

Adalimumab artritis erreumatoidearen tratamendurako: Azken urteetako ikasketak

Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis:
lessons of the past years

Enara Larreta, Manoli Igartua, Rosa María Hernández, Edorta Santos-Vizcaíno*

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Artritis erreumatoidea (*rheumatoid arthritis*, RA) mintz sinobialaren hantura kronikoa eragiten duen gaixotasun autoimmunea da. Kartilagoaren zein hezuraren suntsipena eragiten du; ondorioz, zurruntasuna, hantura edo artikulazioen funtzioaren galera gertatzen dira, eta horrek gaixoaren bizi-kalitatea murriztea dakar, ezgaitasuna eraginez. Urteetan zehar RAren tratamenduaren inguruko ikerketa ugari egin dira, eta egun, sintomak arintzeaz gain, gaixotasunaren bilakaera moteltzea ere lortu da gaixotasun erreumatikoaren garapena modulatzeko duten farmakoei (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) esker. Ildo horretan, *adalimumab* DMARD biologikoa da, gaitasun immunomodulatzaileraren α tumorearen nekrosi-faktorearen (*tumor necrosis factor* a, TNF α) aurkako antigorputz monoklonala. *Adalimumab*ekin emaitza itxaropentsuak lortu dira gaixotasun horren garapenaren kontrolean. Arrakasta horren zergatia ulertzeko asmoz, RAren ezaugarriak eta *adalimumab*en indikazioa, ekintza-mekanismoa eta bere parametro biofarmazeutikoaren inguruko datuak aurkeztu dira. Hala ere, 20 urte igaro dira *adalimumab* merkaturatu zenetik, eta, beraz, datu eguneratuen bilketa egitea garrantzitsua da epe luzera erakutsi duen eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatzeko. Horretarako, azken urteetako saiakuntza eta ikerketa ezberdinak bildu dira, eta *adalimumab*en helmena benetan nolakoa den aztertu da. Amaitzeko, esan ikerketa-prozesu luzea geratzen dela RA sendatzea lortuko duen tratamendurako. Bitarte horretan, *adalimumab*ek gaixotasuna nolabait kontrolpean izatea lortu du, eta gaixoaren bizi-kalitatea hobetzen jarraituko du.

HITZ GAKOAK: artritis erreumatoidea, *adalimumab*, DMARD biologikoak, TNF α , mintz sinobiala, T linfozitoak.

ABSTRACT: *Rheumatoid arthritis (RA)* is a chronic autoimmune disease that affects the synovial membrane. It causes the destruction of both cartilage and bone, leading to rigidity, inflammation, or loss of joint function, which results in a decrease in the patient's quality of life, resulting in disability. Over the years, numerous research studies have been conducted on the treatment of RA, and currently, in addition to symptom relief, there have been advancements in modifying the progression of the disease through medications such as disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). In this regard, *adalimumab*, a biologic DMARD, is a monoclonal antibody that targets tumor necrosis factor α (TNF α). As mentioned, promising results have been presented in controlling the development of this disease. In order to understand the reasons for this success, the characteristics of RA, the indication of *adalimumab*, its mechanism of action, and data regarding its bio-pharmaceutical parameters have been emphasized. However, it has been 20 years since *adalimumab* was introduced to the market, and therefore, collecting updated data is essential to evaluate its long-term effectiveness and safety. For this purpose, various studies conducted in recent years have been collected and the true potential of *adalimumab* has been examined. In conclusion, the research process is still ongoing to obtain a treatment that will achieve the recovery of RA. In the meantime, *adalimumab* has managed to somewhat control the disease and continue to improve the quality of life of patients.

KEYWORDS: *rheumatoid arthritis*, *adalimumab*, biological DMARD, TNF α , synovial membrane, T lymphocytes.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Edorta Santos-Vizcaíno. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Unibertsitate Ibilbidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – edorta.santos@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0001-7064-4563

Nola aipatu / How to cite: Larreta, Enara; Igartua, Manoli; Hernández, Rosa María; Santos-Vizcaíno, Edorta (2024). «*Adalimumab* artritis erreumatoidearen tratamendua: azken urteetako ikasketak». *Ekaia*, 46, 205-225. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24989).

Jasotze-data: 2023, ekainak 29; Onartze-data: 2024, martxoak 24.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Artritis erreumatoidea (*rheumatoid arthritis*, RA) jatorri autoimmunea duen hanturazko gaixotasun sistemiko eta kronikoa da, zeinean, T linfozitoen aktibazioaren ondorioz, artikulazioetako mintz sinobialaren hantura eta kartilagoaren degradazioa bezalako alterazioak agertzen baitira. Batez ere artikulazio periferikoetan eta modu simetrikoan agertzen dira mina, hantura, zurruntasuna, deformazioak eta antzeko sintomak, eta morbiditate eta hilkortasun goiztiarra bultzatzen duten artikulazioz kanpoko seinaleak ere maiz agertzen dira [1-4].

Munduko populazioaren % 0,5-lak pairatzen duen gaixotasuna da —100-200 milioi pertsona—; Espainian 200.000 kasu baino gehiago daude, eta urtero 10.000-20.000 kasu berri agertzen dira [3, 5, 6]. Oro har, 30-50 urte bitartean agertzen da, eta emakumeen prebalentzia gizezkoena baino handiagoa da, 3:1 erlazioan [3, 5].

RAn ezaguna den hantura-prozesua sinobian metatzen diren immunitate-sistemako zelulen aktibitatearen eta ekoizturiko bitartekarien ondorioa da, α tumorearen nekrosi-faktorea (*tumor necrosis factor* α , TNF α) kasu. Horren bilakaerak *pannusa*, kartilagoa suntsitzea eta hezurra degradatzea eragin dezake gaixoarengan [7-10].

Esan daiteke, beraz, inpaktu sozio-sanitario handia duen gaixotasuna dela; izan ere, min kronikoak eta gaixotasunaren garapenaren ondorioz agerturiko ezgaitasunak gaixoaren bizi-kalitatea murriztea eragiten du [5, 11]. Horrek gizarteko baliabide ugariaren kontsumoa dakar, eta ikerketa batzuek erakutsi dute Espainian RAn urteko kostua 1.120 milioi eurokoa dela [12].

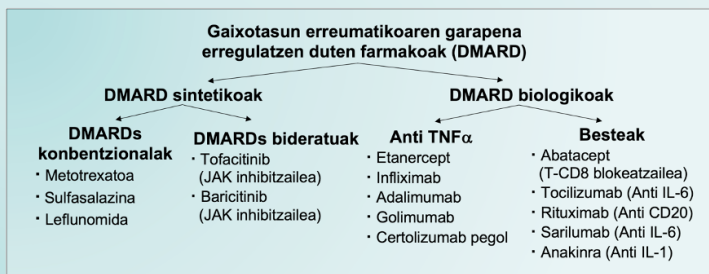
Egun, RA tratatzeko erabiltzen diren talde terapeutikoak hiru kategoriatan sailkatzen diren arren, gaixotasun erreumatikoaren garapena modulatzeko duten farmakoak (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) dira oinarri; izan ere, duten gaitasun immunomodulatzailea dela eta, sintomak arindu eta gaixotasunaren bilakaera moteltzea lortzen dute (*I. kuxta*) [10, 13-16].

DMARD biologikoen artean, adalimumab, *Humira* izenez ezagutua, TNF α aurkako antigorputz monoklonala da; bere merkaturatzeak emaitza itxaropentsuak aurkeztu zituen, eta gaixotasunaren kalte larrienak hobetu eta sintoma klinikoen arintze fasera heltzea lortu zuen. Hala ere, adalimumaben inguruko datu eguneratuak aurkezteko beharra dago, gaixoaren egoera gertutasunez ezagutu eta benetan onuren helmena balioztatu ahal izateko.

