

Las células B en la artritis reumatoide

J.L. Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Introducción

La participación de la respuesta B o de los autoanticuerpos en la patogenia de la artritis reumatoide no es un tema novedoso, aunque su relevancia se ha mantenido mal definida durante un largo período en que se ha profundizado más sobre otros aspectos. La participación de las células T o de los elementos celulares de la respuesta innata, fibroblastos o macrófagos sinoviales, ha recibido una mayor atención que se ha hecho patente en el desarrollo de agentes terapéuticos, como los nuevos inmunosupresores o los antagonistas de interleucina (IL)-1 o factor de necrosis tumoral (TNF). Recientemente se han producido avances significativos en el conocimiento de la respuesta B en la artritis reumatoide que han reactivado nuestro interés por estas células (tabla 1), colocándolas de nuevo en el objetivo terapéutico¹.

En el campo de los autoanticuerpos se han descrito nuevas especificidades con interés clínico, se ha perfeccionado el conocimiento del factor reumatoide y se han identificado algunas peculiaridades en los mecanismos de producción de autoanticuerpos en la artritis reumatoide²⁻⁵. Otro importante avance ha sido la caracterización de un nuevo modelo animal de artritis destructiva, enteramente mediada por anticuerpos, por el grupo de Cristophe Benoist y Diane Mathis⁶. Este modelo ha permitido a estos investigadores diseccionar desde el punto de vista celular y molecular las vías por las que un autoanticuerpo no órgano-específico (antiglucosa-6-fosfato isomerasa o anti-G-6-PI) provoca una respuesta inflamatoria articular⁷⁻⁹.

La inmunología de las células B también ha avanzado en la identificación de algunas funciones B independientes de la producción de anticuerpos, como su capacidad presentadora de antígeno o su función coestimuladora de células T¹⁰. También se ha profundizado en el conocimiento de las vías de

TABLA 1. Avances recientes significativos en el conocimiento de la respuesta B en la artritis reumatoide

Identificación de nuevos autoanticuerpos (anti-PCC)
Caracterización estructural del factor reumatoide
Descripción y caracterización del modelo de artritis por anti-GPI
Descripción de la sinovial como órgano linfoide
Nuevas quimiocinas en el tráfico y desarrollo de las células B
Nuevas citocinas B: BlyS/BAFF y APRIL
Otras funciones B: presentación antigénica y coestimulación
Terapia deplecionante de células B en artritis reumatoide: anti-CD20 (rituximab)

desarrollo y migración de células B, y en la identificación de nuevos factores moleculares asociados a estos procesos como algunas quimiocinas y dos nuevas citocinas de la familia de TNF: BAFF-BlyS (*B cell activating factor belonging to the TNF family B-lymphocyte stimulator*) y APRIL (*A proliferation-inducing ligand*), que se han convertido en atractivas dianas en el tratamiento de la autoinmunidad^{11,12}.

Por último, el desarrollo clínico de la primera terapia dirigida específicamente a las células B, el anticuerpo anti-CD20 rituximab, ha confirmado indirectamente la importancia de éstas en la patogenia de la artritis reumatoide, proyectando a la clínica el interés por las células B¹³⁻¹⁷.

Autoanticuerpos en la artritis reumatoide

El factor reumatoide es el autoanticuerpo más antiguo y mejor estudiado en la historia de la autoinmunidad. Existen pruebas clínicas que apoyan su participación en la enfermedad, así como su asociación con las manifestaciones extraarticulares o con la gravedad de la enfermedad, pero su relativa inespecificidad y su escasa correlación con la actividad inflamatoria le han restado interés como factor patogénico. Desde el punto de vista biológico sabemos que es producido localmente por una alta proporción de células B en la sinovial, y que es capaz de inducir localmente la formación de inmunocomplejos y de activar el complemento, un fenómeno suficiente para producir inflamación². Uno

Correspondencia: Dr. J.L. Pablos Álvarez.
 Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación.
 Hospital 12 de Octubre.
 Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
 Correo electrónico: jlpablos@h12o.es

de los misterios sobre este factor ha sido el desconocimiento de una respuesta T asociada específica del antígeno (IgG), considerada una cooperación necesaria para generar una respuesta B de alta especificidad. Sin embargo, el reciente conocimiento estructural de la unión IgG-(Fc)/(Fab)-factor reumatoide ha revelado que esta unión se produce en una zona marginal de la Fab que deja libre la zona típica de unión de antígeno. Este hallazgo sugiere otras posibilidades de interacción entre las células B productoras de factor reumatoide y otros antígenos potencialmente T-dependientes³.

