

Keywords:

genetica, nuove molecole, evoluzione clinica

ARTICOLO

Info Autore :

¹ Spec. Allergologia Immunologia Clinica e Malattie Infettive
già prof. associato Medicina Interna – “Sapienza” Università di Roma

Giuseppe Luzi¹

L' ARTRITE REUMATOIDE NELLA MEDICINA INTERNA: DALLA PATOGENESI, PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

L' artrite reumatoide è una malattia cronica multisistemica, caratterizzata da sinovite persistente, in generale a carico delle articolazioni periferiche, colpite in modo simmetrico. I sintomi possono essere articolari ed extra-articolari (tumefazione delle articolazioni, dolore, tipica rigidità mattutina al risveglio, astenia, malessere generalizzato, talora febbricola, perdita di peso, deformità delle articolazioni).

Il coinvolgimento extra-articolare si manifesta con varia modalità (noduli cutanei, cheratoconguntivite, sindrome “sicca” soprattutto a carico della bocca, fibrosi polmonare, pericardite, anemia con leucocitosi e talora piastrinosi, fenomeni vasculitici). L'origine del danno articolare e le diverse implicazioni cliniche hanno una *patogenesi immunitaria*. Opportune analisi di laboratorio possono consentire una diagnosi precoce, unitamente a un avveduto indirizzo clinico che consenta di utilizzare in tempi brevi i trattamenti farmacologici oggi disponibili.

Elemento essenziale per una diagnosi precoce è il sospetto diagnostico alla comparsa di alcuni sintomi che possono indirizzare il malato a valutazione specialistica (videat reumatologico e/o immunologico clinico).

La terapia precoce (all'esordio) può rallentare/arrestare la malattia (remissione). Un approccio terapeutico efficace è possibile se la diagnosi è precoce (utilizzo della finestra di opportunità / identificazione di segni critici “red flags”). I red flags di riferimento sono: tumefazione a carico di 3 o più articolazioni, persistente da più di 12 settimane dolore a livello dei polsi e delle piccole articolazioni

di mani e piedi metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, metatarso-falangee, rigidità al risveglio degli arti, anche di gomiti e ginocchia, superiore a 30 minuti.

La diagnosi precoce è possibile se il malato viene indirizzato allo specialista di competenza. Lo scopo fondamentale è la remissione della malattia e l'impostazione della continuità assistenziale per mantenere la stabilità del risultato terapeutico raggiunto (stretta sorveglianza o tight control). La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide.

INQUADRAMENTO STORICO

L' artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria a carattere cronico che colpisce le articolazioni con andamento progressivo. Può evolvere verso l'anchilosi e causare gravi deformità invalidanti. Anche frequente è l'interessamento di altri organi e apparati. L'esordio clinico può essere molto variabile, con andamento iniziale acuto e velocemente progressivo, ma anche a lenta evoluzione. In generale numerose varianti cliniche possono esprimersi durante la storia naturale della malattia. Il concetto di malattia reumatica o reumatismo risale alla storica visione ippocratica secondo la quale i reumatismi sono indotti da “cattivi umori”. L'accumularsi dei “cattivi umori” genera il danno nelle articolazioni e coinvolge le strutture anatomiche correlate.

Queste sono i tendini, le guaine tendinee, ossa, muscoli, legamenti, le inserzioni tendinee o legamentose. Il sintomo dominante è il dolore, variamente localizzato e a diversa intensità.

Il termine “reumatismo” deriva dal greco antico e

ha il significato di “scorrimento” o di “flusso” e descrive proprio la tendenza dei sintomi a interessare le diverse parti del corpo. È un dolore che si sposta, che “scorre” nel corpo.

Reumatismo è tuttavia un termine con qualche ambiguità, soprattutto nel linguaggio comune, colloquiale, e anche nella stessa evoluzione storica della diagnostica clinica. Viene associato a non meno di 200 diverse forme morbose tra loro ben differenziate per causa, andamento clinico, lesioni anatomiche indotte.

