

su maduración en los órganos centrales (timo y médula ósea respectivamente).

2. **Tolerancia periférica:** las células T autorreactivas que escapan a la selección negativa en los órganos linfoides centrales, pueden provocar lesiones tisulares. Sin embargo, existen varios mecanismos que silencian dichas células en los tejidos periféricos:

- **Anergia clonal:** consiste en la incapacidad de respuesta por parte de un linfocito una vez éste ha sido estimulado por su antígeno específico, por ausencia de señales co-estimuladoras. El linfocito entra en un estado "refractario" del cual sólo sale después de un periodo de tiempo prudente y de una estimulación o co-estimulación adecuadas. A veces, esta inactivación funcional puede ser irreversible.
- **Muerte celular o apoptosis inducida por activación:** los autoantígenos que abundan en los tejidos periféricos pueden inducir la activación de las células T autorreactivas, expresándose en éstas unas proteínas de superficie Fas-L (fas-ligando), las cuales sufren apoptosis por interacción molecular con la proteína Fas que co-expresan (Sistema Fas-FasL).
- **Supresión mediada por los linfocitos T:** es un proceso activo mediante el cual tanto linfocitos T supresores como T reguladores, limitan y bloquean el proceso inflamatorio a través de la secreción de citocinas como la IL-10 y el factor de transformación del crecimiento (TGF- β), que inducen potentes efectos anti-inflamatorios (Figura 2).