Antiinflamatorio ez-esteroideak —indometazina, ibuprofenoa, naproxenoa, celecoxib— ziklooxigenasa (COX-1 eta COX-2) inhibitzaileak direnez, prostaglandinen eraginak blokeatzen dituzte eta mina zein hantura murriztea lortzen dute **R**Aren hasierako faseak arinduz. Eraginkortasun mugatua dute, ez dira gai gaixotasunaren progresioa eten edo moteltzeko eta hainbat albo ondorio sortzen dituzte, asaldura gastrointestinalak, giltzurrunetako kalteak eta arrisku kardiobaskularrak kasu [13-15].

Glukokortikoide erabilienak prednisona eta deflazakort dira. Hanturaren aurkako eragina dute fosfolipasa A2 blokeatuz —azido arakidonikoaren bidea— eta bestetik, eragin immunozeabatzaila dute hantura bitartekariak murriztuz —IL-1, IL-2, TNF α —. GCak dosi baxuetan eta denbora laburrean erabiltzea gomendatzen da, arazo kardiobaskularrak, glukosaren metabolismo kalteak edo osteoporosia bezalako albo-ondorioekin erlazionatu baitira. Bestalde, DMARDekin konbinatzeak GCen dosia murriztea ahalbidetzen du [13-15].

DMARDek gaitasun immunomodulatzaila dutenez, **R**Aren tratamenduaren oinarri dira. **DMARD** sintetikoak bi multzotan sailkatzen dira; **DMARD** sintetiko konbentzionalak, ekintza-mekanismo ezezagunekoak eta **DMARD** sintetiko bideratuak, zelula barneko ituetan eragiten dutenak. Bestetik, **DMARD** biologikoez espezifikotasunez jarduten dute zelulaz kanpoko proteinetan edo mintzera atxikita dauden proteinetan (*1. irudia*) [10,13-16].



1. irudia. DMARD sailkapenaren eskema

1. kutxa R

Aren tratamendu posibleak

2. ETIOLOGIA

Etiologia ezezaguneko gaixotasuna izan arren, ikusi da faktore ezberdinek zeresana dutela norbanakoaren ehunak erasotuko dituen immunitate-sistemaren aktibazioan.

Aldez aurretiko profil genetikoak rol garrantzitsua betetzen du; izan ere, 2 motako histokonpatibilitate nagusiko konplexua (*major histocompatibility complex class II*, MHC II) kodetzen duen HLA-DRB1 genearen bariazioak autoantigenoen aurkezpena faboratuko du immunitate-sistema egokitzailera aktibatuz [7-10, 13, 17-19]. Faktore epigenetikoei dagokienez, fibroblasto moduko sinobiozitoen (*fibroblast like synoviocytes*, FLS) adierazpen-aldaketek zelulen ugaritzea eta hantura-bitartekarien ekoizpena bultzatuko dituzte [7, 10, 20]. Azkenik, genetikoki sentikorrek diren paziente horiengan, infekzioek, tabakoak edo obesitateak hantura-bitartekarien ekoizpena sustatzen dute, eta organismoko proteinetan aldaketak eragiteko mekanismoak aktibatzen dituzte, autoantigenoen agerpena eraginez [7-10, 13, 17, 19, 21, 22].

3. GAIXOTASUNAREN BILAKAERA

3.1. Fase preklinikoa

Kausa anitzez sorturiko autoantigenoak, zelula antígeno aurkezleen bidez, MHC II molekuletan aurkezten dira [1,4]. T linfozito laguntzaileak (*T helper*, Th edo CD4), mintzeko hartzailearen bidez (*T cell receptor*, TCR), antígeno hori ezagutu eta erantzun humoralera aktibatzeko gaitasuna duenez, B zelulak aktibatuko ditu. B zelula horiek ezberdindu egingo dira, batzuk oroimen-zelula bilakaturik eta beste batzuk autoantigorputzak ekoiztuko dituzten plasma-zelula bilakaturik. Ekoizten diren autoantigorputzak batez ere erreumatoide-faktorea (*rheumatoid factor*, RF) eta peptido zitruilatuen aurkako antigorputzak (*anti-citrullinated peptide antibodies*, ACPA) dira. Hala ere, fase honetan, pazienteak ez du oraindik artikulazioetako alterazioetako zeinurik izango [4, 9, 13].

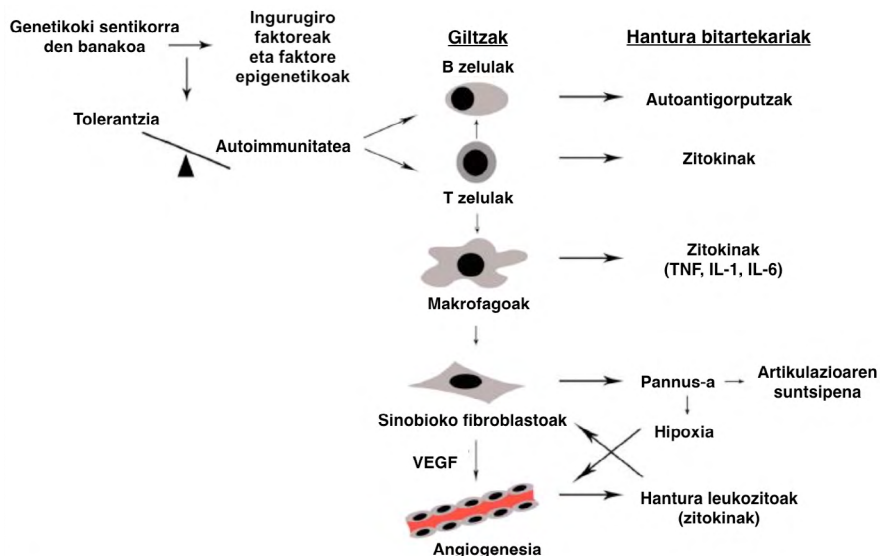
3.2. Fase klinikoa

RAren fase goiztiarrean Th-ak eta autoantigorputzak metatzen dira mintz sinobialean, eta horrek zelulen zein bitartekarien infiltrazioa dakar. Th-ak makrofagoak aktibatzen dituzte interleukina (*interleukin*, IL)-17 eta interferoi (*interferon*, INF)-g bitartekarien bidez, eta baita FLSak ere, jarraian, TNF α , IL-1 eta IL-6 zitokinak ekoizten dituztelarik [1, 10]. Bitartekari horiek modu sinergikoan jokatzen duten arren, nabarmentzekoa da TNF α -ren eragina.

FLSen ugaritzearen eraginez, gaixotasunean bereizgarria den mintz sinobialaren hiperplasia edo *pannus*aren sorrera ikusi ahal izango da [8, 15, 23].

Zelulen ugaritze horrek hipoxia-egoera bat eragingo du ingurunean, eta, bezaz, endotelio baskularren hazkuntza-faktorearen bidez (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), angiogenesisia nabarmenduko da, iragazkortasun baskularra eta atxikidura-molekulen espresioa handituz. Ondorioz, ingurunera hantura-bitartekari eta zelula gehiago iristea baimenduko da (2. irudia) [1]. Horrez gain, FLS ugaritzeak RANK-L sistema (*receptor activator for nuclear factor κ B ligand*, κ B faktore nuklearraren hartzaile aktibatzailearen estekatzailea) ere aktibatuko du, osteoklastoak kitzikatu eta hezuraren degradazioa eraginez. Bestetik, TNF α -ak prostaglandinen (*prostaglandins*, PG) eta metaloproteasen (*matrix metalloproteinases*, MMP-1, MMP-3, MMP-13) askapena ugaritzen du, hantura zein kartilagoaren suntsipena eraginez, eta granulozito zein makrofago kolonien faktore kitzikatzailaren (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) ugaritzea ere eragiten du. Hala ere, aipatu bezala, bitartekariak elkarren artean erlazioaturik daude: IL-1ak angiogenesiarekin, IL-6ak osteoklastoen aktibazioarekin, eta denak metaloproteasen ekoizpenarekin [1, 4, 8-10, 15, 24]. Azken emaitza moduan, RAre fase egonkorra definituz, kartilagoaren suntsipena eta hezuraren degradazioa agertuko dira pazienteengan [1, 9].