Le varie patologie si caratterizzano, pur con diversità non secondarie nel corso della storia naturale di ogni fenomeno morboso, per il coinvolgimento prevalente del tessuto connettivo. Essendo però il termine “reumatismo” diffuso nel linguaggio comune, in ambito medico il suo impiego non ha più un significato dirimente di patologie ben definite o specifiche. Ai nostri giorni, pertanto, si è imposto un approccio più specifico per una diagnosi corretta, una precisa definizione nosologica, non solo per un’adeguata descrizione ma per le necessarie implicazioni terapeutiche.

All’inizio del XIX secolo un studente in medicina francese, Augustin-Jacob Landre-Beauvais, descrisse in modo originale questa “nuova” malattia come un’entità separata, ma il contributo sostanziale lo si deve ad Alfred Baring Garrod (1819-1907) che coniò il termine “artrite reumatoide”, sostanzialmente invariato da allora (1859).

Una bella sintesi del passaggio storico alla terminologia attuale è riportato da G.D. Storey nell’articolo su A.B. Garrod, come riportato di seguito.

Alfred Baring Garrod (1819–1907)

G. D. Storey

Rheumatology, Volume 40, Issue 10, October 2001, Pages 1189–1190,

It is likely that rheumatoid arthritis had been present as a disease for long time, certainly since the time of Sydenham, but the nomenclature had been confused with terms like rheumatic gout, chronic rheumatism, rheumalgia, scorbutic rheumatism, etc. And it was not until 1800, when Londré Beauvais described typical cases with pathology, that it became clear that the disease was a separate entity. Garrod, in his treatise of 1859, discussed the differential diagnosis of these various conditions. He rejected the chronic rheumatism of Heberden and the rheumatic gout of Fuller and chose the name ‘rheumatoid arthritis’ for the disease, and provided illustrations. He divided it into acute, chronic and irregular forms of generalized and a localized type. The name has remained ever since.

Garrod attained a leading position in the hospital and was appointed Professor of Materia Medica and Therapeutics and of Medicine.

E’ interessante ricordare che già nel XIX secolo il termine di artrite reumatoide veniva riportato in un breve articolo su Lancet:



RHEUMATOID ARTHRITIS: ITS CLINICAL HISTORY, ETIOLOGY, AND PATHOLOGY.

By GILBERT A. BANNATYNE, M.D. GLASG.,
M.R.C.P. EDIN.,

PHYSICIAN TO THE ROYAL MINERAL WATER HOSPITAL AND
THE ROYAL UNITED HOSPITAL, BATH;

AND
ARTHUR S. WOHLMANN, M.D., B.S. LOND.

With a Report on its Bacteriology

By FRANK R. BLAXALL, M.D. LOND., D.P.H. CAMB.
LECTURER ON BACTERIOLOGY TO WESTMINSTER HOSPITAL.

UNTIL quite a few years ago rheumatism, like gout, was almost universally regarded as a disease of “chemical” origin. Lactic acid, as a product of disturbed metabolism, played the part of uric acid in gout, and the possibility of a pathogenic micro-organism scarcely entered into the range of serious discussion. Even three years ago, when first we started on our search for the *materies morbi* of rheumatoid arthritis, the idea of an organism as a causative factor in any one of the group of “rheumatic” diseases seemed somewhat wild and improbable; but since then several suggestive papers, notably that of Newsholme,¹ have thrown fresh light on the subject, and have at least accustomed one to the idea that acute rheumatism may probably prove to be an acute specific disease caused by a definite pathogenic microbe. It was the close analogy of rheumatoid arthritis to tuberculosis that first suggested to

at least as size, appearance, staining properties, and behaviour in culture media were concerned; and (c) the organisms were present in considerable, sometimes in enormous, numbers. To Dr. Blaxall of the British Institute of Preventive Medicine, to whom we are very greatly indebted, we leave the task of describing, with fuller detail and with more practised hand, the appearance, the properties, and the life history, so far as is at present known, of the microbe as found by him in the specimens of synovial fluid which we have sent him.

