

Adalimumab artritis erreumatoidearen tratamendua: 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 kalitatearen murrizpena dakar, ezgaitasuna eraginez. Urteetan zehar RAre 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 immunomodulatuzailea duen α tumore nekrosi faktorearen (*tumor necrosis factor α* , TNF α) aurkako antigorputz monoklonala. *Adalimumab*ekin emaitza esperantzagarriak lortu dira gaixotasun horren garapenaren kontrolean. Arrakasta horren zergatia ulertzeko asmoz, RAre ezaugarriak eta *adalimumab*en indikazioa, ekintza mekanismoa eta bere parametro biofarmazeutikoen 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 urteotako entsegu eta ikerketa ezberdinak bildu dira eta *adalimumab*en helmena benetan nolakoa den aztertu da. Amaitzeko esan, ikerketa prozesu luze bat geratzen dela RA sendatzea lortuko duen tratamendua eskuratzeko. Bitarte horretan, *adalimumab*ek gaixotasuna nolabait kontrolpean izatea lortu du, eta gaixoen 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

1

***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 tratamendurako: azken urteetako ikasketak>>, Ekaia, 46, xx-xx. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24989).

Jasoa: ekainak 29, 2023; Onartua: martxoak 18, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

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

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

RA-an ezaguna den hantura prozesua sinobian metatzen diren immunitate sistemako zelulen aktibitatearen eta ekoizturiko bitartekarien ondorioa da, α tumore nekrosi faktorea (*tumor necrosis factor* α , TNF α) kasu. Honen bilakaerak *pannus*-aren sorrera, kartilagoaren suntsipena eta hezuraren degradazioa eragin dezake gaixoarengan [7–10].

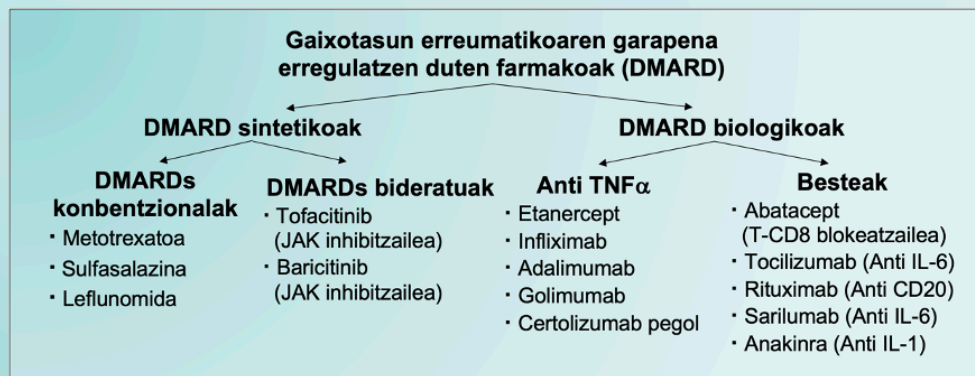
Esan daiteke, beraz, inpaktu soziosanitario handia duen gaixotasuna dela, izan ere, min kronikoak eta gaixotasunaren garapenaren ondorioz agerturiko ezgaitasunak gaixoaren bizi kalitatearen murrizpena eragiten du [5,11]. Honek gizarteko baliabide ugariaren kontsumoa dakar eta ikerketa batzuek erakutsi dute Espainian RA-ren urteko kostua 1.120 milioi eurokoa dela [12].

Egun, RA tratatzeko erabiltzen diren talde terapeutikoak 3 kategoriatan sailkatzen diren arren, gaixotasun erreumatikoaren garapena modulatzeko duten farmakoak (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) dira oinarri, duten gaitasun immunomodulatzailea dela eta, sintomak arindu eta gaixotasunaren bilakaera moteltzea lortzen baitute (*l. kutxa*) [10,13–16].

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 RA-ren 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 immunoezabatzailea dute hantura bitartekariak murriztuz —IL-1, IL-2, TNF α —. GC-ak dosi baxuetan eta denbora laburrean erabiltzea gomendatzen da, arazo kardiobaskularrak, glukosaren metabolismo kalteak edo osteoporosia bezalako albo ondorioekin erlazionatu baitira. Bestalde, DMARD-ekin konbinatzeak GC-en dosia murriztea ahalbidetzen du [13-15].

DMARD-ek gaitasun immunomodulatzailea dutenez, RA-ren 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 biologikoek espezifikotasunez jarduten dute zelulaz kanpoko proteinetan edo mintzera atxikita dauden proteinetan (*1. irudia*) [10,13-16].