Autoantigorputzei dagokienez, sinobian metatzen diren immunokonplexuak eratzen dituzte, eta horiek, makrofagoak aktibatzeaz gain —aipaturiko prozesua sustatuz—, konplementuaren sistema ere aktibatzen dute hantura eraginez.



2. irudia. Arthritis erreumatoidearen bilakaera. Pham, C.T.-tik baimenarekin egokitua (2011) [24].

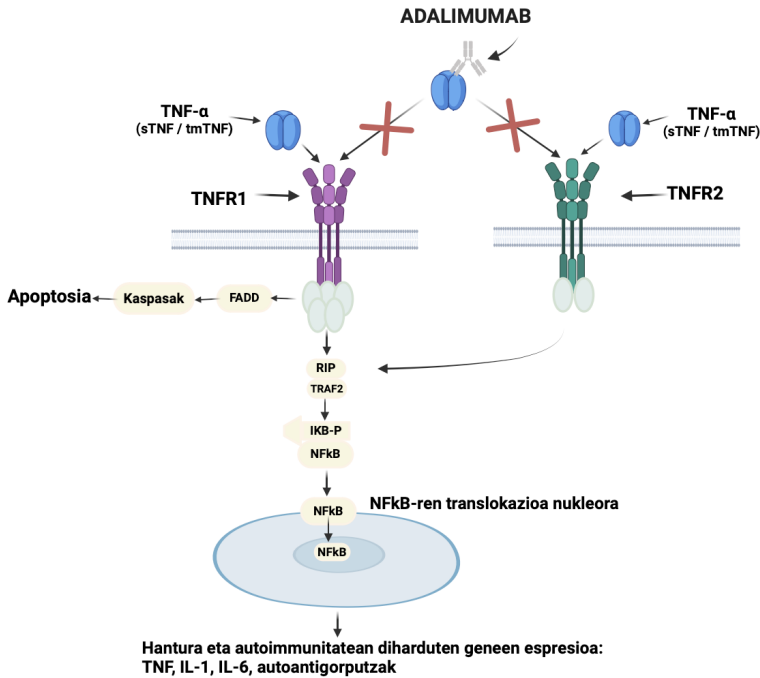
4. ADALIMUMABEN EZAUGARRI OROKORRAK ETA EKINTZA-MEKANISMOA

DMARD biologikoa da adalimumab, TNF α -rekiko espezifikoa den giza antigorputz monoklonala. Hamsterren obulutegietako zeluletan adierazten da, eta proteinen errekonbinazio-teknika bidez RAre tratamendurako erabilgarria den medikamentua garatzea lortu da. Oro har, 1.330 aminoazidoz osaturik dago, eta 148 kDa-ko pisu molekularra dauka [25,26].

Helduen RA tratatzeko indikazioa dauka, eta monoterapian edo metotrexatoarekin konbinatuta administra daiteke. Gomendaturiko dosia 40 mg-koa da bi astean behin, baina erantzuna gutxitzea nabaritzen bada, 40 mg-ko dosia administratu ahal izango da astero edo 80 mg bi astean behin [27].

Adalimumab espezifikoki elkartzen zaio TNF α zitokinari, eta bere eragina neutralizatzen du hori zelulen mintzeko hartzaileei (*tumor necrosis factor receptor*, TNFR1 edo p55 TNFR1 eta TNFR2 edo p75) lotzea blokeatuz [26, 28]. TNF α makrofagoetan, fibroblastoetan, T linfozitoetan edo endotelioko zeluletan ekoizten da, eta kontuan izan behar da, TNF α disolbagarriaz (*soluble tumor necrosis factor*, sTNF) gain, horren aitzindari den mintzean zeharreko TNF α (*transmembrane tumor necrosis factor*, tmTNF) ere agertzen dela. sTNF-k sintetizatua izan den zeluletatik urrun eragiten ditu bere funtzioak, baina tmTNF-k ere gaitasuna du, zelula-zelula kontaktuz bidez, mintz sinobialeko hiperplasiarekin eta hanturarekin batera, artritis sistemikoa eragiteko [29-31].

Hartzaileei dagokienez, TNFR2 hartzailea sistema immuneko zeluletan, endotelioko zeluletan eta neuronetan adierazten da; aldiz, TNFR1 hartzailea nukleodun zelula guztietan —bi hartzaileak sTNF zein tmTNF bidez aktiba daitezke—. TNFR1-en zelula barneko zatia bi domeinutan banatzen da; batetik, *death domain* deituriko domeinua dauka, zeinetan apoptosia edo heriotza zelular programatua induzitu baitezake, eta, bestalde, bi domeinuak gai dira κ B faktore nuklearra (*nuklear factor κ B*, NF- κ B) deituriko transkripzio-faktorearen aktibazioan amaitzen den zelula barneko seinaleztapena aktibatuzko [29-32]. Izatez, NF- κ B konposatua inhibitzaile batzuei lotua dago zitoplasman (I κ B-P); baina hartzaile-lotailu —TNF α -ren eta hartzailearen— lotura gertatzean, kinasa bidezko fosforilazioa aktibatzen da, NF- κ B askatu egiten da, eta nukleoaren translokazioa gertatzen da. Ondorioz, berezko eta hartutako erantzun immunean, hanturan eta autoimmunitatean diharduten geneen espresioa areagotu egiten da AR-ren garrapen-mekanismoak aktibatzea eraginez [30]. Zelularen egoera metabolikoaren arabera aktibatuko da apoptosiaren bidea edo hanturarena [29]. TNFR2 hartzaileak domeinurik ez duen arren, gaitasuna dauka NF- κ B aktibatuzko, eta funtzio garrantzitsua betetzen duela ikusi da hantura-prozesuetan zein sinobiozitoen ugaritzean [32]. Adalimumabak, beraz, zelula barneko seinaleztapen-bide horiek blokeatuko ditu (3. irudia).



3. irudia. Adalimumaben ekintza-mekanismoa.

5. ADALIMUMABEN PARAMETRO BIOFARMAZEUTIKOAK

Adalimumab larruazalpetik administratzen den disoluzio injektagarria da —aurrez kargatutako pluma edo xiringa moduan formulatu daitekeena—, eta % 64ko bioerabilgarritasuna duela ikusi da batez beste [26, 27].

5.1. Farmakozinetika

5.1.1. Xurgapena

Larruazalpetik administraturiko antigorputzek interstizio gunetik odol-zirkulaziora igaro behar dute. Horretarako, sistema linfatikoak funtzio garrantzitsua betetzen duela uste da, bertara igarotzeko poro-tamaina handiagoa baita [33]. Hori horrela, antigorputzen xurgapena sistema linfatorantz konbekzio bidezko garraioaren menpe egongo da, eta odol-zirkulaziorantz drainatuz joango da [34].

Gizakien fluxu linfatikoa motela denez, kontzentrazio plasmatikoen iguera progresiboa da, eta kontzentrazio maximoak lortzeko 5-7 egun

inguru behar direla ikusi da. Horrek tratamenduaren aurreko erantzun klinikoaren atzerapena dakar [26,34]. Gainera, adalimumaben xurgapena pazientearen ezaugarriez mugatua egon daiteke, horien artean: gorputz-masaren indizea, adina, larruazal-morfologia, ariketa fisikoa eta abar [34].

Bestalde, larruazalpetik administratzen diren antigorputzek eliminazio presistemikoa pairatzen dute mekanismo ezberdinen bitartez: gune interstizialean dauden peptidasen bidez, endozitosisia bidez, eta jarraian lisosoma bidezko degradazioz eta nodulu linfatikoetako sistema fagozitiko bidez. Hala ere, ikusi da aurrerago aipatuko dugun antigorputzaren frakzio kristalizagarriaren jaioberritako hartzaileak (*neonatal fragment crystallizable receptor*, FcRn) antigorputz horien erdibizitza handitzen duela [34, 35].

