. Eficacia y seguridad de dosis múltiples de fostamatinib en pacientes adultos con enfermedad reumatoide artritis: una revisión sistemática y un metanálisis. *Parte delantera. Farmacol.* 2019; 10 :897. doi: 10.3389/ffar.2019.00897. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

213. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S., Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, Menon S., Lamba M., Zwillich S. El mecanismo de acción de tofacitinib: un inhibidor oral de la cinasa de Janus para el tratamiento de la artritis reumatoide . *clin. Exp. Reumatol.* 2016; 34 :318–328. [PubMed] [Google Académico]

214. Zhang X., Chua L., Ernest C., 2nd, Macias W., Rooney T., Tham LS Modelado de dosis/exposición-respuesta para apoyar la recomendación de dosificación para el desarrollo de fase III de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide. *Farmacomet CPT. sist. Farmacol.* 2017; 6 :804–813. doi: 10.1002/psp4.12251. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

215. Pavelka K. Medicamentos dirigidos y biológicos en el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias. *Vnitr. Lek.* 2021; 67 :195–200. doi: 10.36290/vnl.2021.052. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

216. Kim ES, Keam SJ Filgotinib en la artritis reumatoide: un perfil de su uso. *clin. Investigación de drogas* 2021; 41 :741–749. doi: 10.1007/s40261-021-01055-0. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

217. Iwamoto N., Sato S., Kurushima S., Michitsuji T., Nishihata S., Okamoto M., Tsuji Y., Endo Y., Shimizu T., Sumiyoshi R., et al. Efectividad y seguridad comparativas en el mundo real de tofacitinib y baricitinib en pacientes con artritis reumatoide. *Artritis Res.* 2021; 23 :197. doi: 10.1186/s13075-021-02582-z. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

218. Mohty M. Mecanismos de acción de la globulina antitimocito: agotamiento de células T y más allá. *Leucemia.* 2007; 21 :1387–1394. doi: 10.1038/sj.leu.2404683. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

219. Lassoued S., Moyano C., Beldjerd M., Pauly P., Lassoued D., Billey T. Bortezomib mejoró las manifestaciones articulares de la artritis reumatoide en tres pacientes. *Jt. Columna de hueso.* 2019; 86 :381–382. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

220. Lee SW, Kim JH, Park YB, Lee SK Bortezomib atenúa la artritis inducida por colágeno murino. *Ana. Reuma. Dis.* 2009; 68 :1761–1767. doi: 10.1136/ard.2008.097709. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

221. Durkin A., Vu HY, Lee H. El compuesto antitumoral VR23 también muestra fuertes efectos antiinflamatorios en un modelo de células de artritis reumatoide humana e inflamación pulmonar aguda en ratones. *J. Immunol.* 2020; 204 :788–795. doi: 10.4049/jimmunol.1900531. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

222. Mahévas T., Arnulf B., Bouaziz J.-D., Livideanu CB, Osio A., Servy A., Cribier B., Sassolas B., Jachiet M., Michel L. Plasma cell–directed therapys in monoclonal Escleromixedema asociado a gammapatía. *Sangre J. Am. Soc. hematol.* 2020; 135 :1101–1110. doi: 10.1182/sangre.2019002300. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

223. Woodle ES, Tremblay S., Driscoll J. Abordaje de células plasmáticas con inhibidores de proteasoma: principios de primates. *Mermelada. Soc. nefrol.* 2017; 28 :1951–1953. doi: 10.1681/ASN.2017040443. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

224. Ghannam S., Pène J., Moquet-Torcy G., Jorgensen C., Yssel H. Las células madre mesenquimales inhiben la diferenciación y función de las células Th17 humanas e inducen un fenotipo de células T reguladoras. *J. Immunol.* 2010; 185 :302–312. doi: 10.4049/jimmunol.0902007. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

225. Weiss ARR, Dahlke MH Inmunomodulación por células madre mesenquimales (MSC): Mecanismos de acción de MSC vivas, apoptóticas y muertas. *Parte delantera. inmunol.* 2019; 10 :1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

226. Hwang JJ, Rim YA, Nam Y., Ju JH Desarrollos recientes en aplicaciones clínicas de células madre mesenquimales en el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. *Parte delantera. inmunol.* 2021; 12 :631291. doi: 10.3389/fimmu.2021.631291. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

227. Gabay C., Riek M., Scherer A., Finckh A. Efectividad de los FARME biológicos en monoterapia versus en combinación con FARME sintéticos en la artritis reumatoide: Datos del Registro de Gestión de Calidad Clínica de Suiza. *Reumatología.* 2015; 54 :1664–1672. doi: 10.1093/reumatología/kev019. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

228. Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, Lafeber FP, Jacobs JW Tocilizumab como monoterapia o terapia combinada para el tratamiento de la artritis reumatoide activa: un metanálisis de eficacia y seguridad informado en

ensayos controlados aleatorios. *Artritis Res.* 2016; 18 :211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

229. Westhovens R., Rigby WFC, van der Heijde D., Ching DWT, Stohl W., Kay J., Chopra A., Bartok B., Matzkies F., Yin Z., et al. Filgotinib en combinación con metotrexato o como monoterapia versus monoterapia con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa y exposición previa limitada o nula a metotrexato: el ensayo FINCH 3 controlado aleatorizado de fase 3. *Ana. Reuma. Dis.* 2021; 80 :727–738. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219213. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

230. Hammaker D., Firestein GS Epigenética de la artritis inflamatoria. *actual Opinión Reumatol.* 2018; 30 :188–196. doi: 10.1097/BOR.0000000000000471. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

231. Khan NM, Haqqi TM Epigenética en la osteoartritis: potencial de los inhibidores de HDAC como agentes terapéuticos. *Farmacol. Res.* 2018; 128 :73–79. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.007. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

232. Lohman RJ, Iyer A., Fairlie TJ, Cotterell A., Gupta P., Reid RC, Vesey DA, Sweet MJ, Fairlie DP Actividad antiinflamatoria diferencial de los inhibidores de HDAC en macrófagos humanos y artritis de rata. *J. Pharmacol. Exp. El r.* 2016; 356 :387–396. doi: 10.1124/jpet.115.229328. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

233. Alghadir A., Miraj M., Ali S. Eficacia de la curcumina con aplicación iontoforética en el edema de la pata y respuestas hematológicas en modelos de ratas con artritis inducida por colágeno. *Alternativa Complementaria Basada en Evid. Medicina.* 2020; 2020 :4606520. doi: 10.1155/2020/4606520. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

234. Wang Q., Ye C., Sun S., Li R., Shi X., Wang S., Zeng X., Kuang N., Liu Y., Shi Q., et al. La curcumina atenúa la artritis de rata inducida por colágeno a través de efectos antiinflamatorios y apoptóticos. *En t. inmunofarmaco.* 2019; 72 :292–300. doi: 10.1016/j.intimp.2019.04.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

235. Yang M., Akbar U., Mohan C. La curcumina en enfermedades autoinmunes y reumáticas. *Nutrientes.* 2019; 11 :1004. doi: 10.3390/nu11051004. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

236. Escobedo-Martínez C., Guzmán-Gutiérrez SL, Carrillo-López MI, Deveze-Álvarez MA, Trujillo-Valdivia A., Meza-Morales W., Enríquez RG modelo murino. *Moléculas.* 2019; 24 :2643. doi: 10.3390/moléculas24142643. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

237. Sana E., Zeeshan M., Ain QU, Khan AU, Hussain I., Khan S., Lepeltier E., Ali H. La administración tópica de gel de transfersomas cargado con curcumina mejoró la artritis reumatoide al inhibir la vía NF-κβ. *Nanomedicina.* 2021; 16 :819–837. doi: 10.2217/nnm-2020-0316. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

238. Javadi M., Khadem Haghighian H., Goodarzy S., Abbasi M., Nassiri-Asl M. Efecto de la nanomicela de curcumina en los síntomas clínicos de pacientes con artritis reumatoide: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado. *En t. J. Reum. Dis.* 2019; 22 :1857–1862. doi: 10.1111/1756-185X.13688. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

239. Banji D., Pinnapureddy J., Banji OJ, Saidulu A., Hayath MS Actividad sinérgica de curcumina con metotrexato para mejorar la artritis inducida por adyuvante completo de Freund con hepatotoxicidad reducida en animales de experimentación. *EUR. J. Pharmacol.* 2011; 668 :293–298. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.06.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

240. Chandran B., Goel A. Un estudio piloto aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la curcumina en pacientes con artritis reumatoide activa. *fitotera. Res.* 2012; 26 :1719–1725. doi: 10.1002/ptr.4639. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

241. Hemshekhar M., Anaparti V., El-Gabalawy H., Mookherjee N. Una forma biodisponible de curcumina, en combinación con una dieta enriquecida con vitamina D y omega-3, modifica el inicio y los resultados de la enfermedad en un modelo murino de Artritis inducida por colágeno. *Artritis Res.* 2021; 23:39 . doi: 10.1186/s13075-021-02423-z. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