Before going on to discuss the etiology of rheumatoid arthritis let us make it perfectly clear of what disease it is that we are speaking. Probably in no department of medicine is there more hopeless confusion of nomenclature than in the group of so-called “rheumatic” diseases. An acute disease with its rapid onset, its definite course, and its *legible and immediate results* can hardly fail to impress the observer; it is seized upon, studied, named, and classified. With a chronic disease, on the other hand, the wearisome chain of indefinite symptoms ends by wearing out alike the time, the patience, and the interest of the observer; and hence it is that under the heading of chronic rheumatism or of osteo-arthritis there are probably massed almost a many diseases as formerly there were under “fever” or “paralysis.” Provisionally, then, we divide the rheumatic and allied groups as follows: (1) acute rheumatism, (2) chronic rheumatism, (3) gout, (4) rheumatoid arthritis, and (5) osteo-arthritis.

And here let us pause for a moment to point out what we mean by chronic rheumatism and by osteo-arthritis. To the heading of chronic rheumatism we would relegate those cases of stiffened, painful, and often distorted joints left as a sequel of acute or sub-acute rheumatism, the distortion in this case being apparently due to alterations in ligaments, tendons, and muscles, rather than to bony or cartilaginous changes; these latter, if present, being only secondary and due to superimposed osteo-arthritis. Absolutely indistinguishable clinically is the great group of cases in which

THE LANCET, March 9th and 16th, 1895

Il termine *Reumatologia* e quello di *Reumatologo* quale specialista clinico venne introdotto dai medici americani **Bernard Comroe** e **Joseph Lee Hollander**, nel 1940.

Nel differenziarsi graduale delle varie specializzazioni, si dimentica talora il ruolo fondamentale assunto dalla *Medicina Interna*, disciplina sistemica e formativa, fondata sull'analisi del metodo scientifico e l'osservazione empirica.

La locuzione medicina interna venne probabilmente utilizzata per la prima volta nel **1839 al Congresso degli Scienziati Italiani di Pisa** per distinguerla dalla chirurgia, all'epoca definita medicina esterna. Nel 1882 si tenne a Wiesbaden il primo congresso dedicato alla materia.

La Medicina Interna si pone, pertanto, alla base della scienza medica come nucleo fondante e si compone dei classici tre aspetti fondamentali: la **prevenzione**, la **diagnosi** e la **terapia**.

Infatti grazie alla prevenzione mira a ridurre la mortalità o gli effetti dovuti a determinati fattori di rischio, promuovendo la salute dei soggetti affetti da malattia, con la diagnosi riesce a ricondurre i sintomi a una specifica patologia così da inquadrare clinicamente il caso e, grazie alla terapia e le conseguenti cure, permette di poter riportare il soggetto alla vita sana.

Sulla base di queste osservazioni preliminari l'*artrite reumatoide* può senz'altro assumere il valore di un *modello internistico* a tutto campo per una completa integrazione degli aspetti diagnostici, terapeutici e di assistenza sanitaria, nell'ambito di un approccio necessariamente specialistico.

NOTE DI EPIDEMIOLOGIA

Nel mondo occidentale e nella popolazione bianca l'artrite reumatoide ha una prevalenza tra lo 0,5 e l'1% della popolazione, ponendosi l'Italia verso la parte più bassa di questo range ⁽¹⁾ Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, con maggiore presenza tra la donne e nei paesi ricchi ⁽²⁾.

Nel 2020 in Italia sono stimati oltre 400.000 persone affette da artrite reumatoide.

In buona sostanza si tratta di 1 persona ogni 250 abitanti, con un'incidenza di 2-4 nuovi casi per anno su 10.000 individui. La malattia colpisce soprattutto il genere femminile (rapporto donne:uomini circa 3:1) e si sviluppa tra i 40 e i 60 anni, anche se può esordire a qualsiasi età. I segni precoci dell'artrite reumatoide vengono spesso riscontrati nell'ambito delle cure primarie, presso il medico di medicina generale.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi dell'artrite reumatoide non è ancora del tutto conosciuta. Si considera valida l'ipotesi che inquadra la malattia come risultato di più fattori convergenti: la patologia si sviluppa quando un individuo geneticamente predisposto viene a contatto con un antigene (al momento non ancora conosciuto).

Affinchè la malattia si manifesti è necessario che predisposizione genetica, stimoli antigenici (probabilmente di varia natura) e sistema immunitario interagiscano in sinergia innescando la flogosi ⁽³⁾.