5.1.2. Banaketa

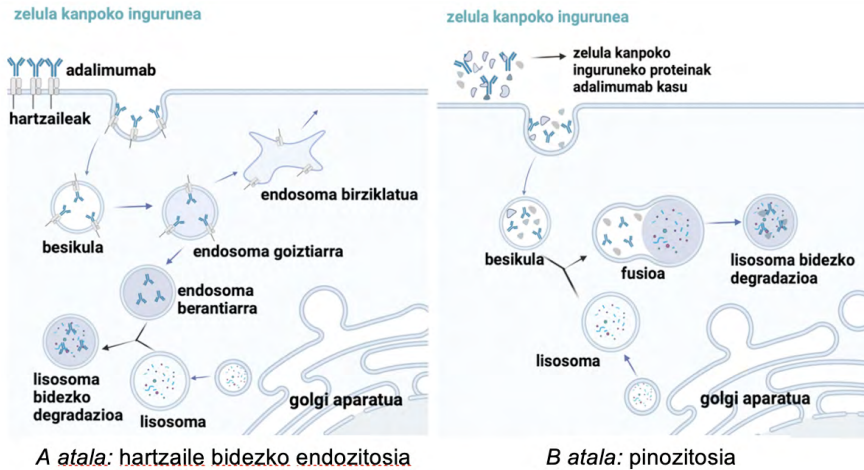
Behin antigorputzak odolean garraiatuta, interstizio gunera irten beharko dute beren aktibitatea gauzatu ahal izateko, eta hiru mekanismo daude horretarako: difusio pasiboa, konbekzioa eta odol-epitelioko zeluletan zeharreko transzitosia. Konposatuen tamaina eta propietate fisiko-kimikoak medio, konbekzio bidezko garraio mota nagusitzen da. Hala ere, FcRn hartzaileen bidez, transzitosia ere gerta daiteke konbekzioa mugatuta dagoen ehunetan [34, 35]. Pisu molekular handiko konposatu hidrosolugarriak direnez, banaketa-bolumen txikia dute —4-6 L inguru—, eta horrek zailtasunak eragin ditzake mintz sinobialera heltzeko unean [26, 34].

5.1.3. Eliminazioa

Adalimumaben eliminazioa lisosoma bidezko degradazioz gertatzen da, antigorputzak endozitosi bidez zeluletara barneratzean. Endozitosisia espezifikoa —hartzaile bidezko endozitosisia— edo ez-espezifikoa —pinozitosisia— izan daiteke, eta, bi kasuetan, mintza inbaginatu egingo da antigorputzak barne dituen besikulak eratuz (4. irudia) [34].

Hartzaile bidezko endozitosisia zelula kanpoko gunean dagoen antigorputzaren eta mintz zelularrean dagoen hartzailearen arteko interakzioaren erantzuna da; antigorputzaren domeinu kristalizagarria (*fragment crystallizable*, Fc domeinua) edo antigenoa lotzen den domeinua (*fragment antigen-binding*, Fab domeinua) lotuko zaizkio espezifikoki mintzeko hartzaileari, eta azken horri ituak bideratutako farmakoaren disposizioa (*target mediated drug disposition*, TMDD) deituko zaio. Edozein kasutan, mintzaren inbaginazioaren ostean, besikulak eratuko dira eta zelularen barnealdera migratuko dute. Bertan, endosoma goiztiarra sor-

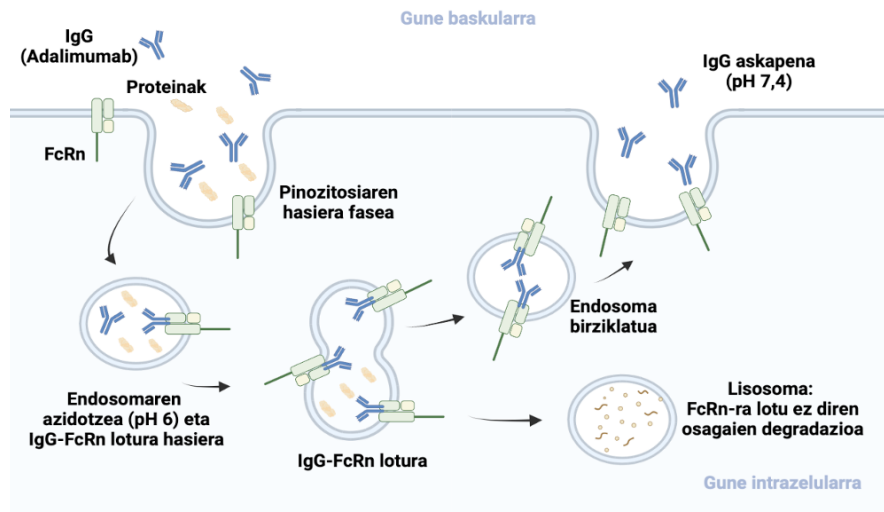
tuko da, eta degradaziora bideratuta dauden osagaiak endosoma berantiarra eratuko dute. Azken horiek lisosomarekin fusionatu eta eliminatu egingo dira. Hala ere, endosoma goiztiarrean, birziklatu behar diren osagaiak birziklatzeko endosoma eratzten dute, eta berriro mintzera bideratzen dira [34, 36].



4. irudia. Adalimumaben lisosoma bidezko degradazioa.

Pinozitosisa mekanismo ez-espezifikoa izanik, zelula kanpoko gunean dagoen osagai oro degradatzeko gaitasuna dauka; horien artean, adalimumab antigorputzak. Kasu horretan ere, mintzaren inbaginazioaren eraginez besikulak eratuko dira, eta horiek lisosomekin fusionatzean, osagaien eliminazioa eragingo dute. Prozesu horren ugaritasuna dela eta, adalimumaben kontzentrazio plasmatikoa mantendu ahal izateko, antigorputzen babeserako mekanismoaren beharra ikusi da, eta horretan datza FcRn bidezko erreskate-mekanismoa [34].

Pinozitosiaren ostean eratu diren endosomek FcRn hartzaileak izan ditzakete. pH fisiologikoan FcRn-ak afinitate baxua dauka antigorputzarekiko, baina endosoma azidotzen doan heinean, afinitatea handitu egiten da eta antigorputza hartzaile horretara batzen da. Behin FcRn-IgG1 lotura gertatzean, antigorputza zelularen gainazalera bideratuko da, eta pH-a berriro maila fisiologikora heltzean, gune interstizialean askatuko da. Horrek adalimumaben erdibizitza plasmatikoa 10-20 egun ingurukoa izatea ahalbidetuko du [29, 34, 36]. FcRn-rik ez duten endosomatan barnertzen diren antigorputzek degradazio proteoliko bat jasango dute (5. irudia) [34, 37].



5. irudia. FcRn bidezko erreskate-mekanismoa.

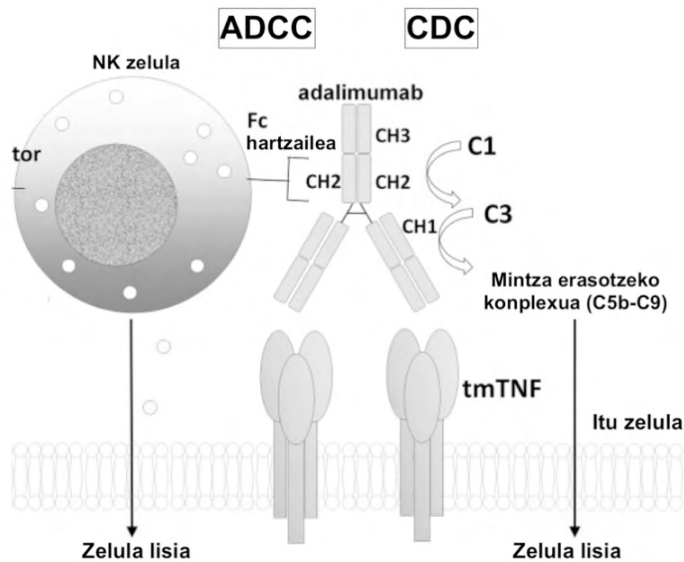
5.2. Farmakodinamia

Adalimumaben tratamenduaren ostean ikusi da fase akutuko hantura bi-tartekariak (C proteina erreaktiboa edo *C-reactive protein*, CRP) eta zitokina plasmaticoak (IL-6) murriztu egiten direla. Kartilagoaren suntsipenaren erantzule diren MMPak ere murrizten dira, eta gaitasuna dauka TNF α -k erregulatzen dituen bide ezberdinak kontrolatzeko. Pazienteek orokorrean hobekuntzak erakutsi dituzte hantura kronikoaren zeinuetan [27, 38].

