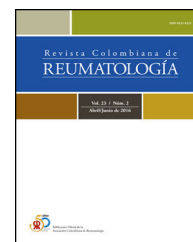




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Papel de la citocina BAFF en las enfermedades autoinmunes: rol fisiopatológico y estrategias terapéuticas

Fabio Enrique Ospina^a, Juan Felipe Betancur^b, Juan Pablo Suso^a,
Evelyn Muñoz-Buitron^a, Carlos Alberto Cañas^c y Gabriel J. Tobón^{d,*}

^a Departamento de Reumatología, Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Universidad CES, Medellín, Colombia

^c Departamento de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI, Cali, Colombia

^d Departamento de Reumatología, Laboratorio de Inmunología, Fundación Valle del Lili, Universidad ICESI, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2015

Aceptado el 3 de junio de 2016

On-line el 24 de agosto de 2016

Palabras clave:

BAFF

APRIL

BCMA

TACI

Belimumab

Enfermedades autoinmunes
sistémicas

RESUMEN

El complejo BAFF (factor activador de células B) compuesto por la citocina BAFF, APRIL y sus receptores —BAFF-R (BR3), TACI y BCMA— influyen en la supervivencia periférica, en la maduración de los linfocitos B y en el cambio de clase de las inmunoglobulinas, con múltiples implicaciones clínicas potenciales. Las funciones biológicas de BAFF y su relevancia en varios desórdenes clínicos —autoinmunes, neoplásicos, infecciosos, incluyendo las terapias BAFF dirigidas— son revisadas y discutidas en el presente artículo. Los niveles séricos de BAFF/APRIL se encuentran incrementados en las enfermedades autoinmunes en las que sus concentraciones se relacionan con los títulos de anticuerpos, actividad, progresión de la enfermedad e incluso compromiso orgánico, haciendo de su inhibición un blanco terapéutico atractivo.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Role of the cytokine BAFF in autoimmune diseases: physiopathology and therapeutic targets

ABSTRACT

The BAFF complex (B cell activator factor) composed by the BAFF cytokine, APRIL and their receptors —BAFF-R (BR3), TACI, BCMA— influences B-lymphocyte maturation, peripheral survival and immunoglobulins class isotype switching, with multiple potential clinical implications. In this review we discuss BAFF biologic functions and its relevance in several clinical disorders —autoimmune, neoplastic, infectious and BAFF therapies—. BAFF/APRIL

Keywords:

BAFF

APRIL

BCMA

TACI

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.06.003>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Belimumab
Autoimmune diseases

serum levels are increased in autoimmune diseases where their concentrations are related with disease antibodies titles, activity, progression and inclusive organic compromise, making its inhibition an important therapeutic target.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

Las citocinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (por lo general menos de 30 kDa) producidas y secretadas durante respuestas inmunes innatas y adquiridas, que actúan como un sistema de señales, que permiten interacciones complejas entre células linfoides, inflamatorias y hematopoyéticas¹. Mediante su unión a receptores específicos de la membrana presentes en las células blanco, inician una cascada de señalización intracelular que altera el patrón de expresión génica, regulando de esta manera importantes funciones biológicas, tales como el crecimiento celular, la activación, la supervivencia, la diferenciación e incluso la muerte celular^{1,2}.

La citocina *B-cell activating factor* (BAFF), o factor de activación de linfocitos B, ha sido reconocida durante los últimos años como una citocina homeostática vital para la maduración, sobrevida de los linfocitos B periféricos, y desarrollo y activación de órganos linfoides. Esta citocina ejerce importantes funciones reguladoras induciendo respuestas pleiotrópicas a través de su interacción con 3 receptores: factor de necrosis tumoral (TNF), *receptor homologue transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI), *B-cell maturation antigen* (BCMA) y *BAFF-receptor* (BAFF-R) cuya expresión está restringida a linfocitos B (LB) y T (LT)^{3,4}.