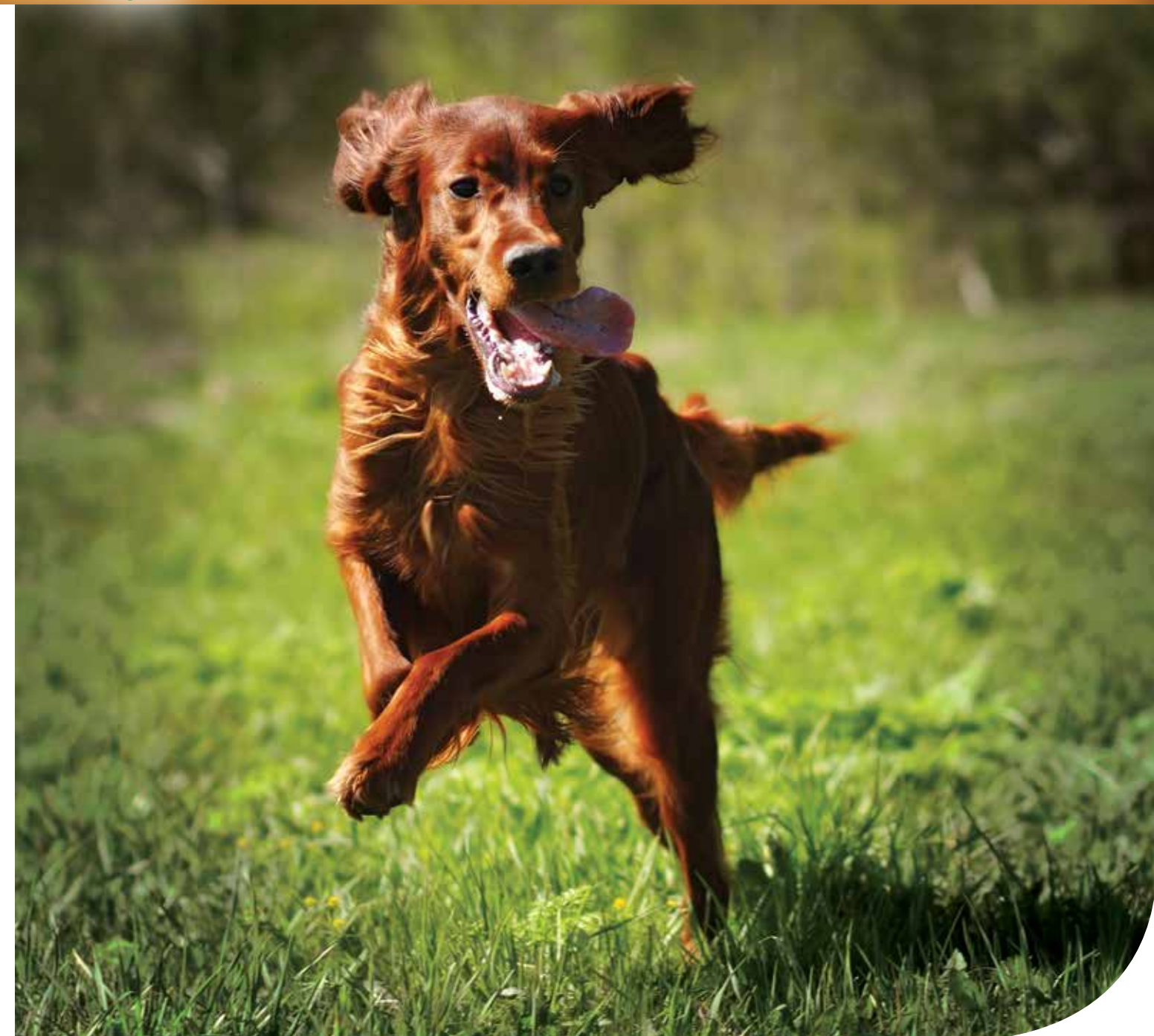
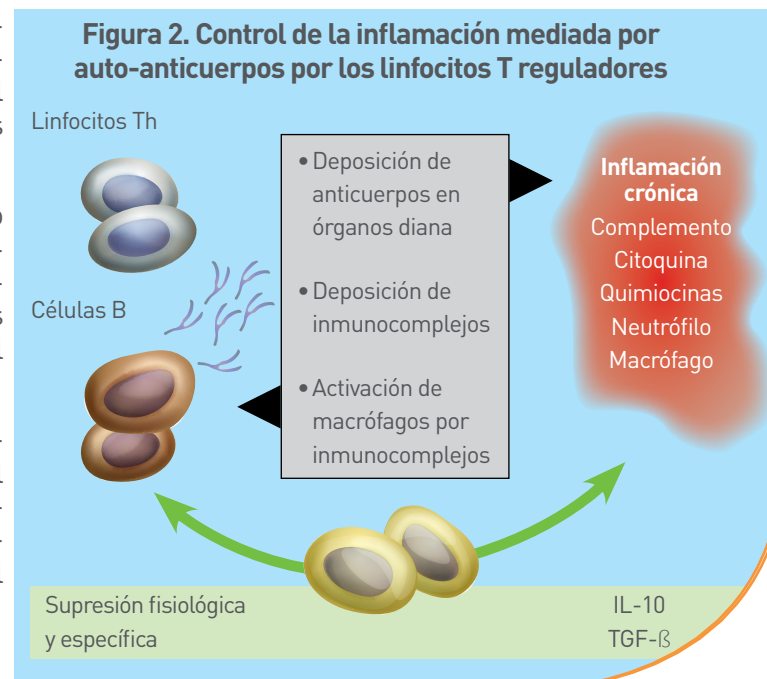
La tolerancia periférica oral se define por lo tanto como la falta de respuesta inmunitaria contra antígenos provenientes del alimento o de la microbiota normal. Antígenos solubles administrados oralmente inducen tolerancia específica a nivel sistémico.

En referencia a la OA humana, son varios los trabajos que han demostrado que la administración oral de ciertos auto-antígenos, suprimen procesos inmunomediados y cuadros inflamatorios. Más específicamente, la administración de colágeno tipo II oral

se ha demostrado que facilita la tolerancia de linfocitos responsables del daño articular. Este efecto a nivel inmunológico tiene un reflejo clínico, ya que **la administración de colágeno tipo II no desnaturalizado y glicosilado, se ha visto que reduce de forma significativa el dolor articular, la rigidez matutina y el cuadro inflamatorio en enfermos de OA y artritis reumatoide (AR).**

Estos mismos hallazgos inmunológicos y clínicos, han sido reportados en otros estudios desarrollados en la OAC, donde **la administración de colágeno tipo II glicosilado por vía oral ha demostrado incidir directamente en la reducción del proceso inflamatorio, lo que se traduce en una mejoría significativa de los signos y síntomas, como el dolor y la movilidad articular.**

No cabe duda de que la estrategia de generar tolerancia oral frente a auto-antígenos que sabemos participan en la respuesta inmunomediada en determinadas enfermedades, como la OAC, constituye una forma alternativa de incidir sobre el proceso inflamatorio destructor, intentando conseguir una regulación apropiada de la respuesta inmunitaria alterada que se da en esta patología.