Hala ere, aipatu beharra dago emaitza horiek nagusiki sTNF-ren neutralizazioz lortzen direla —sTNF-k eta tmTNF-k TNFR1/2 hartzaileekiko duten estekatzaile funtzioa blokeatuz— eta tmTNF-k bestelako funtzio biologikoetan ere parte hartzen duela. tmTNF-k, estekatzaile funtzioa izateaz gain, hartzaile gisa ere jotzen du, eta hori adierazten duten zeluletan mekanismo ezberdinak bideratuko ditu. Beraz, tmTNF adierazten duten zelulak *itu zelulak* deituko dira, eragina bertan gertatzen baita [39].

Batetik, tmTNF-a gai da alderantzizko seinaleztapen-bidea aktibatzeke, eta prozesu horretan adalimumabak eragina izan dezakeela ikusi da *in vivo* saiakuntzetan. Alderantzizko seinaleztapen-bidean, tmTNF-k hartzaile gisa jotzen du, eta, TNFR2-ri lotzen zaionean, itu zelularen aktibazioa, zitokinen ekoizpenaren modulazioa —TNF α kasu— edo apoptosis eragin dezaketen mekanismo zelularrak aktibatzen ditu. Modu berean jarduten du adalimumabak itu zelulako tmTNF-ri lotzen zaionean, eta, horrela, zelula horien eragina modulatu du [39].

Ildo beretik, adalimumabak itu zeluletan zitotoxikotasuna induzi dezakeela ere ikusi da *in vitro* saiakuntzetan, hala nola konplementu bidezko zitotoxikotasuna (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) eta antigorputz bidezko zitotoxikotasuna (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Lehenengoaren kasuan, adalimumab-tmTNF lotura gertatzean, adalimumabaren Fc zatiak konplementuaren sistemaren lehen osagaia aktibatuko du (C1), zeinak amaieran itu zelularen lisia eragingo baitu. ADCC kasuan, aldiz, Fc hartzaile espezifikoak (FcγR) dituzten zelulak adalimumabaren Fc zatiarekin elkartuko dira, eta perforina bezalako bitartekariak ekoiztuz itu zelularen lisia eragingo dute. Ondorio moduan, TNFα ekoizten duten zelulak murriztea eta, beraz, TNFα gutxitzea eragin dezakeela uste da (6. irudia) [32, 39, 40].



6. irudia. Adalimumabak eragindako ADCC eta CDC mekanismoak. Fragoso eta besteren lanetik baimenarekin egokitua (2014) [32].

Horrez gain, adalimumabak T linfozito erregulatzailen (*regulatory T cell*, Treg) ugaritzean eta, beraz, immunitate-sistemaren modulazioan jardun dezakeela ikusi da *in vitro* saiakuntzetan. Horretarako, mekanismo ezezagunak medio, pazienteen monozitoetako tmTNF adierazpena ugari-tzen duela ikusi da, eta baita tmTNF-TNFR2 —pazienteen Treg zeluletan adierazitako TNFR2 hartzaile— lotura bultzatzen duela ere [39, 41]. Esan daiteke, beraz, adalimumabak dibertsitate funtzional handia duela hanturagaixotasunen tratamenduan.

6. ADALIMUMABEN ERAGINKORTASUNA ETA SEGURTASUNA: EGUNERATUTAKO DATUAK

Adalimumab 2002an merkaturatu zenetik, RAre tratamenduaren oinarri garrantzitsuenetako bat izatera heldu da; izan ere, DMARD biologikoen erabilera azkarra gaixotasunaren eboluzio hobea batekin erlazionatu da. Gaurko egunera arte, hainbat ikerketa egin dira bere eraginkortasuna eta segurtasuna populazioan aztertzeko, eta tratamendua eteteak pazientearengan nolako erantzuna eragiten duen ere ikertu da.

Tratamenduak epe luzera izandako eraginkortasuna aztertzeko asmoz, Corrona datu-basearekin egindako behaketa-saiakuntza bat argitaratu zen 2017an. Erregistro horretan, Amerikako Estatu Batuetako 40 estatutako pazienteen jarraipen-datuak biltzen dira; saiakuntzan, alde aurretik tratamendu immunomodulatzaile bideratu bat —DMARD biologikoa edo DMARD sintetiko bideratua— izan ez zuten 1912 pazienteren datuak bildu ziren. Horietatik 721 pazienteren zortzi urteko jarraipena egin zen. Pazienteen adina batez beste 53,9 urtekoa zen, gaixotasunaren batez besteko iraupena 7 urtekoa eta, gaixotasunaren aktibitatearen indize klinikoaren (*clinical disease activity index*, CDAI) arabera, gehiengoak (% 75,5) bilakaera moderatu-larria zuen tratamendua hasi aurretik. Gaixotasunaren aktibitatea ebaluatzeko CDAI indizea —mindutako artikulazio kantitatea, hantura erakusten duten artikulazio kantitatea, eta pazienteak zein medikuak egindako gaixotasunaren ebaluazio bidez lorturiko balioa— eta pazienteak azaleratutako emaitzak (*patient reported outcomes*, PRO) —mina, nekea eta zurruntasuna— erabili ziren. Zortzi urte horietan lortutako CDAI balioek erakutsi zuten gaixotasunaren aktibitate baxua edo sintoma klinikoaren arintze fasera heltzea lortu zuten pazienteen proportzioa handitu egin zela, eta PROk barne hartzen dituen balioen hobekuntza ere ikusi zen —artikulazioetako mina eta hantura hobetu ziren—. Hala ere, paziente askok tratamendua bertan behera utzi zuten; horrek datuen arteko gorabeherak eragin ditzake, baina, oro har, adalimumabak epe luzera gaixotasunaren kontrola mantentzen duela esan daiteke [42].

Bestalde, tratamenduaren erantzun optimoa lortzeko, ezinbestekoa da pazienteak bere egoeraz kontzientziatu eta jarraipen egokia egitea, eta, beraz, pazientearen sostengu-programak (*patient support program*, PSP) gauzatu dira. Horrekin lotuta, pazienteak jakinarazitako emaitza kliniko eta funtzionalak biltzeko asmoz, PASSION saiakuntza argitaratu zen 2017an; hain zuzen, adalimumab merkaturatu osteko behaketa-saiakuntza multizentrikoa. Bertan, RA moderatu-larria zuten herrialde ezberdinetako 1.025 gaixo —batez besteko adina 54,3 urte, eta RAre batez besteko iraupena 7,8 urte— adalimumabekin tratatu ziren 78 asteetan zehar, eta horietatik 499 pazienteek PSPn parte hartu zuten. Aldi horretan, PSPn parte hartzeak tratamenduaren eraginkortasunean zuen eragina aztertu nahi zen, eta, horretarako, 78. astean osasunaren ebaluazioa egiteko galdetegiko ezgaita-