1. irudia. DMARD sailkapenaren eskema

1. kutxa. RA-aren tratamendu posibleak

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

2. ETIOLOGIA

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

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 egokitzaila 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 dute [7,10,20]. Azkenik, genetikoki sentikorrak diren paziente horietan, 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

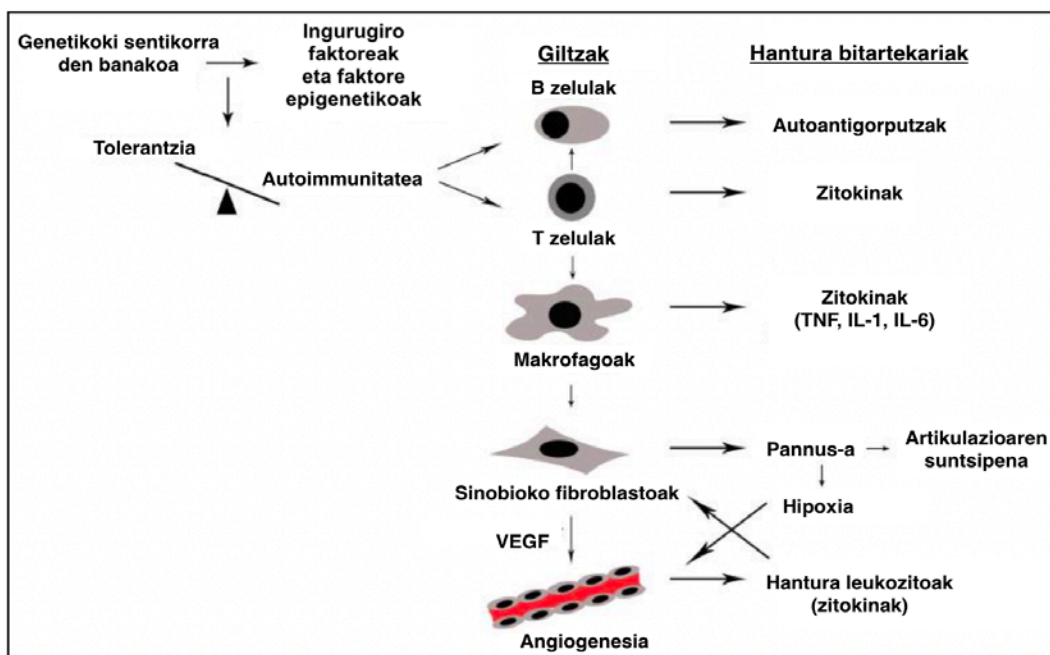
Kausa anitzez sorturiko autoantigenoak, zelula antigeno aurkezleen bidez, MHC II molekuletan aurkezten dira [1,4]. T linfozito laguntzaileak (*T helper*, Th edo CD4), mintzeko hartzailearen bidez (*T cell receptor*, TCR), antigeno hori ezagutu eta erantzun humorala aktibatzeke gaitasuna duenez, B zelulak aktibatuko ditu. B zelula horiek ezberdindu egingo dira, batzuk oroimen zeluletan bilakatuz eta beste batzuk, autoantigorputzak ekoiztuko dituzten plasma zeluletan bilakatuz. Ekoizten diren autoantigorputzak batez ere erreumatoide faktorea (*rheumatoid factor*, RF) eta peptido zitrulinatuen 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, zelula zein bitartekarien infiltrazioa dakar. Th-ak makrofagoak aktibatzen dituzte interleukina (*interleukin*, IL)-17 eta interferoi (*interferon*, INF)- γ bitartekarien bidez, eta baita FLS-ak ere, jarraian, TNF α , IL-1 eta IL-6 zitokinak ekoizten dituztelarik [1,10]. Bitartekari horiek modu sinergiko batean jokatzen duten arren, TNF α -ren eragina nabarmentzekoa da.

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 beraz, endotelio baskularren hazkuntza faktorearen bidez (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), angiogenesis nabarmenduko da, iragazkortasun baskularra eta atxikidura molekulen espresioa handituz. Ondorioz, hantura bitartekari eta zelula gehiago ingurunera 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 kitzikatzailearen (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) ugaritzea ere eragiten du. Hala ere, aipatu bezala, bitartekariak elkarren artean erlazionaturik daude: IL-1ak angiogeniarekin, IL-6ak osteoklastoen aktibazioarekin, eta denak metaloproteasen ekoizpenarekin [1,4,8–10,15,24]. Azken emaitza moduan, RAren fase egonkorra definituz, kartilagoaren suntsipena eta hezuraren degradazioa agertuko dira pazienteetan [1,9].

