

Ulises Mercado

Estimulador de linfocitos B

en lupus eritematoso sistémico

Servicio de Reumatología, Hospital General Mexicali,
Instituto de Servicios de Salud Pública.
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California,
Campus Mexicali, México

Comunicación con: Ulises Mercado
Correo electrónico: ulmer_2009@hotmail.com

Resumen

El estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) es una proteína esencial para el crecimiento y supervivencia de las células B. Se expresa en monocitos/macrófagos y células dendríticas y se fija a tres receptores sobre la superficie de las células B: BAFF-R, BCMA y TACI. La sobreexpresión de BLyS en ratones transgénicos puede ocasionar síndrome semejante al lupus, mientras que las células B maduras están ausentes en ratones deficientes en BLyS. Niveles elevados de BLyS están presentes en lupus y artritis reumatoide. El antagonista de BLyS es un blanco atractivo para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, autoinmunidad, linfocitos B

Summary

The B lymphocyte stimulator (BLyS) is an essential protein for the growth and survival of B cells. BLyS is expressed on monocytes, macrophages, and dendritic cells. BLyS binds to three receptors on B cells: BAFF-R, BCMA, and TACI. BLyS overexpression in mice leads to lupus-like syndrome, but not in all, whereas BLyS deficient mice results in a block of B cell development. High serum levels of BLyS can be detected in patients with lupus and rheumatoid arthritis. BLyS antagonists are an attractive target for treating autoimmune diseases.

Key words: lupus erythematosus, systemic; autoimmunity, B lymphocyte

Se ha considerado que el lupus eritematoso sistémico o lupus es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos B. La activación policlonal de linfocitos B, la hipergammaglobulinemia y la producción de autoanticuerpos son manifestaciones comunes de lupus en humanos y modelos animales de lupus. Los pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica también presentan activación policlonal de linfocitos B.

Por muchos años, los investigadores buscaron la señal biológica que estimula la diferenciación y maduración de linfocitos B a células plasmáticas, productoras de anticuerpos. El rápido progreso de la biología del linfocito B condujo al descubrimiento de dos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral: en 1998, Hahne y colaboradores¹ caracterizaron las propiedades estructurales y funcionales de la proteína APRIL (*a proliferation-inducing ligand*); y en 1999,² simultáneamente cuatro grupos de investigadores describieron en la literatura médica el estimulador de linfocitos B, conocido por sus siglas en inglés como BLyS, BAFF, THANK y TALL1. En situacio-

nes normales, el BLyS se expresa en células dendríticas, monocitos y macrófagos, y se fija a tres receptores de la familia TNF sobre la superficie de linfocitos B: BAFF-R, BCMA y TACI. BAFF-R es el principal mediador de los efectos de BLyS para la supervivencia y maduración de la célula B. APRIL solamente se fija a los receptores BCMA y TACI.

Para investigar el papel fisiológico de BLyS se generaron ratones transgénicos^{3,4} que producen cantidades excesivas de proteína BLyS, lo cual provoca hiperplasia severa de linfocitos B en el bazo y ganglios linfáticos, títulos altos de inmunoglobulinas, desarrollo de anticuerpos contra ADN nativo y nefritis que simula lupus y tardíamente síndrome de Sjögren. En ratones deficientes de BLyS pero no de APRIL, el resultado es el bloqueo del desarrollo de células B, la disminución de IgG e IgM y la ausencia de células B maduras. La administración de BLyS y APRIL recombinante induce acumulación de linfocitos B maduros en ratones, hipergammaglobulinemia y aumento de la respuesta inmune humoral.⁵

No todas las células B necesitan células T

La cooperación T-B es esencial para la formación de respuestas de anticuerpos y formación de linfocitos B de memoria. Aunque los estudios iniciales con ratones BLYS-transgénicos fueron consistentes con la idea aceptada de participación de células T y B con producción excesiva de anticuerpos, Groom y sus colaboradores⁶ generaron ratones BLYS-transgénicos completamente deficientes en células T. Para sorpresa de los investigadores, los ratones desarrollaron un síndrome semejante a lupus indistinguible del de ratones BLYS-transgénicos. Se especula que los ácidos nucleicos liberados de restos celulares podrían disparar receptores como *toll* con activación del adaptador MyD88 sobre las células B autorreactivas. Dada la heterogeneidad de la enfermedad, se desconoce si esto ocurre en sujetos con lupus.

BLYS en lupus humano y modelos animales

Se han detectado niveles elevados de BLYS en modelos animales de lupus, con cepas MRL-lpr/lpr y (NZBxNZW) F₁. Así mismo,

niveles elevados de BLYS se han observado en pacientes con lupus y artritis reumatoide. En pacientes con lupus, el nivel de BLYS se asocia con títulos altos de anticuerpos contra ADN nativo y enfermedad activa. Por lo tanto, la modulación de los niveles de BLYS es una nueva modalidad de tratamiento, ya sea con anticuerpos monoclonales humanos antiBLYS (belimumab) o con receptores solubles de BLYS.^{7,8}

Por esta razón, belimumab puede estar indicado en pacientes con lupus leve y moderado.

Conclusiones

Aunque los complejos APRIL, BLYS y sus receptores BAFF-R, BCMA y TACI son los “nuevos chicos en el vecindario”, es necesario tener presente que solo una subclase de pacientes con enfermedad autoinmune manifiesta niveles elevados de BLYS asociados con títulos altos de antiADN nativo. De tal forma, el tratamiento con belimumab solo tiene eficacia marginal y no está indicado en nefropatía por lupus o lupus del sistema nervioso central.

Referencias

- Hahne M, Katahoka T, Schroter M, Hofmann K, Irmeler M, Bodmer I, et al. APRIL, a new ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates tumor cell growth. *J Exp Med* 1998;188(6):1185-1190. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212534/>
- Dörner T, Putterman C. B cells, BAFF/zTNF, TACI, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2001;3(4):197-199.
- Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, McCabe S, Miner K, Solovyev I, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(7):3370-3375. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC16246/?tool=pmcentrez>
- Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Stohl W, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190(11):1697-1710. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2195729/?tool=pmcentrez>
- Verfolomeev E, Kischkel F, Martin F, Seshasayee D, Wang H, Lawrence D, et al. APRIL-deficient mice have normal immune system development. *Mol Cell Biol* 2004 (3);24:997-1006. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC321448/?tool=pmcentrez>
- Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, Grey ST, Watt SV, Sweet MJ, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupus like disease independent of T cells. *J Exp Med* 2007; 204(8):1959-1971. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118661/?tool=pmcentrez>
- Stohl W. Systemic lupus erythematosus and its ABCs (APRIL/BLYS complexes). *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):111. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888214/>
- Marston B, Looney RJ. Connective tissue diseases: Translating the effects of BAFF in SLE. *Nature Rev Rheumatol* 2010;6(9):503-504.