La importancia de BAFF ha sido demostrada previamente en modelos murinos, en los cuales la deficiencia de esta proteína resulta en una disminución en el número de células B periféricas y en una baja capacidad para la respuesta humoral, mientras que una sobreexpresión de BAFF ha sido vinculada con el desarrollo de fenómenos autoinmunes y neoplasias hematológicas^{4,5}. Altos niveles de BAFF han sido asociados con la presencia de autoanticuerpos, tales como anticuerpos antidoble cadena de ADN (anti-ADNdc) en el lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos anti-SSA en el síndrome de Sjögren primario (SSp) y en el factor reumatoide (FR) en la artritis reumatoide (AR)³.

A través de esta revisión narrativa, se mostrará la información existente acerca de la función de BAFF, la regulación de su expresión, sus receptores celulares, su implicación en enfermedades inmunológicas y el uso de una terapia biológica dirigida contra BAFF en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura, basados en artículos de relevancia de la citocina BAFF. Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron bases de datos como PUBMED y EMBASE. La búsqueda no tuvo límites de fecha y se introdujeron palabras

clave y términos MESH como: BAFF, Blys, APRIL, BCMA, TACI, enfermedades autoinmunes sistémicas.

Para la búsqueda de las terapias actuales se utilizaron los siguientes términos: belimumab, atacicept, tabalumab, blisibimod, rituximab, en enfermedades autoinmunes.

Como criterios de selección de la literatura encontrada se establecieron los siguientes: que fueran revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos que fueran de interés de los autores. Se incluyeron artículos en inglés, español y francés.

Después de revisar los artículos se extrajeron las ideas clave para poder exponer de manera sencilla y completa el papel de la citocina BAFF en las enfermedades autoinmunes y simplificar las alternativas de tratamiento.

Definición

El BAFF, también conocido como BlyS, TALL-1, zTNF4 y THANK, TNFSF13B, fue identificado independientemente por varios grupos de investigación en 1999, de allí sus múltiples nombres^{6,7}. Es un miembro de la superfamilia de ligandos del TNF, producido y secretado, principalmente, por células mieloides (macrófagos, monocitos, neutrófilos, células dendríticas), células T activadas, células no linfoides (astrocitos, células epiteliales de glándula salival, sinoviocitos similares a fibroblastos, células bronquiales, nasales) y células estromales (nichos locales que modulan la supervivencia y función de las células B y de las células plasmáticas en salud y enfermedad)^{8,9}. Su síntesis se produce en respuesta a múltiples estímulos, entre ellos: el interferón (IFN)- α o IFN- γ , la interleucina-10 (IL-10), los lipopolisacáridos^{10,11} y la activación de receptores Toll-like (TLR) TLR-4, TLR-9 y el CD40 ligando (CD40L)¹², producidos durante la inflamación o las infecciones crónicas. Normalmente la citocina BAFF no se expresa en células B, sin embargo, se ha detectado en procesos infecciosos y linfoproliferativos como la infección por el virus de Epstein-Barr y la leucemia linfocítica crónica¹³⁻¹⁶.

Modelos animales de BAFF

En 1999, a partir de modelos murinos, se empezó a dilucidar el potente papel regulatorio de BAFF en múltiples funciones de células B murinas (deficientes de BAFF y del BAFF-R), en los cuales se alteraba la maduración más allá del estadio transicional de tipo 1 (T1)¹⁷. Estos modelos iniciales se trasladaron posteriormente a modelos *in vitro* humanos, y se encontró que, en contraste con las células B murinas, los efectos de BAFF en la sobrevida de células B transicionales en reposo y maduras humanas, al menos *in vitro*, eran menos pronunciados que los efectos del BAFF en las células B murinas^{17,18} (tabla 1). En estas últimas, BAFF soporta además la sobrevida de células

Tabla 1 – Expresión de BAFF y receptores BAFF durante el desarrollo y diferenciación de las células B humanas y murinas

Célula B	Médula ósea	Médula ósea, sangre, bazo	Tejido linfóide				Médula ósea, bazo, amígdala, intestino Célula plasmática longeva
	Inmadura	Transicional	Virgen	Centro germinal	Zona marginal	Plasmablasto	
BAFF-R	+	+	++	++	++	√±	-
BCMA	- h/m +	-	-	+	-	++	- h/m +
TACI	-	- h/m +	-	±	+	+	-
Respuesta a BAFF							
Ratón	-	+++	++	+	+	++	++
Humano	?	-	√±	?	±	++	-