Benchè l'artrite reumatoide implichi reazioni autoimmunitarie, come premesso la causa precisa è sconosciuta; possono contribuire vari fattori. È stata identificata una predisposizione genetica e, nelle popolazioni bianche, localizzata a un epitopo condiviso nel locus HLA-DR B1 degli antigeni di istocompatibilità di classe II.

Fattori ambientali come il fumo di sigaretta e l'obesità si ritiene possano svolgere un ruolo nell'innescare e mantenere l'infiammazione delle articolazioni.

La sede fondamentale della infiammazione nella artrite reumatoide è la membrana sinoviale.

Le cellule del sistema immunitario circolanti nel sangue si spostano nella membrana sinoviale e rilasciano varie sostanze chimiche che causano il dolore, il gonfiore e danno luogo al danno della cartilagine articolare. Quindi la membrana sinoviale è la sede principale dove si manifesta l'infiammazione.

La sinovite si verifica quando leucociti infiltrano la membrana sinoviale.

Con la stimolazione dei linfociti T si osserva la secrezione di due importanti citochine IL-2 e INF γ . Le cellule T stimulate a loro volta inducono l'attivazione dei macrofagi, cellule B, fibroblasti e osteoclasti. In questo network delle cellule infiltranti si identificano, oltre all' INF γ , varie citochine pro-infiammatorie: tumor necrosis factor (TNF α), e alcune interleuchine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17) che, oltre ad amplificare la risposta infiammatoria, ne consentono la persistenza.

Il TNF α svolge un ruolo fondamentale nel network citochinico. L'evoluzione del processo infiammatorio trasforma la cartilagine provocando l'anchilosi dell'articolazione. L'osso può essere attaccato dagli stessi panni della sinovia infiammata che, con una barriera cartilaginea ormai danneggiata, riversano all'interno dell'osso i mediatori dell'infiammazione con il manifestarsi di necrosi ischemica. Con il progredire della malattia la sinovia infiammata invade e distrugge cartilagine e osso all'interno dell'articolazione. L'apparato di struttura e stabilità dell'articolazione (muscoli, legamenti e tendini circostanti) si indebolisce e non può svolgere la propria funzione. Questi effetti causano il dolore e il danno articolare.

Dal momento che il danno osseo si manifesta già entro il primo anno di malattia, è ormai acquisito che la diagnosi deve essere precoce e il trattamento tempestivo.

Per l'evoluzione della malattia risulta essenziale, come per altre patologie autoimmunitarie, il combinato disposto di due eventi separati: la predisposizione genetica (con produzione di linfociti T e B autoreattivi) (4) (5) e un evento triggering, di attivazione (6).

Oltre al fumo di sigaretta e all'obesità le ricerche sull'eziologia della artrite reumatoide hanno preso in esame infezioni virali e batteriche, lesioni tissutali, coinvolgimento delle cellule presentanti l'antigene (APC) in grado di attivare i linfociti, con il risultato finale di una perdita della tolleranza.

Una lettura più estesa delle cause implicate nella eziologia dell'artrite reumatoide si estende anche al ruolo dei raggi ultravioletti, all'importanza degli ormoni sessuali (sono più colpite le donne degli uomini) e, in base ad indagini più recenti al significato "disbiotico" del microbioma intestinale,

nella bocca e nei polmoni.

Un batterio Gram-negativo, anaerobico, implicato nella malattia paradontale e in altre sedi dell'apparato digerente, isolato anche nelle donne con vaginosi batterica, è il *Porphyromonas gingivalis*.

Questo patogeno induce una degradazione delle strutture collagene e può invadere i fibroblasti delle gengive e le cellule epiteliali. *P. Gingivalis* è stato correlato, in particolare, all'artrite reumatoide.

Grazie all'enzima *peptidylarginine deaminasi* è coinvolto nella citrullinazione. Sebbene già negli anni Cinquanta del secolo scorso fosse stato osservato come le peridontiti correlassero con artrite reumatoide (8), soltanto da alcuni anni sappiamo che *P. Gingivalis* può indurre una risposta autoimmunitaria grazie alla citrullinazione di vari peptidi, sebbene ulteriori indagini di piena conferma siano necessarie.