Inmunopatología de la osteoartritis canina (OAC): nuevas tendencias terapéuticas

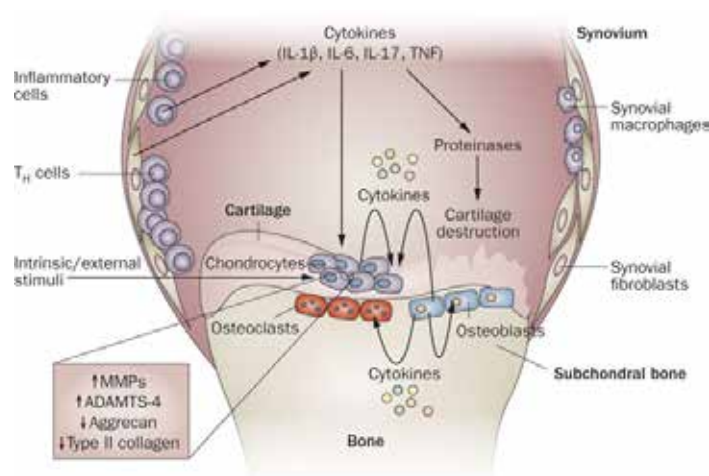
Dr. Fernando Fariñas Guerrero

Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas



Inmunopatología de la OAC: nuevas tendencias terapéuticas

Figura 1. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis
Mohit Kapoor, Johanne Martel-Pelletier, Daniel Lajeunesse, Jean-Pierre Pelletier & Hassan Fahmi
Nature Reviews Rheumatology 7, 33-42 (January 2011)



auto-anticuerpos específicos e inmunocomplejos que puede localizarse a nivel del líquido sinovial de los perros afectados. El daño a la articulación mediado por estos anticuerpos de forma directa o bien a través de la producción de inmunocomplejos, puede ser un factor importante más involucrado en la inmunopatología de la enfermedad.

Se cree que estos inmunocomplejos, que se depositan en los cartílagos, son capaces de iniciar la destrucción tisular local dando lugar a un *feed-back* positivo, con liberación de productos de degradación del colágeno que estimula la producción de más anticuerpos e inmunocomplejos. En estudios experimentales se ha demostrado que la acumulación de estos inmunocomplejos a nivel de los ligamentos cruzados, debilitan significativamente esta estructura pre-disponiéndola a la rotura. En esta condición en particular, parece que el colágeno tipo I es más susceptible al ataque de la collagenasa que el colágeno de tipo II, mientras que en la OAC primaria es al contrario.

TRATAMIENTO CLÁSICO DE LA OAC

AINES

Tradicionalmente el tratamiento de la OAC se lleva a cabo a través de un enfoque multimodal en el que la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituye la base de dicho tratamiento. En la actualidad existen varios AINES con eficacia demostrada en el tratamiento

de la OAC: carprofeno, etodolaco, deracoxib, cimicoxib, meloxicam, robenacoxib y tepoxalina, entre otros. El tratamiento de la OAC con estos AINES suele ser analgésico y proporciona un alivio rápido de los síntomas relacionados con la inflamación, pero ninguno de ellos es eficaz en el tratamiento de la patología subyacente ni tiene la más mínima repercusión en la evolución y progresión de la enfermedad ni en la prevención del daño estructural. Además, los AINES como grupo pueden provocar múltiples efectos secundarios relacionados con los sistemas digestivo, hepático, renal y hematopoyético.

Terapia física e inmunonutricional

Otro aspecto importante en la terapia de la OAC es la introducción de **modificaciones del estilo de vida, como la práctica de ejercicio físico controlado y la reducción de peso**, que pueden provocar una mejoría clínica significativa en muchos perros afectados, y que en modelos experimentales de OA, han demostrado reducir de forma significativa la producción de moléculas pro-inflamatorias.