sun-indizean (*health assessment questionnaire disability index*, HAQ-DI) lortutako ezberdintasun kliniko minimo garrantzitsua (*minimal clinically important difference*, MCID) $\geq 0,22$ ko hobekuntza— lortutako pazienteen ehunekoak izan zen ikertu zen irizpide nagusia. Oro har, PSPn parte hartu zuten pazienteen artean, ehuneko altuagoak —PSPn % 48,1ak eta PSP ez zutenetan % 37,8ak— lortu zuen irizpide nagusia, emaitza kliniko eta funtzionalaren hobekuntzak erakutsiz 78. astean; bestalde, 24. zein 52. asteetan bildutako datuetan ere, PSPn zeuden pazienteetan ehunekoak altuagoak izan ziren HAQ-DI, DAS28 (*disease activity score*, gaixotasunaren aktibitatean izandako puntuazioa), SAID (*simplified disease activity index*, gaixotasun sinplifikatuaren aktibitatearen indizea) eta CDAI parametroen emaitzen hobekuntzari dagokienez. Horrez gain, kontuan izan behar da PSPn parte hartu zuten pazienteen artean tratamenduaren etenaldi-tasa baxuagoa zela —% 25,5— PSPn parte hartu ez zuten pazientekin konparatuz —% 41,9—. Esan daiteke, beraz, sarritan eraginkortasun klinikoaren falta tratamenduaren monitorizazio ezegoki batekin erlazionaturik dagoela, eta, saiakuntza honetan ikusi den moduan, PSPk eragin positiboa izan dezake emaitza klinikoan, tratamenduaren betetzean, eta, beraz, RA duen gaixoaren bizi-kalitatean (hala nola, egoera fisikoan eta tratamenduaren aurrean pazienteak duen asetze-mailan [43]).

Adalimumaben merkaturatu osteko segurtasun-profila ezagutzeko, atzera begirako analisi bat argitaratu zen 2020an, eta beharrezko datuak aurrez aipaturiko Estatu Batuetako Corrona datu-basetik lortu ziren. Analisi horretan, 2008-2017 urte bitartean adalimumaben tratamendua hasi zuten 2.799 paziente aztertu ziren —batez besteko adina 54,5 urte, gaixotasunaren batez besteko iraupena 8,3 urte, CDAI balioa 20,4 eta DAS28 balioa 4,2—. Horien artean, % 48ak ez zuen aurrez tratamendu biologikorik izan, eta % 60ak metotrexatoarekin konbinatu zuen adalimumaben administrazioa. Paziente gehienek tratamendua eten egin zuten hiru urte igaro aurretik, baina zenbaiti zazpi urte ingurura arteko jarraipena egin zitzairen. Albo-ondorioen neurketa-balioa 100 pertsona/urteko intzidentzia-tasa (*incidence rate*, IR) bidez neurtu zen, eta azterturiko albo-ondorioak honako hauek izan ziren: infekzio larriak (IR: 1,86), neoplasia gaiztoak (IR: 0,64), ospitaleratzea eragiten zuen bihotz-gutxiegitasun kongestiboa (IR: 0,15), tuberkulosia (IR: 0), lupus sistemikoa (IR: 0,04) eta edozein kausaren ondoriozko hilkortasuna (IR: 0,33). Infekzio larriak izan ziren, beraz, intzidentzia-tasa altueneko albo-ondorioak, eta, batez ere, tratamenduaren lehen urtean agertu ziren. Orokorrean, epe luzeko segurtasuna ebaluatzeko eginitako bestelako saiakuntzen antzeko emaitzak lortu ziren, baina, esan beharra dago, saiakuntza orok bezala bere mugak dituela. Batetik, pazienteen gaixotasunaren aktibitatea ez zen oso altua, eta horrek beste saiakuntza batzuetan ikusitakoa baino intzidentzia-tasa baxuagoak izatea eragin lezake, gaixotasunaren aktibitate altua infekzio larriak izateko arrisku handiagoarekin erlazionatu baita, adibidez. Bestetik, nabarmentzekoa da saiakuntzan

zehir pazienteek izandako tratamenduaren iraupena, % 50ak urtebete baino gutxiago iraun baitzuen. Hori horrela, paziente horiengan bilakaera luzea goa duten albo-ondorioen agerpena ezkutatua egon daiteke; izan ere, neoplasia gaiztoetan adibidez, erdibideko agerpena 34 hilabetekoa zela ikusi zen. Hala ere, alde aurretik egindako saiakuntza klinikoetan definituriko segurtasun-profila erakutsi du adalimumabak merkaturatu osteko ikerketa horretan, eta, beraz, RAre epe luzeko tratamenduan onura-arrisku balantza positiboa duela esan genezake [44].

Horrez gain, adalimumabekin tratatu diren eta sintoma klinikoaren arintze fasean dauden ≥ 6 hilabete—pazienteengan dosia murrizteko saiakuntzak garatu dira. Horietako bat da PREDICTRA, itsu bikoitzeko eta ausazko IV. faseko saiakuntza; 2020an argitaratu zen, eta 54 lurraldeetako datuak barne hartu zituen—Australia, Kanada, Europa eta Estatu Batuak—. Bertan, 146 paziente adalimumabekin tratatu ziren 4 astean zehar, eta horietatik sintoma klinikoaren arintze fasean zeuden 122 paziente aztertu ziren 36 astez; horietako batzuei tratamenduaren jarraibidea murriztu egin zitzaion—40 mg/3 aste—, eta besteei tratamendua erabat kendu. Tratamendua murriztu zitzaion pazienteen herenak eta tratamendua kendu zitzaion pazienteen erdiak gaixotasunaren agerraldi bat pairatu zuen saiakuntzan zehar, eta nahiz eta \geq % 50ak 16 asteko tratamenduaren ostean gaixotasuna kontrolpean izatea lortu, beste askok ezin izan zuten. Aldiz, agerraldirik pairatu ez zuten pazienteetan eraginkortasuna ebaluatzen duten irizpideak mantendu edo hobetu egin zirela ikusi zen saiakuntzaren amaieran, eta sintoma klinikoaren arintze fasea mantentzea lortu zen. Hori horrela, sintoma klinikoaren arintze fasean dauden pazienteengan DMARD biologikoak murriztea aukera bat dela uste da; baina paziente multzo batentzat soilik izan daiteke baliagarria, eta multzo horren ezaugarriak definitzeko daude [45].

7. ADALIMUMABEN TRATAMENDUAN GAINDITU BEHARREKO ERRONKAK

RAren tratamenduak bilakaera handia izan du urteetan zehar, eta, gaur egun, gaixotasunaren progresioa nolabait kontrolatzea lortu da DMARDei esker. Sintoma klinikoaren arintze faseak ikusi diren arren, RA gaixotasun kronikoa da, eta tratamendua denboran zehar mantentzea ezinbestekoa da berrerortzerik egon ez dadin. Kasu askotan, tratamenduaren jarraipen falta ikusi izan da, eta horri albo-ondorioak gehitzen badizkiogu, pazienteen % 20-40 inguruk tratamendua bertan behera uzten dutela ikusi da [1].

Zenbait pazienterengan tratamenduaren eraginkortasun falta ere ikusi izan da, eta hori aldakortasun farmakozinetiko intra edo interindibidualarekin erlazionatua dago. Batetik, pazientearen pisuaren igoerak banaketa-bolumena eta farmakoaren argitzea handitzea eragiten du, eta eskuraga-

rritasuna murrizten; bestetik, paziente batzuegan farmakoaren aurkako antigorputzak (*anti drug antibodies*, ADA) ikusi dira. ADAk tratamendua-
ren kontzentrazio plasmaticoak murriztea dakar. Horrez gain, hipersenti-
kortasuna edo bestelako albo-ondorioak ere ikusi dira [33].

Hori horrela, gainditu beharreko erronken artean dago paziente bakoitza monitorizatu eta egokiena duen tratamendua ahalik eta azkarren aurkitzea. Horrez gain, garrantzi handia dauka diagnostiko goiztiarrak, eta oraindik ikerkuntzan jarraitzen duen arloa da hori. Azkenik, kontuan izanik RA gai-
xotasun autoimmunea eta sendaezina dela, erronkarik handiena etiologia eza-
gutu eta gaixotasuna gainditzea eragingo duen tratamendu bat aurkitzea da.