242. Poonia N., Lather V., Kaur B., Kirthanashri SV, Pandita D. Optimización y desarrollo de formulaciones de nanoemulsión cargadas con metotrexato y resveratrol utilizando el diseño Box-Behnken para la artritis reumatoide. *Ensayo de desarrollo de fármacos Tecnología* 2020; 18 :356–368. doi: 10.1089/adt.2020.989. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

243. Sankrityayan H., Majumdar AS La curcumina y el ácido fólico anularon la disfunción endotelial vascular inducida por metotrexato. *Poder. J. Physiol. Farmacol.* 2016; 94 :89–96. doi: 10.1139/cjpp-2015-0156. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

244. Singh P., Dabre S. Gel de liberación controlada que abarca microesferas de curcumina y dietilamina de diclofenaco para la hazaña contra la inflamación de la artritis. *actual Reumatol. Rev.* 2020; 16 :110–119. doi: 10.2174/1573397115666191105142827. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

245. Yan F., Li H., Zhong Z., Zhou M., Lin Y., Tang C., Li C. Administración conjunta de prednisolona y curcumina en nanopartículas de albúmina sérica humana para el tratamiento eficaz de la artritis reumatoide. *En t. J. Nanomed.* 2019; 14 :9113–9125. doi: 10.2147/IJN.S219413. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

246. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Apuntando a la autofagia en el cáncer. *Nat. Rev. Cáncer.* 2017; 17 :528–542. doi: 10.1038/nrc.2017.53. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

247. Wang T., Jiao Y., Zhang X. Vías inmunometabólicas y su implicación terapéutica en enfermedades autoinmunes. *clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 60 :55–67. doi: 10.1007/s12016-020-08821-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

248. Xiu Y., Xu H., Zhao C., Li J., Morita Y., Yao Z., Xing L., Boyce BF La cloroquina reduce la osteoclastogénesis en la osteoporosis murina al prevenir la degradación de TRAF3. *J. Clin. investigando* 2014; 124 :297–310. doi: 10.1172/JCI66947. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

249. Goel P., Gerriets V. *StatPearls.* StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL, EE. UU.: 2021. Cloroquina. [Google académico]

250. Dai S., Wang B., Li W., Wang L., Song X., Guo C., Li Y., Liu F., Zhu F., Wang Q. La aplicación sistémica de 3-metiladenina inhibió marcadamente la enfermedad aterosclerótica. lesión en ratones ApoE $^{-/-}$ mediante la modulación de la autofagia, la formación de células espumosas y moléculas inmunonegativas. *Enfermedad de muerte celular.* 2016; 7 : e2498. doi: 10.1038/cddis.2016.376. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

251. Laha D., Deb M., Das H. KLF2 (factor 2 similar a kruppel [pulmón]) regula la osteoclastogénesis mediante la modulación de la autofagia. *Autofagia.* 2019; 15 :2063–2075. doi: 10.1080/15548627.2019.1596491. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

252. Aletaha D., Alasti F., Smolen JS Optimización de un enfoque de tratar al objetivo en la artritis reumatoide: estrategias para el punto de tiempo de 3 meses. *Ana. Reuma. Dis.* 2016; 75 :1479–1485. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

253. Solomon DH, Losina E., Lu B., Zak A., Corrigan C., Lee SB, Agosti J., Bitton A., Harrold LR, Pincus T. Implementación de tratar-a-objetivo en la artritis reumatoide a través de un aprendizaje colaborativo: resultados de un ensayo controlado aleatorio. *Artritis Reumatol.* 2017; 69 :1374–1380. doi: 10.1002/art.40111. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

254. Di Giovine FS, Nuki G., Duff GW Factor de necrosis tumoral en exudados sinoviales. *Ana. Reuma. Dis.* 1988; 47 :768–772. doi: 10.1136/ard.47.9.768. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

255. Bae SC, Lee YH Eficacia y seguridad comparativas de infliximab biosimilar e infliximab original en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *En t. J. Reum. Dis.* 2018; 21 :922–929. doi: 10.1111/1756-185X.13305. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

256. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF en la artritis reumatoide: una descripción general. *Viena. Medicina.* 2015; 165 :3-9. doi: 10.1007/s10354-015-0344-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

257. Atiqi S., Hooijberg F., Loeff FC, Rispens T., Wolbink GJ Inmunogenicidad de los inhibidores de TNF. *Parte delantera. inmunol.* 2020; 11 :312. doi: 10.3389/fimmu.2020.00312. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