Igualmente importante es el manejo nutricional en el tratamiento adyuvante de la OAC. Entre los alimentos y nutrientes específicos que se han demostrado beneficiosos en el tratamiento de problemas articulares, se incluyen algunos como los **ácidos grasos poli-insaturados (PUFAs) de la serie omega 3 (EPA Y DHA), glucosamina, condroitina, antioxidantes y el extracto de mejillón verde**. En concreto, los ácidos grasos EPA y PHA inducen la producción de moléculas con potentes efectos anti-inflamatorios entre las que se encuentran las llamadas protectinas, resolvinas, maresinas y lipoxinas.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE LA OAC

Terapia con células madre

La terapia celular con células madre mesenquimales (MSCs), plantea una alternativa curativa para enfermedades cuyo tratamiento actual no es efectivo o simplemente no existe, proporcionando los elementos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados.

En medicina veterinaria, las MSCs procedentes de médula ósea y tejido adiposo son las más frecuentemente utilizadas en terapia celular.

Además de su función como reservorio de células indiferenciadas para la regeneración de los tejidos en que se ubican, cada vez hay más evidencias de que **el mecanismo de acción de las MSCs es a través de efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios**, así como por la liberación de una gran variedad de sustancias bioactivas englobadas bajo el concepto de secretoma.

De entre todos los mecanismos de actuación de las MSCs, es más que aceptado que la habilidad de modular el sistema inmune, juega un papel fundamental en casi todos los efectos terapéuticos atribuidos a estas células.

Su capacidad inmunomoduladora también se complementa gracias a su importante potencial de promover la generación y mantenimiento de la actividad de diferentes tipos de células T reguladoras. Simultáneamente y antes de llevar a cabo la reparación tisular, las MSCs preparan el microambiente modulando el proceso inflamatorio liberando diferentes factores de crecimiento e inmunomoduladores.

Actualmente existen numerosos trabajos publicados sobre la eficacia de la terapia celular con MSCs en la OAC.

Inducción de tolerancia antigénica oral

La tolerancia inmunológica se define como la incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno. Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan tolerógenos, diferenciándolos de los que producen la respuesta inmune (inmunógenos). Cuando dicho sistema de autotolerancia falla, se produce la aparición de enfermedades inmunomediadas en general y autoinmunes en particular.

En términos generales, la tolerancia inmunológica se puede clasificar como central y periférica:

1. **Tolerancia central:** consiste en la eliminación de clones de linfocitos T y B autorreactivos durante

INMUNOPATOGENIA DE LA OAC

A modo de simplificación, podemos describir el desarrollo de la OAC en tres fases:

- **Primera fase.** Caracterizada por la rotura y degradación de la matriz cartilaginosa.
- **Segunda fase.** Erosión y formación de microfibrillas en la superficie cartilaginosa, con liberación de moléculas al líquido sinovial.
- **Tercera fase.** La fagocitosis de estos restos moleculares por parte de los sinoviocitos, da lugar al inicio de un proceso inflamatorio con producción de citoquinas pro-inflamatorias y activación de proteasas específicas.

Desde un punto de vista morfológico, la OAC se caracteriza por degeneración del cartílago articular y cambios en los tejidos blandos periarticulares (sinovial y cápsula articular), y en el hueso subcondral. Específicamente, dichos cambios patológicos se caracterizan por degeneración articular con fibrilación de la matriz, aparición de fisuras, ulceraciones grandes y pérdida del grosor de la matriz cartilaginosa.

A nivel inmunopatológico, las citoquinas pro-inflamatorias producidas y los factores de crecimiento, parecen jugar un papel crítico en la inducción y progresión de la OAC. Citoquinas como la IL-1 β , IL-6 y el TNF- α (Figura 1), pueden inducir daño articular a través de la activación y producción de enzimas como las metaloproteasas, que degradan la matriz cartilaginosa. Este desequilibrio entre síntesis y degradación a favor de esta última, es responsable del daño crónico.

La lesión repetitiva parece ser importante en la síntesis de citoquinas, y esto también produce un desequilibrio en el ratio citoquinas pro-inflamatorias/anti-inflamatorias, lo que sin duda alguna contribuye al proceso destructivo articular.

Varios hallazgos soportan igualmente la idea de que en las primeras fases de la enfermedad existen procesos de sensibilización al colágeno o a sus productos de degradación, que dan lugar a la producción de