8. ETORKIZUNEKO IKERKETAK ARTRITIS ERREUMATOIDEAREN TRATAMENDUAN

Etorkizunari begira, terapia biologiko berriak lortzeko ikerketek bada-
rraite, eta horien artean dago clezakizumab, IL-6aren aurkako antigorputz
monoklonala. Metotrexatoaren aurrean erantzun ezegokia duten pazien-
teengan eraginkortasuna duela erakutsi du, eta, gainerako IL-6ren aurkako
antigorputzekin alderatuz, ez du bestelako eragin arbuia garririk azaleratu.
Bestalde, GM-CSFaren tratamendurako itu garrantzitsutzat hartu izan
da, eta, horri lotuta, ikerkuntzan daude mavrilimumab eta otilimab antigor-
putz monoklonalak. Lehen GM-CSFren a hartzailera bideratutako antigor-
putz monoklonala da, eta 2. faseko saiakuntzan eraginkortasuna erakutsi du
DMARD konbentzionalen eta TNFren aurkako terapien aurrean erantzun
ezegokia duten pazienteengan. Bigarrena, aldiz, GM-CSFren aurkako an-
tigorputza da, eta, gaixotasunaren bilakaera moderatu-larrian, DMARDen
aurrean erantzun ezegokia izan duten pazienteengan ikertzen ari dira [46].

Horrez gain, zelula ama mesenkimalak ere ari dira ikertzen, hantura-
ren aurkako eragina, eragin immunomodulatzailea eta birsortze-ahalmena
baitituzte. Ikerkuntza batzuen arabera, ikusi da mina murriztea, artikula-
zioetako funtzioa hobetzea eta, beraz, bizi-kalitatea hobetzea lortu duela.
Gainera, albo-ondorio larririk gabeko tratamendu gisa definitzen da; baina,
esan beharra dago oraindik ikerkuntza-bide luzea geratzen dela bere eragi-
nak ikertu eta aplikazio klinikoak definitzeko [47].

9. ONDORIOAK

RAren etiologia ezezaguna izateak eta gaixotasunean zeharreko meka-
nismo anitzen aktibazioak zailtasunak erakutsi ditu tratamendua-
ren aurkikuntzan. RAren etorkizunerako tratamenduei buruzko datuak argitaratzen
doazen bitartean, adalimumabak gaixotasunaren bilakaera moteltzea eta

gaixoaren bizi-kalitatea hobetzea lortu du; hots, ekintzak burutzeko ezintasan fisiko edota arazo mentalak murriztea lortu du, eta horiek familia-inguruan, lan-inguruan edo inguru sozialean islatzen dira.

Orokorrean, adalimumabek, merkaturatu ostean egin diren saiakuntzetan, eraginkortasun eta segurtasun ona duela erakutsi da, eta, zenbait alboondorio edo intzidentzia salbu, ondo onartu ohi dute gaixoeak, norbanakoak bere azalean ikusi ahal izan baititu tratamenduak dakartzan onura fisiko zein mentalak. ARk gaixoaren bizi-itxaropena murriztea eragiten duela kontuan izanik, adalimumabak murrizpenaldi hori txikiagotu dezakeela ikusi da, batez ere, bere erabilera goiztiarrean. Hori horrela, RA moderatularrian funtsezkoa izaten jarraituko duen tratamendua dela esan genezake.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] LEE, D.M. eta WEINBLATT, M.E. 2001. «Rheumatoid arthritis». *The Lancet*, **358**, 903-911.
- [2] FIGUS, F.A., PIGA, M., AZZOLIN, I., MCCONNEL, R. eta IAGNOCCO A. 2021. «Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities». *Autoimmunity Reviews*, **20**, 102776.
- [3] GÓMEZ, J.A., BASSAS, M., SAPENA, N. eta SNMARTÍ, R. 2021. «¿Qué es la artritis reumatoide?» Eskuragari online (2022ko martxoaren 12an eskuratua): <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/artritis-reumatoide>
- [4] LOZANO, J.A. 2001. «Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico». *Offarm*, **20**, 94-101.
- [5] GARCÍA DE YÉBENES, M.J., eta LOZA E. 2018. «Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario». *Reumatol Clin Supl*, **14**, 3-6.
- [6] «Artritis reumatoide: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento». Eskuragari online (2022ko martxoaren 30ean eskuratua): <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/artritis-reumatoide/>
- [7] GIANNINI, D., ANTONUCCI, M., PETRELLI, F., BILIA, S., ALUNNO, A. eta PUXEDDU, I. 2020. «One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis». *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 387-397.
- [8] MCINNES I.B. eta SCHETT, G. 2011. «The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis». *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2.205-2.219.
- [9] SCHERER, H.U., HÄUPL, T. eta BURMESTER, G.R. 2020. «The etiology of rheumatoid arthritis». *Journal of Autoimmunity*, **110**, 102400.
- [10] SMOLEN, J.S., ALETAHA, D. eta MCINNES I.B. 2016. «Rheumatoid arthritis». *The Lancet*, **388**, 2.023-2.038.
- [11] NAVARRO SARABIA, F., BALLINA GARCÍA, F.J., HERNÁNDEZ CRUZ, B., HERNÁNDEZ MEJÍA, R., MONTESINOS, R., FERNÁNDEZ LOPEZ, J.A., et al. 2004. «Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en España. Resultados preliminares». *Revista Española de Reumatología*, **31**, 184-189.

- [12] 2018. «El gasto directo que supone la artritis reumatoide está en torno a los 25.000 euros». *Infosalus*. Eskuragarri online (2022ko martxoaren 12an eskuratua): <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-gasto-directo-supone-artritis-reumatoide-torno-25000-euros-20180222190427.html>
- [13] GUIPCAR. 2019. «Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide». *Sociedad Española de Reumatología*. Eskuragarri online (2022ko martxoaren 28an eskuratua): <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
- [14] «Tratamiento farmacológico». *Fundacion Española de Reumatología*. Eskuragarri online (2022ko martxoaren 12an eskuratua): <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos>
- [15] COMPAGNONE, R. 2019. «Dosis de corticoides en pacientes con artritis reumatoide tratamiento biológico o inhibidores de Janus Cinasa». Eskuragarri online (2022ko martxoaren 28an eskuratua): <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/94113/COMPAGNONE%2C%20RENATO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [16] 2019. «Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos». *Cadime*, **34**, 18-37.
- [17] KOCHI, Y., SUZUKI, A. eta YAMAMOTO, K. 2014. «Genetic basis of rheumatoid arthritis: A current review». *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **452**, 254-262.
- [18] RODRÍGUEZ-ELÍAS, A.K., MALDONADO-MURILLO, K., LÓPEZ-MENDOZA, L.F. eta RAMÍREZ-BELLO, J. 2016. «Genetics and genomics in rheumatoid arthritis (RA): An update». *Gaceta Médica de México*, **152**, 218-227.
- [19] ZAVALA-CERNA, M.G., SALAZAR-PÁRAMO, M. eta NAVA, A. 2009. «Avances sobre la fisiopatogenia de la artritis reumatoide, ¿tiempo para una nueva teoría?». *Archivos de medicina*, **5**.
- [20] KARAMI, J., ASLANI, S., TAHMASEBI, M.N., MOUSAVI, M.J., SHARAFAT VAZIRI, A., JAMSHIDI, A. et al. 2020. «Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease». *Immunology & Cell Biology*, **98**, 171-186.
- [21] 2021. «¿Qué es la Artritis Reumatoide?». *PortalClínic*. Eskuragarri online (2022ko martxoaren 30ean eskuratua): <https://www.clinicbarcelona.org/asis-tencia/enfermedades/artritis-reumatoide>
- [22] RUIZ-ESQUIDE, V. eta SANMARTÍ, R. 2012. «Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide». *Reumatología Clínica*, **8**, 342-350.
- [23] OLIVARES MARTÍNEZ, E., HERNÁNDEZ RAMÍREZ, D.F., NÚÑEZ ÁLVAREZ, C.A. eta CABIEDES, J. 2011. «Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide». *Reumatología Clínica*, **7**, 68-71.
- [24] PHAM, C.T. 2011. «Nanotherapeutic approaches for the treatment of rheumatoid arthritis» *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **3**, 607-619.