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



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

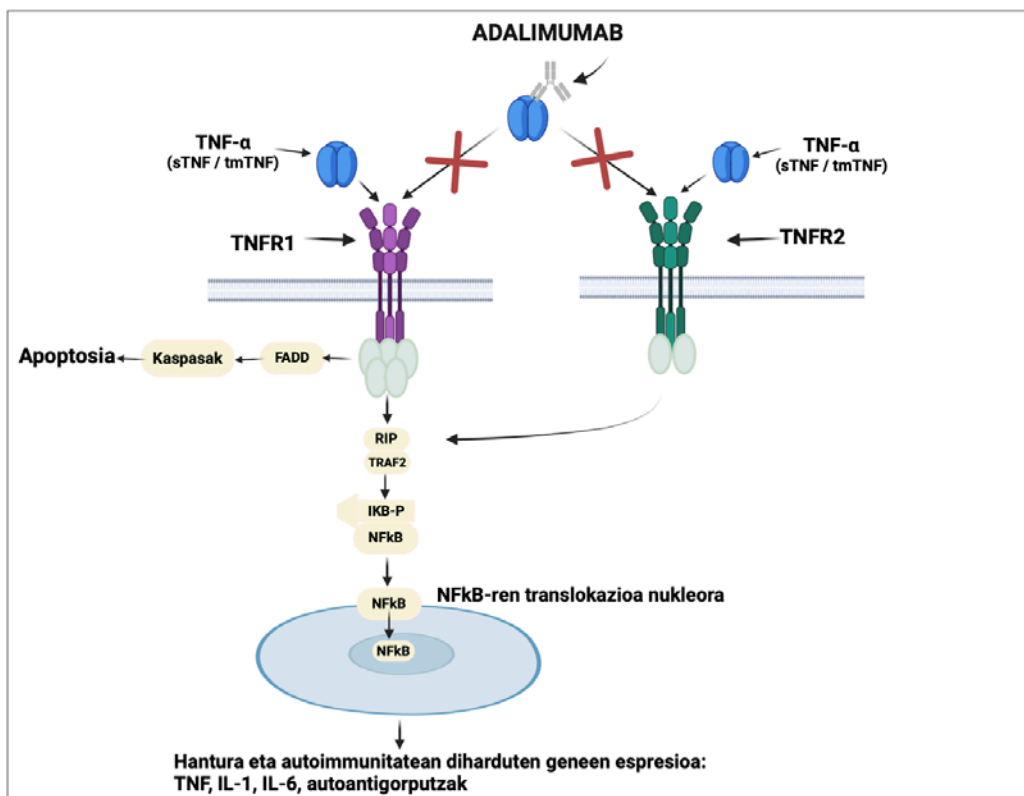
4. ADALIMUMABEN EZAUGARRI OROKORRAK ETA EKINTZA MEKANISMOA

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

Helduen RA tratatzeko indikazioa dauka eta monoterapiari edo metotrexatoarekin konbinatuta administratu daiteke. Gomendaturiko dosia 40 mg-koa da bi astean behin, baina erantzunaren gutxitze bat ikusten bada, 40 mg-ko dosia administratu ahal izango da astero edo 80 mg bi astean behin [27].

Adalimumab espezifikoki elkartzen da TNF α zitokinara eta bere eragina neutralizatzen du hau zelulen mintzeko hartzaileetara (*tumor necrosis factor receptor*, TNFR1 edo p55 TNFR1 eta TNFR2 edo p75) lotzea blokeatuz [26,28]. TNF α makrofagoetan, fibroblastoetan, T linfuzitoetan edo endotelioko zeluletan ekoizten da, eta kontuan izan behar da TNF α disolbagarriaz (*soluble tumor necrosis factor*, sTNF) gain, honen aintzindaria 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 tmTNFk ere gaitasuna du, zelula-zelula kontaktu bidez, mintz sinobialeko hiperplasia eta hanturarekin batera, artritis sistemikoa eragiteko [29–31].

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



3.irudia. Adalimumabaren 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 linfatikoa funtzio garrantzitsua betetzen duela uste da, bertara igarotzeko poro tamaina handiagoa baita [33]. Hori horrela, antigorputzen xurgapena sistema linfatikorantz konbekzio bidezko garraioaren menpe egongo da, odol zirkulaziorantz drainatuz joango delarik [34].

Gizakien fluxu linfatikoa motela denez, kontzentrazio plasmatikoen igoera progresiboa da eta kontzentrazio maximoak lortzeko 5-7 egun inguru behar direla ikusi da. Honek 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].