PROGRESSI NELLA PATOGENESI

Molti lavori originali e pregevoli review sono stati prodotti nel corso degli ultimi venti anni sul tema delle malattie autoimmuni e del connettivo in particolare; grazie al numero delle ricerche pubblicate sull'artrite reumatoide è stato possibile acquisire un sostanziale contributo di conoscenze e disporre di nuovi farmaci e utili "modelli" di approccio terapeutico. Sotto il profilo clinico i sintomi della malattia si differenziano se valutiamo la fase precoce (*early*) e la confrontiamo con le forme avanzate non opportunamente sottoposte a corretta terapia. L'andamento è correlato all'evolvere del danno biologico, con implicazioni ben definite nel percorso delle tappe patogenetiche. Nonostante sia acquisito come l'artrite reumatoide sia una malattia autoimmunitaria, non conosciamo ancora l'antigene/immunogeno in grado di innescare il processo patogenetico nei confronti delle strutture articolari, e in particolare della membrana sinoviale, organo bersaglio principale della malattia.

Negli ultimi anni gli anticorpi antiproteine citrullinate, marker sierologico più specifico dello stesso fattore reumatoide, hanno consentito di elaborare ipotesi sul ruolo delle proteine citrullinate quali possibili/probabili antigeni in grado di attivare il processo patogenetico. In generale, si ricordi come la citrullinizzazione delle proteine [fenomeno

legato alla sostituzione del residuo argininico con la citrullina, mediante un'azione enzimatica di deaminazione] sia un evento naturale che precede la fase di denaturazione e digestione proteolitica. Perché le proteine citrullinate avrebbero un ruolo importante? Una prima risposta fa riferimento all' "ambiente" articolare che, anche per condizioni di pattern genetico predisponente, può dar luogo a eventi critici per l'evoluzione della risposta immunitaria che si estrinseca successivamente con il danno biologico e le conseguenti implicazioni cliniche.

Nel corso degli studi varie proteine citrullinate sono state identificate e tra queste una particolarmente importante è nota come mutated citrullinated vimentin (MCV). La citrullinazione della vimentina sembra avere un ruolo critico nella patogenesi della malattia. Nelle fasi precoci di artrite reumatoide può essere difficile predire quali pazienti andranno rapidamente incontro a danno articolare.

Questo problema riveste una particolare importanza, soprattutto perché un intervento precoce può migliorare la prognosi, anche grazie alla disponibilità dei farmaci, come i così detti "biologici" che risultano più efficaci nelle varie fasi /subset della malattia. Proprio in relazione alla variabilità dei fenotipi clinici è stato importante concentrare le ricerche su marker in grado di esprimere un valore predittivo, sia per una diagnosi precoce, sia per la prognosi.

Quindi sono stati inseriti già dal 2010 gli anticorpi anti-peptide citrullinato citrico, oltre ai livelli del fattore reumatoide. Per la validata specificità diagnostica, il significato nell'immunopatogenesi ed ottime correlazioni cliniche, gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) sono stati inclusi nei criteri di classificazione RA già 2010 dell'American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR).

Ulteriori prove suggeriscono che la maggior parte degli ACPA nel siero di pazienti con artrite reumatoide che reagiscono alle catene laterali della citrullina, non hanno alcun ruolo funzionale. Infatti, solo gli ACPA che interagiscono o reagiscono in modo crociato con la citrullina e le catene laterali prossimali degli aminoacidi delle proteine articolari mostrano capacità artritogeniche.

RUOLO DELLE CITOCHINE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

In condizioni di salute nel nostro organismo esiste un buon equilibrio fra le citochine che favoriscono l'infiammazione (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ etc) e quelle che vengono considerate anti-infiammatorie (IL-4, IL-10; TGF β , etc.). Macrofagi e alcuni linfociti T attivati spostano l'equilibrio a favore di una risposta pro-infiammatoria. In artrite reumatoide un particolare rilievo ha assunto proprio il TNF α , una citochina che è prodotta da numerosi tipi di cellule immunitarie. Un'altra citochina importante è IL-6.

Questa molecola altera la risposte sia nel sistema immunitario innato sia acquisito e ha implicazioni nelle forme sistemiche della patologia. È noto che livelli sierici di IL-6 correlano con l'andamento di attività di malattia. L'interleuchina 17 (IL-17) è un'altra citochina, implicata nella regolazione della risposta immunitaria.