Otro grupo de autoanticuerpos descritos hace largo tiempo en la artritis reumatoide pero hasta ahora bastante enigmáticos, como los antiperinucleares, antiqueratina, o antifilagrina, se han mostrado recientemente relacionados con una modificación no específica de diferentes proteínas por deiminación del aminoácido arginina, que es así transformado en citrulina¹⁸. El perfil de acumulación local de proteínas citrulinadas, en probable relación con deiminaciones inducidas localmente durante la inflamación sinovial, asemeja esta respuesta a la del factor reumatoide, subrayando la importancia de la sinovial como órgano inmunológicamente competente¹⁹. Desde el punto de vista clínico se han realizado numerosos estudios que demuestran su potencial utilidad diagnóstica y pronóstica, también similares a las descritas para el factor reumatoide^{4,5}.

Por último, el campo de la experimentación animal ha contribuido a demostrar la capacidad única de los anticuerpos para producir una sinovitis crónica destructiva, incluso en ausencia de otros factores adyuvantes. La identificación de una respuesta anti-GPI, generada por casualidad en un cruce entre una cepa de ratones transgénicos para un determinado receptor T y otra cepa de ratones portadores de un determinado antígeno MHC de clase II, ha permitido obtener numerosas pistas sobre la generación y participación de autoanticuerpos no-órgano específicos en la artritis crónica⁶. En primer lugar, este modelo demuestra que la articulación responde de forma única ante un autoanticuerpo sistémico y no-órgano específico dirigido frente a una enzima glucolítica presente en todas las células. Estos anticuerpos transferidos pasivamente sólo causan afección en la sinovial, en forma de inmunocomplejos capaces de activar el complemento, de forma similar a lo descrito en la sinovial reumatoide humana²⁰. En este modelo, el requerimiento casi absoluto de células cebadas, de receptores Fc γ RIII, de la vía alternativa de activación de C5 y su receptor celular C5aR, de IL-1, y en menor medida de TNF- α , han sido demostrados de una manera experimentalmente impecable, utilizando ratones deficientes en cada uno de estos factores⁷⁻⁹. Las posibilidades farmacológicas actuales no permiten una disección similar de estos mecanismos en la artritis reumatoide, pero estos estudios son un importante

punto de partida para el futuro desarrollo de estrategias antiinflamatorias.

Otras funciones de las células B

Un aspecto importante de la patogenia de la artritis reumatoide es la presencia local de células T y B en una distribución finamente organizada y muy similar a la de los órganos linfoides. Las células B forman verdaderos centros germinales en la sinovial, donde proliferan y maduran su respuesta, en forma de anticuerpos de alta afinidad²¹.

Además de la síntesis de anticuerpos, las células B han mostrado funciones de células presentadoras de antígeno a las células T, con la ventaja sobre otras células presentadoras de que su receptor (inmunoglobulinas [Ig] de superficie) les confiere una alta afinidad por los antígenos presentados¹⁰. Las respuestas T requieren, además de la sinapsis inmunológica entre antígeno/complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y receptor T, la cooperación de moléculas coestimuladoras, y las células B también expresan estas moléculas y son capaces de proporcionar esta señal. Los tres sistemas más importantes coestimuladores de células T (CD40, B7 y B7RP) son expresados por las células B²².

Las hipótesis inmunológicas de la artritis reumatoide siempre se ven empañadas por la pobre identificación de los antígenos relevantes para las células T reumatoides y la controversia sobre la importancia de la inmunidad adquirida frente a la innata. De una forma muy indirecta, utilizando trasplantes de tejido reumatoide humano a ratones inmunodeficientes, se ha demostrado que la respuesta de las células T reumatoides (cuantificada como síntesis de citocinas T) es dependiente de las células B, de forma que cuando se eliminan las células B en este modelo, la activación T se apaga²³.

Otra función atribuida a los infiltrados locales de células B es su contribución inespecífica a la producción local de factores solubles proinflamatorios, como algunas quimiocinas y citocinas implicadas en la patogenia de la artritis reumatoide, pero también otras de signo contrario, como IL-10¹⁰. La contribución relativa de las células B frente a otros tipos celulares en este proceso no ha sido determinada en la sinovial reumatoide.