258. Mitoma H., Horiuchi T., Tsukamoto H., Ueda N. Mecanismos moleculares de acción de los agentes anti-TNF-α: comparación entre los antagonistas terapéuticos de TNF-α. *citocina.* 2018; 101 :56–63. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

259. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, Al-Maini MH, Pavelka K., Mahgoub E., Kotak S., Korth-Bradley J., et al. El impacto de los anticuerpos antifármaco en las concentraciones del fármaco y los resultados clínicos en pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, etanercept o infliximab: resultados de un estudio multinacional de práctica clínica real, no intervencionista. *Más uno.* 2017; 12 :e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

260. Schett G., Tohidast-Akrad M., Smolen JS, Schmid BJ, Steiner CW, Bitzan P., Zenz P., Redlich K., Xu Q., Steiner G. Activación, localización diferencial y regulación del estrés -proteínas quinasas activadas, quinasa regulada por señal extracelular, quinasa N-terminal c-Jun y proteína quinasa activada por mitógeno p38, en tejido sinovial y células en artritis reumatoide. *Artritis Rheum. Apagado. Mermelada. Col. Reumatol.* 2000; 43 :2501–2512. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2501::AID-ANR18>3.0.CO;2-K. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

261. Abramson SB, Amin A. El bloqueo de los efectos de la IL-1 en la artritis reumatoide protege el hueso y el cartílago. *Reumatología.* 2002; 41 :972–980. doi: 10.1093/reumatología/41.9.972. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

262. Mejbri M., Theodoropoulou K., Hofer M., Cimaz R. Bloqueo de la interleucina-1 en la artritis idiopática juvenil sistémica. *pediatra drogas* 2020; 22 :251–262. doi: 10.1007/s40272-020-00392-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

263. Ridker PM, Everett BM, Thuren T., MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker SD, et al. Terapia antiinflamatoria con canakinumab para la enfermedad aterosclerótica. *N. ingl. J.Med.* 2017; 377 :1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

264. Curtis JR, Singh JA Uso de productos biológicos en la artritis reumatoide: paradigmas de atención actuales y emergentes. *clin. El r.* 2011; 33 :679–707. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.05.044. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

265. Raimondo MG, Biggioggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli EG Perfil de sarilumab y su potencial en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Drogas Des. desarrollo El r.* 2017; 11 :1593–1603. doi: 10.2147/DDDT.S100302. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

266. Sheppard M., Laskou F., Stapleton PP, Hadavi S., Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra) *Hum. Vacunas Immunother.* 2017; 13 :1972–1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

267. Mackie SL, Vital EM, Ponchel F., Emery P. Bloqueo coestimulador como terapia para la artritis reumatoide. *actual Reumatol. Rep.* 2005; 7 :400–406. doi: 10.1007/s11926-005-0029-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

268. Blair HA, Deeks ED Abatacept: una revisión en artritis reumatoide. *drogas* 2017; 77 :1221–1233. doi: 10.1007/s40265-017-0775-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

269. Pombo-Suarez M., Gomez-Reino JJ Abatacept para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Experto Rev. Clin. inmunol.* 2019; 15 :319–326. doi: 10.1080/1744666X.2019.1579642. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

270. Hughes CE, Nibbs RJB Una guía para las quimiocinas y sus receptores. *FEBRERO J.* 2018; 285 :2944–2971. doi: 10.1111/feb.14466. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

271. Marston B., Palanichamy A., células Anolik JH B en la patogenia y el tratamiento de la artritis reumatoide. *actual Opinión Reumatol.* 2010; 22 :307–315. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283369cb8. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

272. Payandeh Z., Bahrami AA, Hoseinpoor R., Mortazavi Y., Rajabibazl M., Rahimpour A., Taromchi AH, Khalil S. Las aplicaciones de anticuerpos anti-CD20 para tratar diversos trastornos de células B. *biomedicina Farmacéutico.* 2019; 109 :2415–2426. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.121. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

273. Polson AG, Zheng B., Elkins K., Chang W., Du C., Dowd P., Yen L., Tan C., Hongo JA, Koeppen H., et al. Patrón de expresión de los receptores humanos FcRH/IRTA en tejido normal y en leucemia linfocítica crónica B. *En t. inmunol.* 2006; 18 :1363–1373. doi: 10.1093/intimm/dxl069. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

274. Vincent FB, Saulep-Easton D., Figgett WA, Fairfax KA, Mackay F. El sistema BAFF/APRIL: funciones emergentes más allá de la biología de las células B y la autoinmunidad. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev.* 2013; 24 :203–215. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.04.003. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