Favorisce i processi infiammatori, agendo di concerto con TNF α e IL-1. Assume un significato patogenetico soprattutto nella psoriasi. Diversi studi hanno dimostrato che gli ACPA sono riscontrabili nei sieri anche anni prima della manifestazione clinica di artrite reumatoide. La loro presenza è associata con un decorso più grave della malattia.

DIAGNOSI E STORIA NATURALE

Un importante progresso sull'inquadramento dell'AR è consistito in un nuovo approccio alla storia naturale del processo morboso, nell'assunto che è importante arrivare a una diagnosi corretta nel più breve tempo possibile, arrivare a una formulazione tempestiva per un'adeguata prognosi, sostanzialmente individuando i fattori prognostici negativi, quelli associati a una maggiore probabilità di persistenza dell'artrite, di progressione radiografica e di sviluppo di disabilità. Si fa dunque riferimento a *early arthritis*, che identifica le forme di artrite in fase iniziale (entro 6 mesi dalla comparsa dei primi sintomi).

In questo periodo la risposta ai farmaci è migliore e più efficace.

Può rallentare la velocità di progressione con persistenza del risultato nel tempo. Si tratta di intervenire quando il processo infiammatorio non ha provocato una lesione irreversibile nelle articolazioni. Per facilitare l'individuazione dei pazienti con "early arthritis" sono state codificate alcune semplici regole che vengono definite red flags [bandiere rosse]. In buona sostanza si devono considerare la presenza di infiammazione (sinovite), dolore e tumefazione in una o più articolazioni, rigidità mattutina al risveglio maggiore di 30 minuti, dolore evocato dalla palpazione delle articolazioni metacarpo-falangee (mani) e metatarso-falangee (piedi): "segno della gronda". Questi segni devono indirizzare il paziente presso centri specialistici, di solito in ambito reumatologico/immunologico, per le ulteriori analisi e indagini strumentali.

MICROBIOMA E ARTRITE REUMATOIDE

Varie ricerche sono state pubblicate nel corso degli ultimi anni, prendendo in esame nuovi approcci per comprendere la patogenesi dell'artrite reumatoide. Una delle ipotesi più stimolanti riguarda l'interazione tra microbiota e risposta mucosale. Alterazioni nella composizione della flora microbica (presente nella cavità orale, nei polmoni, nell'apparato digerente), osservate in condizioni precliniche e nelle forme conclamate di malattia rendono interessante l'ipotesi che una disbiosi a livello mucosale sia comunque significativa nel manifestarsi del processo infiammatorio. Studi sperimentali su animali (topo) sembrano confermare questa ipotesi di lavoro ^{(10) (11)}.

Linfociti, plasmacellule, macrofagi si trovano nella parete intestinale e la presenza di cellule pro-infiammatorie rappresenta un fenomeno fisiologico nell'intestino umano. Si può correttamente usare il termine di "infiammazione fisiologica" della normale mucosa intestinale, fenomeno che si verifica e si sviluppa dopo una consistente stimolazione del sistema immunitario della mucosa da parte di antigeni presenti nel lume intestinale.

Quindi a livello mucosale c'è un equilibrio "attivo" che si associa alla presenza della flora e all'intervento del complesso cellulare-umorale del sistema immunitario operante in situ.

Indagini in vivo sembrano dimostrare che il microbiota influenza anche la severità e a clinica dell'artrite reumatoide modulando citochine e la produzione di autoanticorpi.

LA TERAPIA- BREVI NOTE

Grazie ai progressi delle conoscenze sulla patogenesi del danno biologico nell'artrite reumatoide, nel corso degli anni sono stati effettuati diversi approcci terapeutici, con molecole diverse e modalità di trattamento variabili.

Lo scopo base consiste nell'attuare un trattamento precoce all'esordio (*early arthritis*).

E' un trattamento intensivo con stretto monitoraggio (*tight control*): si deve raggiungere la remissione o uno stato di bassa attività di malattia (*treat-to-target*).

Per questo scopo vengono utilizzati vari farmaci rivolti verso bersagli molecolari specifici (i così detti "farmaci biologici"), che hanno modificato in modo sostanziale la qualità di vita e la speranza di vita.