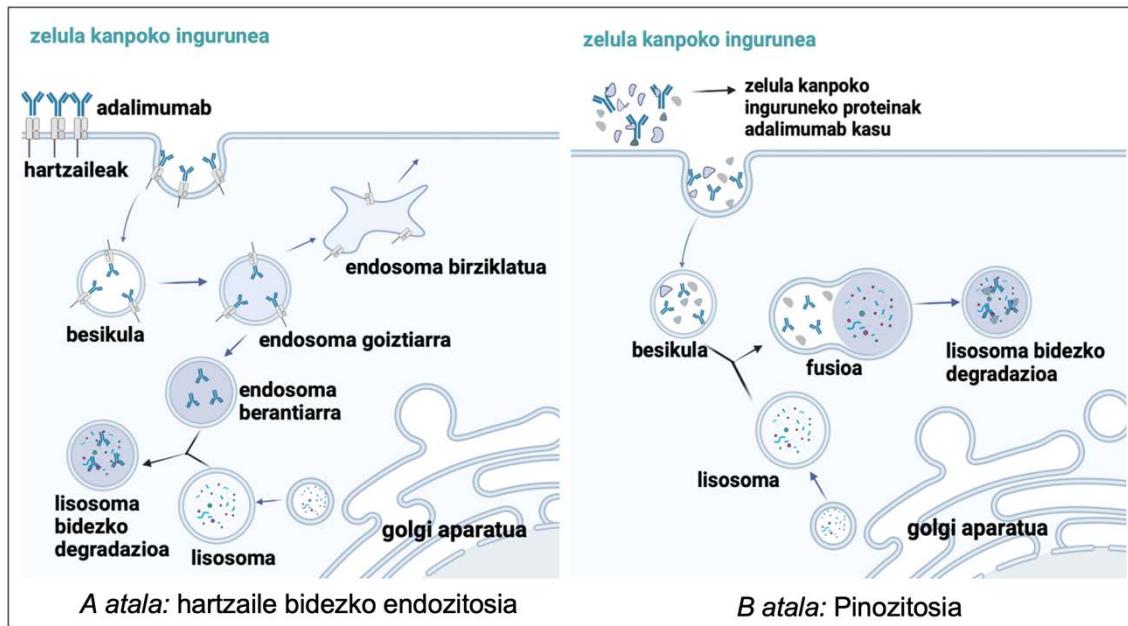
Bestalde, larruazalpetik administratuak diren antigorputzek eliminazio presistemikoa pairatzen dute mekanismo ezberdinen bitartez; gune interstizialean dauden peptidasen bidez, endozitosisia eta jarraian lisosoma bidezko degradazioz eta nodulu linfatikoetako sistema fagozitiko bidez. Hala ere, aurrerago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

5.1.2. Banaketa

Behin antigorputzak odolean garraiatuta, interstizio gunera irten beharko dute beren aktibitatea burutu ahal izateko eta 3 mekanismo daude horretarako: difusio pasiboa, konbekzioa eta odol epitelioko zeluletan zeharreko transzitosia. Konposatuen tamaina eta propietate fisiko-kimikoak medio, nagusitzen den garraio mota konbekzio bidezkoa da. Hala ere, FcRn hartzaileen bidez, transzitosia ere eman daiteke konbekzioa mugatuta dagoen ehunetan [34,35]. Pisu molekular handiko konposatu hidrosolugarriak direnez, banaketa bolumen txikia dute —4-6 L inguru— eta honek zailtasunak eragin ditzake mintz sinobialera heltzeko unean [26,34].

5.1.3. Eliminazioa

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



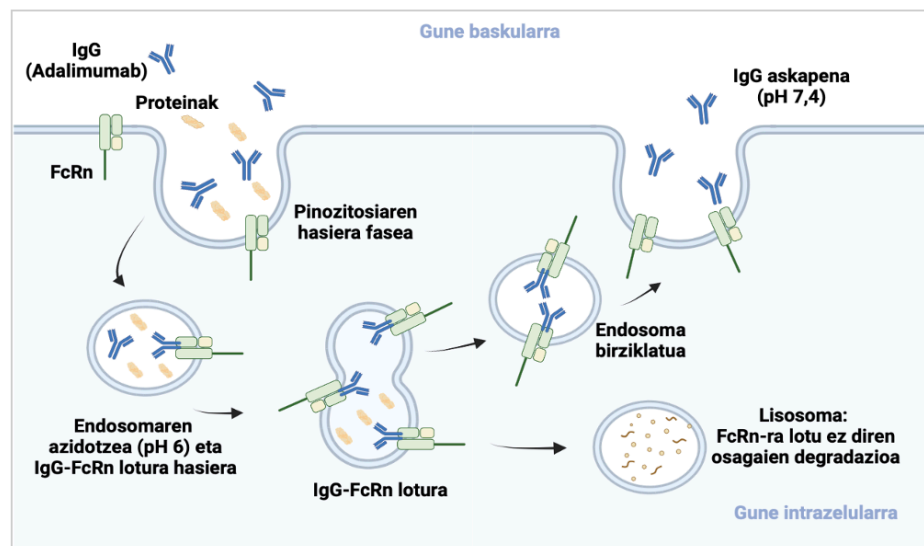
4.irudia. Adalimumaben lisosoma bidezko degradazioa

Hartzaile bidezko endozitosisia zelula kanpoko gunean dagoen antigorputzaren eta mintz zelularrean dagoen hartzailearen arteko interakzioaren erantzuna da, eta antigorputzaren domeinu kristalizagarria (*fragment crystallizable*, Fc domeinua) edo antigenoa lotzen den domeinua (*fragment antigen-binding*, Fab domeinua) izango dira espezifikoki mintzeko hartzailearekin lotzen direnak, azken honi itzak bideratutako farmakoaren disposizioa (*target mediated drug disposition*, TMDD) deituko zaiolarik. Edozein kasutan, mintzaren inbagnetzearen ostean, besikulak eratu dira eta zelularen barnealdera migratuko dute. Bertan, endosoma goiztiarra sortuko da eta degradaziora bideratuta dauden osagaiek endosoma berantiarra eratu dute. Azken hauek lisosomarekin fusionatu eta eliminatuak izango dira. Hala ere, endosoma goiztiarrean, birziklatu behar diren osagaiek birziklatzeko endosoma eratuak eratu dute eta berriro mintzera bideratuak izaten dira [34,36].