Circulación y desarrollo local de células B en la artritis reumatoide

La maduración y crecimiento de las células B es un proceso complejo que requiere de células nodriza o *nurse* capaces de presentar el antígeno, típicamente las células foliculares dendríticas, y de células coestimuladoras T, que generan un complejo medio de señales diferenciadoras. En la sinovial reumatoide existe un infiltrado celular B abundante, en el que se detectan células maduras productoras

ras de factor reumatoide o de otros autoanticuerpos y que, en un porcentaje significativo de muestras, está organizado en forma de centros germinales, caracterizados por la proliferación local de células B y por la maduración adaptativa de los anticuerpos a su antígeno por hipermutación^{21,24}. Esta observación convierte a la sinovial reumatoide en un verdadero órgano linfoide capaz de organizar un entramado funcional de células B, T y presentadoras de antígeno.

En la sinovial reumatoide, las células estromales y los vasos tienen algunas propiedades funcionales que los asemejan a sus equivalentes en los órganos linfoides secundarios. La capacidad de los sinoviocitos fibroblásticos de producir las mismas quimiocinas de *homing* utilizadas por los órganos linfoides para el reclutamiento de células T y B se ha asociado a la función de estos sinoviocitos como células *nurse* capaces de soportar el desarrollo de células B, una función desempeñada por las células foliculares dendríticas en los órganos linfoides^{25,26}. Entre ellas, SDF-1 (CXCL-12), BCA-1 (CXCL13) y MIP-3 α (CCL20) son sintetizadas tanto en el medio linfoide como en los sinoviocitos reumatoides, y desempeñan una importante función en el reclutamiento y desarrollo de las células B^{24,27,28}. Los vasos reumatoides también comparten fenotipo con las denominadas vénulas endoteliales altas del medio linfoide, especializadas en el reclutamiento de los linfocitos T y B circulantes mediante la expresión de determinadas moléculas de adhesión y la presentación de quimiocinas de *homing*^{28,29}.

Por último, algunas citocinas de la familia de TNF desempeñan importantes funciones en el desarrollo de las células B. En concreto, la organogénesis linfoide es un proceso dependiente de TNF- α y sobre todo de la linfotóxina α/β , factores presentes en la sinovial reumatoide e inhibidos de forma variable por las terapias anti-TNF³⁰. Otros dos factores de esta familia recientemente identificados como ligandos de receptores específicos de las células B son BAFF-BlyS y APRIL. Su función excesiva se ha asociado a autoinmunidad en animales transgénicos y parecen presentes en exceso en diversas enfermedades autoinmunes como el lupus y la artritis reumatoide³¹. Sus funciones son de muy amplio espectro, y favorecen múltiples procesos celulares relacionados con el desarrollo y la función de las células B desde sus precursores hasta las células efectoras y de memoria¹². Estos factores son una diana asequible al uso de antagonistas solubles, y uno de ellos ha sido recientemente ensayado en monos y ha mostrado efectos muy similares a la depleción de células B inducida por anti-CD20 (rituximab), por lo que se ha propuesto su desarrollo terapéutico en la artritis reumatoide, entre otras enfermedades autoinmunes con participación de células B³².

Terapia dirigida a las células B en la artritis reumatoide

Las terapias capaces de deplecionar los linfocitos B han sido utilizadas con éxito en la artritis reumatoide desde el primer ensayo de la mostaza nitrogenada por Jiménez Díaz hasta el uso actual de la ciclofosfamida o el clorambucilo en pacientes refractarios. Sin embargo, estas terapias no son completamente específicas de las células B y acarrear una elevada tasa de toxicidad, por lo que se han reservado para pacientes con manifestaciones extraarticulares graves o amiloidosis.