Ruolo fondamentale hanno l'insieme dei DMARD [Disease modifying antirheumatic drugs].

La famiglia dei DMARD è divisa in:

- **sDMARD** (syntheticDMARD), che includono conventional synthetic and targeted synthetic DMARDs (csDMARDs and tsDMARDs, respectively)

- csDMARDs sono i classici farmaci: methotrexate, sulfasalazina, leflunomide, idrossiclorochina, sali d'oro;

- tsDMARDs (sono stati sviluppati verso uno specifico bersaglio molecolare).

- **BIOLOGICAL** (bDMARD), divisi in

- biological original (boDMARDs)

- biosimilar (bsDMARDs)

Un ruolo di grande interesse nella farmacologia per artrite reumatoide hanno gli *inibitori di Janus chinasi*, sui quali ci soffermeremo in particolare. Essi funzionano inibendo l'attività di uno o più della famiglia di enzimi Janus chinasi (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2), interferendo così con la via di segnalazione delle JAK/STAT. Come è noto le Janus chinasi (JAK) sono una famiglia di tirosina-chinasi *non-recettore*, che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT.

I recettori delle citochine non esprimono una propria attività enzimatica e quindi hanno bisogno delle chinasi JAK1 e JAK2 per attivare le cascate di segnali intracellulari.

Quando una molecola di segnalazione è ancorata al recettore, i JAK vengono attivati e quindi si fosforilano a vicenda.

Il compito finale delle JAKs è quello di *fosforilare fattori di trascrizione* chiamati STATs (Signal Transducers of Activated Transcription), che dal citosol migrano nel nucleo cellulare. I recettori delle citochine non possiedono una propria attività enzimatica e pertanto sono necessarie JAK chinasi per attivare la cascata dei segnali intracellulari.

In sintesi: se x è una molecola di segnalazione, deve legarsi ad un recettore r .

Quindi: $x + r \rightarrow$ attivazione di JAK.

Se indichiamo JAK attivata con JAK(a), allora JAK(a) \rightarrow fosforilazione dei fattori di trascrizione (STATs).

La successiva sequenza è: STATs \rightarrow citosol \rightarrow nucleo della cellula \rightarrow espressione genica.

La fosforilazione delle proteine STAT comporta un fenomeno di dimerizzazione. I dimeri di molecole STAT fosforilate possono quindi agire sul nucleo cellulare, dove si esprime l'effetto biologico previsto. In alcune circostanze alcuni stimoli, comunque, possono attivare le proteine STAT indipendentemente da JAK chinasi.

Varie molecole inibitori di JAK chinasi [JAK-i] sono state analizzate di recente e la loro applicazione in ambito clinico è stata di particolare utilità, anche alla luce dei diversi protocolli che vedono "sul campo" i diversi tipi di DMARD e che offrono un ampio spettro di opportunità nel corso dei trattamenti messi in atto.

Tra i JAK-i ricordiamo tofacitinib [nelle cellule umane, tofacitinib inibisce preferenzialmente la trasduzione del segnale mediata da recettori eterodimerici delle citochine che si associano con JAK3 e/o JAK1 con una selettività funzionale su recettori delle citochine che trasducono attraverso coppie di JAK2] ⁽¹²⁾, baricitinib (inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi JAK1 e JAK2; inibendo parzialmente l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2,

riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT) ⁽¹³⁾, upadacitinib (nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2) ⁽¹⁴⁾, filgotinib (In test biochimici, filgotinib ha inibito in via preferenziale l'attività delle JAK1 ed è stata osservata una potenza di filgotinib oltre 5 volte superiore per le JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e TYK2) ⁽¹⁵⁾.

Gli inibitori delle Janus chinasi costituiscono una relativamente nuova classe di molecole e possono essere somministrate per via orale. A differenza dei farmaci biologici, che limitano o bloccano un processo infiammatorio agendo su recettori "esternamente" alla cellula, i JAK-i svolgono la loro azione, come abbiamo visto, sui recettori enzimatici "dentro" la cellula. In buona sostanza i JAK-i riducono la potenziale iperattivazione a carattere infiammatorio, fenomeno presente in alcune malattie autoimmunitarie che, oltre all'artrite reumatoide, sono per esempio la psoriasi e le artriti in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali.