Pinozitosisia mekanismo ez espezifikoa izanik, zelula kanpoko gunean dagoen osagai oro degradatzeko gaitasuna dauka, horien artean, adalimumab antigorputzak. Kasu honetan ere, mintzaren

inbaginazioaren eraginez besikulak eratuko dira eta hauek lisosomekin fusionatzean, osagaien eliminazioa eragingo dute. Prozesu honen ugaritasuna dela eta, adalimumaben kontzentrazio plasmaticoak 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 ematean, antigorputza zelularen gainazalera bideratuko da, eta pH-a berriro maila fisiologikora heltzean, gune interstizialean askatuko da. Honek adalimumaben erdibizitza plasmaticoak 10-20 egun ingurukoa izatea ahalbidetuko du [29,34,36]. FcRn-rik ez duten endosomatan barneratzen diren antigorputzek degradazio proteoliko bat jasango dute (5.irudia) [34,37].



5.irudia. FcRn bidezko erreskate mekanismoa

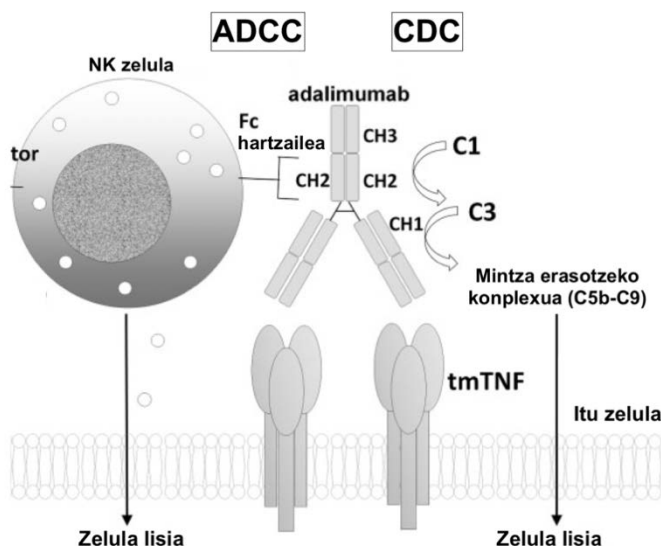
5.2. Farmakodinamia

Adalimumaben tratamenduaren ostean ikusi da fase akutuko hantura bitartekariak (C proteina erreaktiboa edo *C-reactive protein*, CRP) eta zitokina plasmaticoak (IL-6) murrizten direla. Kartilagoaren suntsipenaren erantzule diren MMP-ak 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 eta tmTNF-ak TNFR1/2 hartzaileekiko duten estekatzaille funtzioa blokeatuz— eta tmTNF-ak bestelako funtzio biologikoetan ere parte hartzen duela. tmTNF-ak estekatzaille funtzioa izateaz gain, hartzaile gisa ere jokatzeko du, eta hau adierazten duten zeluletan mekanismo ezberdinak bideratuko ditu. Beraz, tmTNF adierazten duten zelulak itu zelulak deituko dira, eragina bertan ematen baita [39].

Batetik, tmTNF-a gai da alderantzizko seinaleztapen bidea aktibatzen, eta prozesu horretan adalimumabak eragina izan dezakeela ikusi da *in vivo* entseuetan. Alderantzizko seinaleztapen bidean, tmTNF-ak hartzaile gisa jokatzeko du, eta TNFR2-ra lotzen denean, itu zelularen aktibazioa, zitokinen ekoizpenaren modulazioa —TNF α kasu— edo apoptosia eragin dezaketen mekanismo zelularrak aktibatzen ditu. Modu berean jarduten du adalimumab-ak itu zelulako tmTNF-ra lotzen denean eta horrela, zelula hauen eragina modulatu du [39].

Ildo beretik, adalimumab-ak itu zeluletan zitotoxikotasuna induzitu dezakeela ere ikusi da *in vitro* entseuetan, hala nola, konplementu bidezko zitotoxikotasuna (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) eta antigorputz bidezko zitotoxikotasuna (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Lehenengoaren kasuan, adalimumab-tmTNF lotura ematean, adalimumaben Fc zatiak konplementuaren sistemaren lehen osagaia aktibatuko du (C1) zeinek amaieran, itu zelularen lisia eragingo duen. ADCC kasuan, aldiz, Fc hartzaile espezifikoak (Fc γ R) dituzten zelulak adalimumaben Fc zatiarekin elkartuko dira eta perforina bezalako bitartekariak ekoiztuz itu zelularen lisia eragingo dute. Ondorio moduan, TNF α ekoizten duten zelulen murriztea eta beraz, TNF α -ren gutxitzea eragin dezakeela uste da (6.irudia) [32,39,40].