275. Davidson A. La justificación de la inhibición de BAFF en el lupus eritematoso sistémico. *actual Reumatol. Rep.* 2012; 14 :295–302. doi: 10.1007/s11926-012-0258-2. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

276. Pine PR, Chang B., Schoettler N., Banquerigo ML, Wang S., Lau A., Zhao F., Grossbard EB, Payan DG, Brahn E. La inflamación y la erosión ósea se suprimen en modelos de artritis reumatoide después del tratamiento con un nuevo inhibidor de Syk. *clin. inmunol.* 2007; 124 :244–257. doi: 10.1016/j.clim.2007.03.543. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

277. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH Terapias dirigidas a células B en enfermedades autoinmunes. *actual Opinión inmunol.* 2019; 61 :92–99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

278. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibidores. Nuevos jugadores en el campo de las enfermedades inmunomediadas, más allá de la artritis reumatoide. *Reumatología.* 2019; 58 :i43–i54. doi: 10.1093/reumatología/key276. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

279. Inhibidores de Morinobu A. JAK para el tratamiento de la artritis reumatoide. *inmunol. Medicina.* 2020; 43 :148–155. doi: 10.1080/25785826.2020.1770948. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

280. Malemud CJ El papel de la vía de señal JAK/STAT en la artritis reumatoide. *El r. Adv. Musculoesqueleto. Dis.* 2018; 10 :117–127. doi: 10.1177/1759720X18776224. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

281. Lopez-Santalla M., Fernandez-Perez R., Garin MI Mesenchymal Stem/Stromal Cells for Rheumatoid Arthritis Treatment: An Update on Clinical Applications. *Células.* 2020; 9 :1852. doi: 10.3390/celdas9081852. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

282. Luque-Campos N., Contreras-López RA, Jose Paredes-Martínez M., Torres MJ, Bahraoui S., Wei M., Espinoza F., Djouad F., Elizondo-Vega RJ, Luz-Crawford P. Mesenchymal Las células madre mejoran la progresión de la artritis reumatoide al controlar la respuesta de las células T de memoria. *Parte delantera. inmunol.* 2019; 10 :798. doi: 10.3389/fimmu.2019.00798. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

283. Liu H., Li R., Liu T., Yang L., Yin G., Xie Q. Efectos inmunomoduladores de las células madre mesenquimales y las vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales en la artritis reumatoide. *Parte delantera. inmunol.* 2020; 11 :1912. doi: 10.3389/fimmu.2020.01912. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

284. Gowhari Shabgah A., Shariati-Sarabi Z., Tavakkol-Afshari J., Ghasemi A., Ghoryani M., Mohammadi M. Una disminución significativa de los receptores BAFF, APRIL y BAFF después del trasplante de células madre mesenquimales en pacientes con cáncer refractario artritis reumatoide. *Gene.* 2020; 732 :144336. doi: 10.1016/j.gene.2020.144336. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

285. Hofmann K., Clauder A.-K., Manz RA Dirigido a células B y células plasmáticas en enfermedades autoinmunes. *Parte delantera. inmunol.* 2018; 9 :835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

286. Wu H., Deng Y., Feng Y., Long D., Ma K., Wang X., Zhao M., Lu L., Lu Q. Regulación epigenética en la maduración de células B y su desregulación en autoinmunidad. *Celda. mol. inmunol.* 2018; 15 :676–684. doi: 10.1038/cmi.2017.133. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

287. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M., Kerschbaumer A., McInnes IB, Sepriano A., van Vollenhoven RF, de Wit M., et al. Recomendaciones EULAR para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos: actualización de 2019. *Ana. Reuma. Dis.* 2020; 79 :685–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

288. Hiepe F., Alexander T., Voll RE [Células plasmáticas] *Z. Rheumatol.* 2015; 74 :20–25. doi: 10.1007/s00393-014-1438-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

289. Li B., Carey M., Workman JL El papel de la cromatina durante la transcripción. *Celda.* 2007; 128 :707–719. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

290. Zhang Q., Cao X. Regulación epigenética de la respuesta inmune innata a la infección. *Nat. Rev. Inmunol.* 2019; 19 :417–432. doi: 10.1038/s41577-019-0151-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

291. Araki Y., Wang Z., Zang C., Wood WH, 3rd, Schones D., Cui K., Roh TY, Lhotsky B., Wersto RP, Peng W., et al. El análisis de la metilación de histonas en todo el genoma revela la regulación basada en el estado de la cromatina de la transcripción génica y la función de las células T CD8+ de memoria. *Inmunidad.* 2009; 30 :912–925. doi: 10.1016/j.inmune.2009.05.006. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