- [25] CAJAS, L.I., CASALLAS, A., MEDINA, Y.F., QUINTANA, G. eta RODÓN, F. 2019. «Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica». *Revista Colombiana de Reumatología*, **26**, 118-128.
- [26] LANGJAHR, P. eta SOTELO, P. 2016. «Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos». *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, **14**, 110-121.
- [27] PAVELKA, K. 2006. «Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis». *Aging Health*, **2**, 533-545.
- [28] «Ficha Técnica Humira 40 mg solución inyectable». Eskuragarri online (2022ko maiatzaren 23an eskuratua): https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html%20fitxa%20teknikoa%20humira%2032
- [29] MARENCO DE LA FUENTE, J.L. eta SOLÍS DÍAZ, R. 2009. «Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia». *Reumatología Clínica*, **5**, 71-76.
- [30] MITOMA, H., HORIUCHI, T., TSUKAMOTO, H. eta UEDA, N. 2018. «Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists». *Cytokine*, **101**, 56-63.
- [31] FRAGOSO, J.M., ALARCÓN, G.V., MORALES, S.J., HERNÁNDEZ, O.D.R. eta BELLO, J.R. 2014. «El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética». *Gaceta Médica de México*, **150**, 334-344.
- [32] HORIUCHI, T., MITOMA, H., HARASHIMA, S., TSUKAMOTO, H. eta SHIMODA, T. 2010. «Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents». *Rheumatology (Oxford)*, **49**, 1.215-1.228.
- [33] CARPENTIER, I., COORNAERT, B. eta BEYAERT, R. 2004. «Function and Regulation of Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2». *Current Medicinal Chemistry*, **11**, 2.205-2.212.
- [34] CONNER, K.P., DEVANABOVINA, S.C., THOMAS, V.A. eta ROCK, D.A. 2020. «The biodistribution of therapeutic proteins: Mechanism, implications for pharmacokinetics, and methods of evaluation». *Pharmacology & Therapeutics*, **212**, 107574.
- [35] RYMAN, J.T. eta MEIBOHM, B. 2017. «Pharmacokinetics of monoclonal antibodies». *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, **6**, 576-588.
- [36] CASELLAS GIBERT, M., PADULLÉS ZAMORA, N., SANTACANA JUNCOSA, E., PADULLÉS ZAMORA, A. eta COLOM CODINA, H. 2019. «Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales». *El Farmacéutico.Hospitales*, **215**, 15-21.
- [37] TANG, Y. eta CAO, Y. 2021. «Modeling Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Therapeutic Antibodies: Progress, Challenges, and Future Directions». *Pharmaceutics*, **13**, 422.
- [38] OVACIK, M. eta LIN, K. 2018. «Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development». *Clinical and translational science*, **11**, 540-552.
- [39] BENITO RUIZ, P. 2004. «Humira®: terapia biológica humana». *Revista Española de Reumatología*, **31**, 190-193.
- [40] TRACEY, D., KLARESKOG, L., SASSO, E.H., SALFELD, J.G. eta TAK, P.P. 2008. «Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review». *Pharmacology & Therapeutics*, **117**, 244-279.

- [41] MITOMA, H., HORIUCHI, T., TSUKAMOTO, H., TAMIMOTO, Y., KIMOTO, Y., UCHINO, A. *et al.* 2008. «Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab». *Arthritis Rheumatology*, **8**, 1.248-1.257.
- [42] ZOU, H., LI, R., HU, H., HU, Y. eta CHEN, X. 2018. «Modulation of regulatory T cell activity by TNF receptor type II-targeting pharmacological agents». *Frontiers in immunology*, **9**, 594.
- [43] PAPPAS, D.A., KREMER, J.M., GRIFFITH, J., REED, G., SALIM, B., KARKI, C. *et al.* 2017. «Long-term effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an observational analysis from the Corrona rheumatoid arthritis registry». *Rheumatology and therapy*, **4**, 375-389.
- [44] VAN DEN BOSCH, F., OSTOR, A.J., WASSENBERG, S., CHEN, N., WANG, C., GARG, V. *et al.* 2017. «Impact of participation in the adalimumab (Humira) patient support program on rheumatoid arthritis treatment course: results from the PASSION study». *Rheumatology and therapy*, **4**, 85-96.
- [45] HARROLD, L.R., GRIFFITH, J., ZUEGER, P., LITMAN, H.J., GERSHENSON, B., ISLAM, S.S. *et al.* 2020. «Longterm, real-world safety of adalimumab in rheumatoid arthritis: analysis of a prospective US-based registry». *The journal of Rheumatology*, **47**, 959-967.
- [46] EMERY, P., BURMESTER, G.R., NAREDO, E., SINIGAGLIA, L., LAGUNES, I., KOENIGSBAUER, F. *et al.* 2020. «Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study». *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1.023-1.030.
- [47] MCINNES, I.B. 2022. «Investigational therapies for rheumatoid arthritis». *UpToDate*.
- [48] HWANG, J.J., RIM, Y.A., NAM, Y. eta JU, J.H. 2021. «Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis». *Frontiers in Immunology*, **12**, 448.

GLOSARIOA

ACPA	Zitruinatutako peptidoen aurkako antigorputzak
ADA	Antigorputz biologikoen aurkako antigorputzak
ADCC	Antigorputz bidezko zitotoxikotasuna
NSAID	Antiinflamatorio ez-esteroideak
RA	Arthritis erreumatoidea
CDC	Komplementu bidezko zitotoxikotasuna
CDAI	Gaixotasunaren aktibitatearen indize klinikoa

COX-1	Ziklooxigenasa 1
COX-2	Ziklooxigenasa 2
Fab	Antigenoarekin batzen den antigorputzaren frakzioa
DMARD	Gaixotasun erreumatikoaren garapena modulatzan duten farmakoak
Fc	Mintz zelularreko hartzaileei batzen zaien antigorputzaren frakzio kristalizagarria
FcRn	Antigorputzaren Fc zatiaren jaioberritako hartzailea
FcgR	IgG antigorputzaren Fc zatiaren hartzailea
FLS	Fibroblasto moduko sinobiozitoak
RF	Erreumatoide-faktorea
GC	Glukokortikoideak
GM-CSF	Granulozito zein makrofago kolonien faktore kitzikatzailea
IgG	G motako immunoglobulinak edo antigorputzak
IL-1	Interleukina 1
IL-6	Interleukina 6
IL-17	Interleukina 17
INF-γ	γ interferoia
IR	Intzidentzia-tasa
MHC II	2 motako histokonpatibilitate nagusiko konplexua
MMP-1	Metaloproteasa 1
MMP-3	Metaloproteasa 3
MMP-13	Metaloproteasa 13
NF-κB	κ B faktore nuklearra
PG	Prostaglandinak
RANK-L	κ B faktore nuklearraren (NF- κ B) hartzaile aktibatzailearen estekatzailea
sTNF	Tumorearen nekrosi-faktore disolbagarria
TCR	T zeluletako hartzaileak
Th edo CD4	T linfozito laguntzaileak
TMDD	Ituak bideratutako farmakoaren dispozizioa

tmTNF	Mintzean zeharreko tumorearen nekrosi-faktorea
TNFα	Tumorearen nekrosi-faktore α
TNFR1 edo p55	Tumorearen nekrosi-faktorearen 1 motako hartzailea
TNFR2 edo p75	Tumorearen nekrosi-faktorearen 2 motako hartzailea
Treg	T linfozito erregulatzaileria
CRP	C proteina erreaktiboa
VEGF	Endotelio baskularren hazkuntza-faktorea