6.irudia. Adalimumabak eragindako ADCC eta CDC mekanismoak.

Fragoso *et al.*-etik baimenarekin egokitua (2014) [32]

Honez gain, adalimumabak T linfzito erregulatuzaileen (*regulatory T cell*, Treg) ugaritzean eta beraz, immunitate sistemaren modulazioan jardun dezakeela ikusi da *in vitro* entseguetan. Horretarako, mekanismo ezezagunak medio, pazienteen monozitoetako tmTNF adierazpena ugaritzen duela ikusi da eta baita tmTNF-TNFR2 —pazienteen Treg zelulatan adierazitako TNFR2 hartzailera— lotura bultzatzen duela ere [39,41]. Esan daiteke, beraz, adalimumabak hantura gaixotasunen tratamenduan dibertsitate funtzional handia duela.

6. ADALIMUMABEN ERAGINKORTASUNA ETA SEGURTASUNA: EGUNERATUTAKO DATUAK

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

Tratamenduak epe luzera izandako eraginkortasuna aztertze asmoz, Corrona datu basearekin egindako behaketa entsegu bat argitaratu zen 2017an. Erregistro horretan Amerikako Estatu Batuetako 40 estatu ezberdinetako pazienteen jarraipen datuak biltzen dira, eta entseguan, alde aurretik

tratamendu immunomodulatzailer bideratu bat — DMARD biologikoa edo DMARD sintetiko bideratua — izan ez zuten 1912 pazienteren datuak bildu ziren. Horietatik 721 pazienteren 8 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 —minutako artikulazio kantitatea, hantura erakusten duten artikulazio kantitatea eta paziente zein medikuak egindako gaixotasunaren ebaluazio bidez lorturiko balioa— eta pazienteak azaleratutako emaitzak (*patient reported outcomes*, PRO) —mina, nekea eta zurruntasuna— erabili ziren. 8 urte horietan lortutako CDAI balioek gaixotasunaren aktibitate baxua edo sintoma klinikoaren arintze fasera heltzea lortu zuten pazienteen proportzioa handitu zela erakutsi zuten eta PRO-ak barne hartzen dituen balioen hobekuntza ere ikusi zen, artikulazioetako mina eta hantura hobetu zirelarik. Hala ere, paziente askok tratamendua bertan behera utzi zuten eta honek 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) burutu dira. Honekin lotuta, pazienteak jakinarazitako emaitza kliniko eta funtzionalak biltzeko asmoz, PASSION entsegua argitaratu zen 2017an, adalimumab merkaturatu osteko behaketa entsegu multizentrikoa. Bertan RA moderatu-larria zuten herrialde ezberdinetako 1025 gaixo —batez besteko adina 54,3 urte eta RA-ren batez besteko iraupena 7,8 urte— 78 asteetan zehar adalimumabekin tratatuak izan ziren eta horietatik 499 pazienteek PSP-an parte hartu zuten. Aldi horretan PSP-an parte hartzeak tratamenduaren eraginkortasunean zuen eragina aztertu nahi zen eta horretarako, ikertu zen irizpide nagusia 78. astean osasunaren ebaluazioa egiteko galdetegiko ezgaitasun indizean (*health assessment questionnaire disability index*, HAQ-DI) lortutako ezberdintasun kliniko minimo garrantzitsua (*minimal clinically important difference*, MCID) — $\geq 0,22$ ko hobekuntza— lortu zuten pazienteen ehunekoak izan zen. Oro har, PSPan parte hartu zuten pazienteen artean ehuneko altuagoak —PSP-an % 48,1ak eta PSP ez zutenetan % 37,8ak— lortu zuen irizpide nagusia, emaitza kliniko eta funtzionalaren hobekuntzak erakutsiz 78. astean eta bestalde, 24 zein 52 asteetan bildutako datuetan ere PSPan zeuden pazienteetan ehunekoak altuagoak izan ziren HAQ-DI, DAS28 (*disease activity score*, gaixotasunaren aktibitatearen izandako puntuaketa), SAID (*simplified disease activity index*, gaixotasun sinplifikatuaren aktibitatearen indizea) eta CDAI parametroen emaitzen hobekuntzari dagokienean. Honez gain, kontuan izan behar da PSPan parte hartu zuten pazienteen artean tratamenduaren etenaldi tasa baxuagoa zela —%25,5— PSPan parte hartu ez zuten pazienteekin konparatuz —%41,9—. Esan