292. de la Calle-Fabregat C., Niemantsverdriet E., Cañete JD, Li T., van der Helm-van Mil AHM, Rodríguez-Ubreva J., Ballestar E. El perfil de metilación del ADN de pacientes con artritis indiferenciada anticipa su diferenciación posterior a la Artritis Reumatoide. *Artritis Reumatol.* 2021 doi: 10.1002/art.41885. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

293. Nair N., Barton A., Wilson AG Controladores epigenéticos específicos de células de la patogénesis en la artritis reumatoide. *Epigenómica.* 2021; 13 :549–560. doi: 10.2217/epi-2020-0380. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

294. Tsai CY, Hsieh SC, Liu CW, Lu CH, Liao HT, Chen MH, Li KJ, Wu CH, Shen CY, Kuo YM, et al. La expresión de ARN no codificantes y sus moléculas diana en la artritis reumatoide: una base molecular para la patogénesis reumatoide y sus posibles aplicaciones clínicas. *En t. J. Mol. ciencia* 2021; 22 :5689. doi: 10.3390/ijms22115689. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

295. Zhang LL, Wu XX, Wang XF, Di DS, Huang Q., Liu RS, Shuai ZW, Ye DQ, Leng RX La variante genética en el gen microRNA-146a está asociada con el riesgo de artritis reumatoide. *Ana. Medicina.* 2021; 53 :824–829. doi: 10.1080/07853890.2021.1933163. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

296. Ai R., Laragione T., Hammaker D., Boyle DL, Wildberg A., Maeshima K., Palescandolo E., Krishna V., Pocalyko D., Whitaker JW Panorama epigenético integral de sinoviocitos similares a fibroblastos de artritis reumatoide. *Nat. común* 2018; 9 :1–11. doi: 10.1038/s41467-018-04310-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

297. Brondello J.-M., Djouad F., Jorgensen C. ¿Cuál es la posición de las células estromales y la sinovitis crónica en la artritis reumatoide? *Células.* 2019; 8 :1257. doi: 10.3390/celdas8101257. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

298. Buhrmann C., Mobasheri A., Busch F., Aldinger C., Stahlmann R., Montaseri A., Shakibaei M. La curcumina modula la inflamación mediada por el factor nuclear kappaB (NF-kappaB) en tenocitos humanos in vitro: papel de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt. *J. Biol. química* 2011; 286 :28556–28566. doi: 10.1074/jbc.M111.256180. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

299. Buhrmann C., Mobasheri A., Matis U., Shakibaei M. La supresión del factor nuclear κB mediada por curcumina promueve la diferenciación condrogénica de células madre mesenquimales en un microambiente de cocultivo de alta densidad. *Artritis Res.* 2010; 12 :R127. doi: 10.1186/ar3065. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

300. Buhrmann C., Shayan P., Aggarwal BB, Shakibaei M. Evidencia de que el TNF-β (linfotoxina α) puede activar el entorno inflamatorio en los condrocitos humanos. *Artritis Res.* 2013; 15 :R202. doi: 10.1186/ar4393. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

301. Csaki C., Mobasheri A., Shakibaei M. Efectos condroprotectores sinérgicos de la curcumina y el resveratrol en condrocitos articulares humanos: inhibición de la inflamación y la apoptosis mediadas por NF-kappaB inducidas por IL-1beta. *Artritis Res.* 2009; 11 :R165. doi: 10.1186/ar2850. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

302. Loh C., Park S.-h., Lee A., Yuan R., Ivashkiv LB, Kalliolias GD Los genes inflamatorios inducidos por TNF escapan a la represión en sinoviocitos similares a fibroblastos: análisis transcriptómico y epigenómico. *Ana. Reuma. Dis.* 2019; 78 :1205–1214. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214783. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

303. Mobasheri A., Henrotin Y., Biesalski HK, Shakibaei M. Evidencia científica y justificación para el desarrollo de la curcumina y el resveratrol como nutracéuticos para la salud de las articulaciones. *En t. J. Mol. ciencia* 2012; 13 :4202–4232. doi: 10.3390/ijms13044202. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

304. Shakibaei M., Mobasheri A., Lueders C., Busch F., Shayan P., Goel A. La curcumina aumenta el efecto de la quimioterapia contra las células de cáncer colorrectal mediante la inhibición de las vías de señalización de la proteína quinasa NF-κB y Src. *Más uno.* 2013; 8 : e57218. doi: 10.1371/journal.pone.0057218. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