El acontecimiento que más interés ha despertado por el estudio de las células B en la artritis reumatoide ha sido la reciente utilización de una terapia específica deplecionante de células B. El primer paciente con artritis reumatoide tratado con anti-CD20 (rituximab) fue descrito en el año 2001, y desde entonces se han publicado varias series abiertas y, en forma preliminar, los resultados de un ensayo controlado^{13-16,33}. Estos estudios demuestran la capacidad de esta terapia de deplecionar células B por períodos prolongados tras su administración, y que esta depleción se acompaña de una mejoría de la artritis reumatoide. Aunque el lugar de esta terapia respecto a otras aún no está claramente definido, estos estudios confirman las hipótesis que proponen una función relevante para las células B en la artritis reumatoide. En uno de ellos, la respuesta a la terapia y las recidivas se correlacionan bien con la desaparición y reaparición de los autoanticuerpos factor reumatoide o antipeptidos citrulinados cíclicos (anti-PCC), respectivamente¹⁷. Sin embargo, este análisis no aclara si el factor causante de la mejoría es la depleción de autoanticuerpos o la de células B. Esta terapia preserva los precursores de las células B y las células plasmáticas que carecen de CD20, y no se ha visto acompañada de hipogammaglobulinemia o inmunosupresión importante en los pacientes con artritis reumatoide.

En conjunto, los avances resumidos en esta revisión proporcionan un amplio abanico de procesos y factores implicados en el desarrollo, maduración, reclutamiento o función de las células B reumatoides. Es esperable que en un futuro no muy lejano las terapias dirigidas hacia estos factores permitan avanzar en el conocimiento de la participación de las células B en la artritis reumatoide y a una terapia más eficaz de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Goronzy JJ, Weyand CM. B cells as a therapeutic target in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther* 2003;5:131-5.
2. Haberman AM, William J, Euler C, Shlomchik MJ. Rheumatoid factors in health and disease: structure, function, induction and regulation. *Curr Dir Autoimmun* 2003;6:169-95.

3. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today* 2000; 21:177-83.
4. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
5. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, Swinkels H, Van den Hoogen FH, Van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43: 1831-5.
6. Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D. Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science* 1999;286:1732-5.
7. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, Benoist C, Mathis D, Brenner MB. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science* 2002;297:1689-92.
8. Ji H, Pettit A, Ohmura K, Ortiz-Lopez A, Duchatelle V, De-gott C, et al. Critical roles for interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in antibody-induced arthritis. *J Exp Med* 2002;196:77-85.
9. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, Lee DM, Hofhuis FM, Boackle SA, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. *Immunity* 2002;16:157-68.
10. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5(Suppl 4):S1-S6.
11. Loetscher P, Moser B. Homing chemokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:233-6.
12. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival. *Ann Rev Immunol* 2003;21:231-64.
13. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii55-9.
14. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205-11.
15. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:883-8.
16. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002;46:2029-33.
17. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146-54.
18. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Van de Putte LB, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
19. Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2001;44:2255-62.
20. Maccioni M, Zeder-Lutz G, Huang H, Ebel C, Gerber P, Hergueux J, et al. Arthritogenic monoclonal antibodies from K/BxN mice. *J Exp Med* 2002;195:1071-7.
21. Schroder AE, Greiner A, Seyfert C, Berek C. Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:221-5.
22. Daikh DI, Wofsy D. Treatment of autoimmunity by inhibition of T cell costimulation. *Adv Exp Med Biol* 2001;490: 113-7.
23. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
24. Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Cofield RH, O'Fallon WM, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol* 2001;167:1072-80.
25. Lindhout E, Van Eijk M, Van Pel M, Lindeman J, Dinant HJ, De Groot C. Fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients have intrinsic properties of follicular dendritic cells. *J Immunol* 1999;162:5949-56.
26. Burger JA, Zvaifler NJ, Tsukada N, Firestein GS, Kipps TJ. Fibroblast-like synoviocytes support B-cell pseudoemperipolesis via a stromal cell-derived factor-1- and CD106 (VCAM-1)-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2001;107: 305-15.
27. Shi K, Hayashida K, Kaneko M, Hashimoto J, Tomita T, Lipsky PE, et al. Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients. *J Immunol* 2001;166:650-5.
28. Pablos JL, Santiago B, Galindo M, Torres C, Brehmer MT, Blanco FJ, et al. Synoviocyte-derived CXCL12 is displayed on endothelium and induces angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2003;170:2147-52.
29. Kraal G, Mebius RE. High endothelial venules: lymphocyte traffic control and controlled traffic. *Adv Immunol* 1997;65: 347-95.
30. Mebius RE. Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 2003;3:292-303.
31. Tan SM, Xu D, Roschke V, Perry JW, Arkfeld DG, Ehresmann GR, et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:982-92.
32. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003;48:3253-65.
33. Szczepanski L, Azechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Edwards JCW, Magrini F, Lehane PB, et al. Sustained efficacy at 48 weeks after single treatment course of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48: S439.