daiteke, beraz, sarritan eraginkortasun klinikoaren falta tratamenduaren monitorizazio ezegoki batekin erlazonaturik dagoela eta entsegu honetan ikusi den moduan, PSPak 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 honetan 2008-2017 urte bitartean adalimumaben tratamendua hasi zuten 2799 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 zuten aurrez tratamendu biologikorik izan eta %60ak metotrexatoarekin konbinatu zuten adalimumaben administrazioa. Paziente gehienek tratamendua eten zuten 3 urte igaro aurretik, baina zenbaiti 7 urte ingurura arteko jarraipena egin zitzairen. Albo ondorioen neurketa balioa 100 pertsona-urteko intzidentzia tasa (*incidence rate*, IR) bidez neurtu zen, eta aztertutako albo ondorioak honako hauek 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 eginiko bestelako entseguen antzeko emaitzak lortu ziren, baina esan beharra dago, entsegu orok bezala bere mugak dituela. Batetik, pazienteen gaixotasunaren aktibitatea ez zen oso altua eta honek beste entsegu batzuetan ikusitakoa baino intzidentzia tasa baxuagoak izatea eragin lezake, gaixotasunaren aktibitate altua infekzio larriak izateko arrisku handiago batekin erlazionatu baita, adibidez. Bestetik, nabarmentzekoa da entseguan zehar pazienteek izandako tratamenduaren iraupena, %50ak 1 urte baino gutxiagoko iraupena izan baitzuen. Hori horrela, paziente hauetan bilakaera luzeagoa duten albo ondorioen agerpena ezkutatua egon daiteke, izan ere, neoplasia gaiztoetan adibidez, agerpen mediana 34 hilabetekoa zela ikusi zen. Hala ere, aldeztu aurretik egindako entsegu klinikoetan definituriko segurtasun profila erakutsi du adalimumabak merkaturatu osteko ikerketa honetan eta beraz, RArene epe luzeko tratamenduan onura-arrisku balantza positiboa duela esan genezake [44].

Horrez gain, adalimumabekin tratatuak izan diren eta sintoma klinikoaren arintze fasean aurkitzen diren — ≥ 6 hilabete— pazienteetan dosia murrizteko entseguak garatu dira. Horietako bat da PREDICTRA, itsu bikoitzeko eta ausazko IV. faseko entsegua, 2020an argitaratu zen eta 54 lurralde ezberdinetako datuak barne hartu zituen —Australia, Kanada, Europa eta Estatu Batuak—. Bertan 146 paziente adalimumabekin tratatuak izan ziren 4 astean zehar eta horietatik sintoma klinikoaren arintze

fasean zeuden 122 paziente aztertu ziren 36 astez; hauetako batzuei tratamenduaren pauta murriztu zitzaizen —40 mg/ 3 aste— eta besteei tratamendua erabat kendu. Tratamendua murriztu zitzaizen pazienteen herenak eta tratamendua kendu zitzaizen pazienteen erdiak gaixotasunaren agerraldi bat pairatu zuen entseguan zehar, eta nahiz eta $\geq 50\%$ ak 16 asteko tratamenduaren ostean gaixotasuna kontrolpean izatea lortu, beste askoek ezin izan zuten. Aldiz, agerraldirik pairatu ez zuten pazienteetan eraginkortasuna ebaluatzen duten irizpideak mantendu edo hobetu egin zirela ikusi zen entsegua amaieran, sintoma kliniko arintze fasea mantentzea lortu zelarik. Hori horrela izanda, sintoma kliniko arintze fasean dauden pazienteetan DMARD biologikoen murriztea aukera bat dela uste da, baina paziente multzo batentzat soilik izan daiteke baliagarria eta multzo horren ezaugarriak definitzeke 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 DMARD-ei esker. Sintoma kliniko arintze faseak ikusi diren arren, RAa gaixotasun kronikoa da eta tratamendua denboran zehar mantentzea ezinbestekoa da bererortzeak egon ez daitezela. Kasu askotan tratamenduaren jarraipen faltak ikusi izan dira, eta horri albo ondorioak gehitzen badizkiogu, pazienteen %20-40 inguruk tratamendua bertan behera uzten dutela ikusi da [1].

Zenbait pazienteetan tratamenduaren eraginkortasun falta ere ikusi izan da eta hau, aldakortasun farmakozinetiko intra edo interindibidualarekin erlazionatua dago. Batetik, pazientearen pisuaren igoerak banaketa bolumenaren eta farmakoaren aklaramentuaren handitzea eragiten du eskuragarritasuna murriztuz, eta bestetik, paziente batzuetan farmakoaren aurkako antigorputzak (*anti drug antibodies*, ADA) ikusi dira. ADA-k tratamenduaren kontzentrazio plasmatikoen murrizpena dakar. Horrez gain, hipersentikortasuna edo bestelako albo ondorioak ere ikusi dira [33].

Hori horrela, gainditu beharreko erronken artean dago paziente bakoitza monitorizatu eta egokien doakion tratamendua ahalik eta azkarren aurkitzea. Honez gain, garrantzi handia dauka diagnostiko goiztiarrak, eta oraindik ikerkuntzan jarraitzen duen arloa da hori. Azkenik, kontuan izanik RA gaixotasun autoimmunea eta sendaezina dela, dagoen erronkarik handiena etiologia ezagutu eta gaixotasuna gainditzea eragingo duen tratamendu bat aurkitzea da.