305. Diomede F., Fonticoli L., Guarnieri S., Della Rocca Y., Rajan TS, Fontana A., Trubiani O., Marconi GD, Pizzicannella J. El efecto de la curcumina liposomal como estrategia antiinflamatoria en el lipopolisacárido e de Porphyromonas gingivalis Células madre derivadas de la cresta neural comprometida endotelial tratada: mecanismos morfológicos y moleculares. *En t. J. Mol. ciencia* 2021; 22 :7534. doi: 10.3390/ijms22147534. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

306. Patra S., Pradhan B., Nayak R., Behera C., Das S., Patra SK, Efferth T., Jena M., Bhutia SK Polifenoles dietéticos en quimioprevención y efecto sinérgico en el cáncer: evidencias clínicas y mecanismos moleculares de acción. *fitomed. En t. J. Phytother. Fitofarma.* 2021; 90 :153554. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153554. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

307. Zhang S., Li L., Chen W., Xu S., Feng X., Zhang L. Productos naturales: el papel y el mecanismo en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y la aterosclerosis. *fitotera. Res.* 2021; 35 :2945–2967. doi: 10.1002/ptr.7002. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

308. Kunnumakkara AB, Bordoloi D., Padmavathi G., Monisha J., Roy NK, Prasad S., Aggarwal BB Curcumina, el nutracéutico dorado: Múltiples objetivos para múltiples enfermedades crónicas. *Hermano J. Pharmacol.* 2017; 174 :1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

309. Buhrmann C., Brockmueller A., Harsha C., Kunnumakkara AB, Kubatka P., Aggarwal BB, Shakibaei M. Evidencia de que el microambiente tumoral inicia la transición epitelial a mesenquimatosa y la calebina A puede suprimirla en las células de cáncer colorrectal. *Parte delantera. Farmacia* 2021; 12 :699842. doi: 10.3389/ffar.2021.699842. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

310. Buhrmann C., Kraehe P., Lueders C., Shayan P., Goel A., Shakibaei M. La curcumina suprime la diafonía entre las células madre del cáncer de colon y los fibroblastos del estroma en el microambiente tumoral: función potencial de la EMT. *Más uno.* 2014; 9 :e107514. doi: 10.1371/journal.pone.0107514. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

311. Buhrmann C., Shayan P., Banik K., Kunnumakkara AB, Kubatka P., Koklesova L., Shakibaei M. Orientación de la señalización de NF-κB por Calebin A, un compuesto de cúrcuma, en el microambiente tumoral multicelular: papel potencial de Inducción de apoptosis en células CRC. *Biomedicinas.* 2020; 8 :236. doi: 10.3390/biomedicinas8080236. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

312. Satoskar R., Shah S., Shenoy S. Evaluación de la propiedad antiinflamatoria de la curcumina (diferuloil metano) en pacientes con inflamación posoperatoria. *En t. J. Clin. Farmacol. El r. Toxicol.* 1986; 24 :651–654. [PubMed] [Google Académico]

313. Shakibaei M., Buhrmann C., Kraehe P., Shayan P., Lueders C., Goel A. La curcumina quimiosensibiliza células de cáncer de colon humano deficientes en MMR resistentes a 5-fluorouracilo en cultivos de alta densidad. *Más uno.* 2014; 9 :e85397. doi: 10.1371/journal.pone.0085397. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

314. Toden S., Okugawa Y., Buhrmann C., Nattamai D., Anguiano E., Baldwin N., Shakibaei M., Boland CR, Goel A. Nueva evidencia de quimioprevención inducida por curcumina y ácido boswélico a través de la regulación de miR -34a y miR-27a en Cáncer Colorrectal. *cáncer anterior Res.* 2015; 8 :431–443. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0354. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

315. Toden S., Okugawa Y., Jascur T., Wodarz D., Komarova NL, Buhrmann C., Shakibaei M., Boland CR, Goel A. transición a mesenquimatosa en el cáncer colorrectal quimiorresistente. *Carcinogénesis.* 2015; 36 :355–367. doi: 10.1093/carcina/bgv006. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

316. Zhai K., Brockmüller A., Kubatka P., Shakibaei M., Büsselberg D. Efectos beneficiosos de la curcumina sobre el neuroblastoma: mecanismos, desafíos y posibles soluciones. *Biomoléculas.* 2020; 10 :1469. doi: 10.3390/biom10111469. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

317. Buhrmann C., Brockmueller A., Mueller AL, Shayan P., Shakibaei M. La curcumina atenúa la osteoartritis derivada del medio ambiente por el eje de señalización Sox9/NF-kB. *En t. J. Mol. ciencia* 2021; 22 :7645. doi: 10.3390/ijms22147645. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