TERAPIA PER LA MEDICINA PERSONALIZZATA

Curare e/o guarire l'artrite reumatoide è problema complesso e richiede un costante aggiornamento sia sul fronte della gestione farmacologica sia su quello della gestione clinico-assistenziale.

Un recente report on line, aggiornato ad agosto 2022 può essere d'aiuto per l'indirizzo complessivo descritto nell'assetto del controllo "a tutto campo".

La disponibilità dei dati, il loro inquadramento alla luce della revisione critica, come in ogni altro settore della Medicina, unitamente al numero delle pubblicazioni rende arduo, o comunque di non immediata soluzione trasferire l'informazione di base nella realtà assistenziale.

E' ormai giunto il momento dell'intelligenza artificiale e in particolare di procedure che consentano di valutare i dati acquisiti per una vera finalità di medicina personalizzata.

Patient education: Rheumatoid arthritis treatment (Beyond the Basics)

Authors: PJW Venables, MA, MB BChir, MD, FRCP, Kaleb Michaud, PhD

Section Editor: James R O'Dell, MD

Deputy Editor: Monica Ramirez Curtis, MD, MPH

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: **Aug 2022**. | This topic last updated: **Jun 30, 2022**.

Please read the [Disclaimer](#) at the end of this page.

Un esempio è l'introduzione del machine learning, come nell'interessante lavoro di W. Tao et al. (17), che così concludono il loro paper: "In conclusion, we systemically studied, for the first time, transcription and/or DNA methylome signatures associated with response to different TNFi in PBMCs, monocytes, and CD4+ T cells from patients with RA. We found that transcription signatures in ADA and ETN responders are divergent in PBMCs, and this phenomenon was reproduced in monocytes and CD4+ T cells. Besides, DMPs of responders to ETN but not to ADA were strongly hypermethylated. Finally, **machine learning models** based on these molecular signatures could accurately predict response before ADA and ETN treatment, paving the path toward **personalized treatment strategies with TNFi**".

I paradigmi essenziali ai quali attenersi sono sostanzialmente due:

- 1] diagnosi corretta e inizio precoce del trattamento di fondo;
- 2] modulare la terapia in rapporto all'evoluzione (attività/tight control) clinica con lo scopo di ottenere remissione o bassa attività (treat to target).

BIBLIOGRAFIA

1. Heath CW Jr, Fortin PR. Epidemiologic studies in rheumatoid arthritis: future directions. *J Rheumatol* 1992;32(Suppl.):74-7.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 76: 1094-108.
3. Luzi G - La diagnosi precoce: chiave di volta nella terapia dell'artrite reumatoide BIOS-Diagnostica 2019.
4. Fox DA, Gizinski A, Morgan R, et al. Cell-cell interactions in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 311-237.
5. Smolen, JS; Aletaha, D; McInnes, IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-2038.
6. Littlejohn, E.A.; Monrad, S. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim. Care: Clin. Off. Pr.* 2018; 45: 237-255.
7. Tan, EM.; Smolen, J.S. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J. Exp. Med.* 2016, 213, 1937-1950.
8. Easlick, K.A. An evaluation of the effect of dental foci of infection on health. *J. Am. Dent. Assoc.* 1951, 42, 615-697.
9. McGraw, W.T.; Potempa, J.; Farley, D.; Travis, J. Purification, Characterization, and Sequence Analysis of a Potential Virulence Factor from *Porphyromonas gingivalis*, Peptidylarginine Deiminase. *Infect. Immun.* 1999, 67, 3248-3256.
10. Zaiss MM, Joyce Wu H-J, Mauro D, Schett F, Ciccia F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2021; 17: 224-237.
11. Maeda Y, Kurakawa T, et al. Dysbiosis contributes to Arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68: 2646-2661.
12. scheda tecnica del farmaco.
13. scheda tecnica del farmaco.
14. scheda tecnica del farmaco.
15. scheda tecnica del farmaco.
16. <https://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-arthritis-treatment-beyond-the-basics#H11>.
17. Tao W, Concepcion AN, et al. Multiomics and machine learning accurately predict clinical response to Adalimumab and Etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73: 212-222.