8. ETORKIZUNEN IKERKETAK ARTRITIS ERREUMATOIDEAREN TRATAMENDUAN

Etorkizunari begira, terapia biologiko berriak lortzeko ikerketek badarraite eta horien artean dago clezakizumab, IL-6aren aurkako antigorputz monoklonala. Metotrexatoaren aurrean erantzun ezegokia duten pazienteetan eraginkortasuna duela erakutsi du eta gainerako IL-6 aurkako antigorputzekin aldaratuz, ez du bestelako eragin desiragaitzik azaleratu. Bestalde, GM-CSFa RA-aren tratamendurako itu garrantzitsutzat hartu izan da eta horri lotuta, ikerkuntzan daude mavrilimumab eta otilimab antigorputz monoklonalak. Lehen, GM-CSFren α hartzailera bideratutako antigorputz monoklonala da eta 2. faseko entseguan, DMARD konbentzionalen eta TNF aurkako terapien aurrean erantzun ezegokia duten pazienteetan eraginkortasuna erakutsi du. Bigarrena aldiz, GM-CSFaren aurkako antigorputza da eta gaixotasunaren bilakaera moderatu-larrian, DMARDen aurrean erantzun ezegokia izan duten pazienteetan, ikertua izaten ari da [46].

Honez gain, ama zelula mesenkimalak ere ikertuak izaten ari dira, hanturaren aurkako eragina, eragin immunomodulatzailea eta birsortze ahalmena baitute. Ikerkuntza batzuen arabera mina murriztea, artikulazioetako funtzioa hobetzea eta beraz, bizi kalitatea hobetzea lortu duela ikusi da. Gainera, albo ondorio larririk gabeko tratamendu gisa definitzen da, baina esan beharra dago, oraindik ikerkuntza bide luzea geratzen dela bere eraginak ikertu eta aplikazio klinikoak definitzeko [47].

9. ONDORIOAK

RAren etiologia ezezaguna izateak eta gaixotasunean zeharreko mekanismo anitzen aktibazioak tratamenduaren aurkikuntzan zailtasunak erakutsi ditu. RAren etorkizunerako tratamenduei buruzko datuak argitaratzen doazen bitartean, adalimumabak gaixotasunaren bilakaera moteltzea eta gaixoaren bizi kalitatea hobetzea lortu du; hots, ekintzak burutzeko ezintasun fisiko edota arazo mentalak murriztea, hauek inguru familiarrean, sozialean edo laborean islatzen direlarik.

Orokorrean, adalimumab merkaturatu ostean egin diren entseguetan eraginkortasun eta segurtasun ona duela erakutsi da, eta zenbait albo ondorio edo intzidentziak kasu, ondo onartua izan ohi da gaixoen aldetik, norbanakoak bere azalean ikusi ahal izan baititu tratamenduak dakartzan onura fisiko zein mentalak. ARak gaixoaren bizi itxaropenaren murrizpena eragiten duela kontuan izanik, adalimumabak murrizpenaldi hori txikiagotu dezakeela ikusi da, batez ere, bere erabilera goiztiarrean. Hori horrela, RA moderatu-larrian 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?» Eskuragarri 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 socio sanitario». *Reumatol Clin Supl*, **14**, 3–6.
- [6] «Artritis reumatoide: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento». Eskuragarri online (2022ko martxoaren 30an 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**, 2205–2219.
- [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**, 2023–2038.
- [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 30an eskuratua): <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/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**, 1215–1228.
- [33] CARPENTIER, I., COORNAERT, B. eta BEYAERT, R. 2004. «Function and Regulation of Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2». *Current Medicinal Chemistry*, **11**, 2205–2212.
- [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**, 1248–1257.

[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**, 1023–1030.

[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.

ACPA	Zitrulinatutako peptidoen aurkako antigorputzak
ADA	Antigorputz biologikoen aurkako antigorputzak
ADCC	Antigorputz bidezko zitotoxikotasuna
NSAID	Antiinflamatorio ez esteroideak
RA	Artritis erreumatoidea
CDC	Konplementu 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 hartzaileetara batzen den antigorputzaren frakzio kristalizagarria
FcRn	Antigorputzaren Fc zatiaren hartzaile neonatala
FcγR	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	Tumore nekrosi faktore disolbagarria
TCR	T zeluletako hartzaileak
Th edo CD4	T linfozito laguntzaileak
TMDD	Ituak bideratutako farmakoaren dispozizioa
tmTNF	Mintzean zeharreko tumore nekrosi faktorea
TNFα	Tumore nekrosi faktore α
TNFR1 edo p55	Tumore nekrosi faktorearen 1 motako hartzailea
TNFR2 edo p75	Tumore nekrosi faktorearen 2 motako hartzailea
Treg	T linfozito erregulatzailea
CRP	C proteina erreaktibo
VEGF	Endotelio baskularraren hazkuntza faktorea