318. Buhrmann C., Honarvar A., Setayeshmehr M., Karbasi S., Shakibaei M., Valiani A. Remedios herbales como potencial en la ingeniería de tejidos de cartílago: una descripción general de nuevos enfoques y estrategias terapéuticas. *Moléculas.* 2020; 25 :3075. doi: 10.3390/moléculas25133075. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

319. Shakibaei M., John T., Schulze-Tanzil G., Lehmann I., Mobasheri A. La supresión de la activación de NF-κB por la curcumina conduce a la inhibición de la expresión de ciclooxigenasa-2 y metaloproteinasa de matriz-9 en humanos articular condrocitos: Implicaciones para el tratamiento de la artrosis. *Bioquímica Farmacol.* 2007; 73 :1434–1445. doi: 10.1016/j.bcp.2007.01.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

320. Hanai H., Iida T., Takeuchi K., Watanabe F., Maruyama Y., Andoh A., Tsujikawa T., Fujiyama Y., Mitsuyama K., Sata M. Tratamiento de mantenimiento con curcumina para la colitis ulcerosa: aleatorizado, ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. *clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 :1502–1506. doi: 10.1016/j.cgh.2006.08.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

321. Lal B., Kapoor A., Agrawal P., Asthana O., Srimal R. Papel de la curcumina en los pseudotumores orbitarios inflamatorios idiopáticos. *fitotera. Res. En t. J. Pharmacol. Toxicol. Eval. Nat. Pinchar. Derivado* 2000; 14 :443–447. doi: 10.1002/1099-1573(200009)14:6<443::AID-PTR619>3.0.CO;2-V. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

322. Daskalakis M., Brocks D., Sheng YH, Islam MS, Ressnerova A., Assenov Y., Milde T., Oehme I., Witt O., Goyal A., et al. Reactivación de elementos retrovirales endógenos mediante tratamiento con inhibidores de DNMT y HDAC. *Ciclo celular.* 2018; 17 :811–822. doi: 10.1080/15384101.2018.1442623. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

323. Nakano K., Boyle DL, Firestein GS Regulación de la metilación del ADN en sinoviocitos de artritis reumatoide. *J. Immunol.* 2013; 190 :1297–1303. doi: 10.4049/jimmunol.1202572. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

324. Vojinovic J., Damjanov N. HDAC inhibición en la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil. *mol. Medicina.* 2011; 17 :397–403. doi: 10.2119/molmed.2011.00030. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

325. Lyko F. La familia de ADN metiltransferasa: un conjunto de herramientas versátil para la regulación epigenética. *Nat. Rev. Genet.* 2018; 19 :81–92. doi: 10.1038/nrg.2017.80. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

326. Castillo-Aguilera O., Depreux P., Halby L., Arimondo PB, Goossens L. Objetivos de metilación del ADN: El desafío de la diafonía DNMT/HMT. *Biomoléculas.* 2017; 7 :3. doi: 10.3390/biom7010003. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

327. Van Veggel M., Westerman E., Hamberg P. Farmacocinética clínica y farmacodinámica de Panobinostat. *clin. farmacocinética.* 2018; 57 :21–29. doi: 10.1007/s40262-017-0565-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

328. Wu DJ, Adamopoulos IE Autofagia y autoinmunidad. *clin. inmunol.* 2017; 176 :55–62. doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

329. Nirk EL, Reggiori F., Mauthe M. Hidroxicloroquina en trastornos autoinmunes reumáticos y más allá. *EMBOmol. Medicina.* 2020; 12 :e12476. doi: 10.15252/emmm.202012476. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

330. Suto T., Karonitsch T. La inmunobiología de mTOR en la autoinmunidad. *J. Autoinmune.* 2020; 110 :102373. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102373. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

331. Abbasi M., Mousavi MJ, Jamalzehi S., Alimohammadi R., Bezvan MH, Mohammadi H., Aslani S. Estrategias hacia el tratamiento de la artritis reumatoide; Lo viejo y lo nuevo. *J. celular. Fisiol.* 2019; 234 :10018–10031. doi: 10.1002/jcp.27860. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

332. Burmester GR, Pope JE Nuevas estrategias de tratamiento en la artritis reumatoide. *Lanceta.* 2017; 389 :2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]

333. Salomon-Escoto K., Kay J. El enfoque "Treat to Target" para la artritis reumatoide. *Reuma. Dis. clin. N Am.* 2019; 45 :487–504. doi: 10.1016/j.rdc.2019.06.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Académico]