- h/m+: negativo en humanos, presente en murinos; √±: respuesta menos pronunciada.
Fuente: Modificado de Bossen y Schneider¹⁴ y de Mackay y Schneider¹⁵.

plasmáticas, mas no las de humanos o monos, lo que evidencia diferencias de especie en cuanto a la respuesta a BAFF. Con la excepción de estas pocas diferencias específicas de especie, se puede concluir que esta citocina es esencial para la supervivencia de células B humanas y murinas en diferentes estadios de desarrollo y diferenciación¹⁴⁻¹⁶.

Modelo transgénico de BAFF

Los modelos transgénicos o deficientes de BAFF, a *proliferation-inducing ligand* (APRIL) y de los diferentes receptores (BAFF-R, TACI y BCMA)¹⁵ permitieron sustanciar una serie de fenotipos murinos (tabla 2) y en resumen han mostrado que tanto BAFF como su principal receptor (BAFF-R) controlan el desarrollo y supervivencia de células B transicionales de tipo 2 (T2) y de la zona marginal. APRIL regula aspectos del cambio de clase de inmunoglobulinas (Ig) independientemente del CD-40 y promueve la supervivencia de células plasmáticas. TACI ayuda a la respuesta inmune humoral de células B innatas a antígenos repetitivos y, de alguna manera, regula la expansión de la reserva de células B. Y el BCMA contribuye al mantenimiento de las células plasmáticas y de memoria¹⁵.

Los ratones BAFF Tg presentan un modelo de enfermedad similar al lupus inducida por BAFF, pues desarrollan características fenotípicas reminiscentes de manifestaciones similares a LES y a otras condiciones autoinmunes: aumento de compartimentos de células B, células T efectoras y de órganos linfoides, títulos elevados de múltiples anticuerpos incluyendo anti-ADNdc, FR e hipergammaglobulinemia, complejos inmunes circulantes y glomerulonefritis con depósitos de Ig. Conforme envejecen, desarrollan infiltración celular linfóide de glándulas salivares con disminución del flujo salivar, de manera muy similar a lo que ocurre en el SSp¹⁸.

Otros modelos murinos de LES en los cuales se han encontrado niveles elevados de BAFF son los New-Zealand Black × New-Zealand White (NZB×NZW) F1 y los ratones MRL-*lpr/lpr*. Estos ratones susceptibles al LES han mostrado disminución de la actividad de la enfermedad en respuesta a antagonistas de la citocina BAFF¹⁹.

BAFF: del gen a la proteína BAFF en los humanos

El gen BAFF en los humanos (fig. 1) está localizado en el cromosoma 13q33.3 y está compuesto por 6 exones y 5 intrones,

correspondientes a 39 kb. El exón 1 codifica para el dominio transmembrana y las regiones flanqueantes, el exón 2 para el sitio de procesamiento de furina, y los exones 3 al 6 codifican para el dominio de homología al TNF (DHT), el cual se une a los receptores¹⁴.

El promotor BAFF de 1.020 pares de bases puede activarse por múltiples factores de transcripción, incluyendo miembros de la familia NFAT y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) (p50, p52, c-Rel y p65)²⁰. Dos factores de transcripción adicionales pertenecientes a la familia del receptor del TNF han sido descritos: CD40 y BR3^{8,9}. Estos últimos, interactúan con c-Rel de la vía del NF-κB para activar la transcripción de BAFF. Este transcripto de BAFF codificado por el gen incluye 1.204 pares de bases, con un código de lectura de 858 pares de bases^{3,21}.

Gen de BAFF en ratones

En ratones, el gen BAFF (fig. 2) se encuentra en el cromosoma 8 A1.1 y está compuesto de 7 exones y 6 intrones correspondientes a 31 kb. A diferencia del humano, codifica un exón adicional con un tramo de 30 aminoácidos localizados entre el sitio de furina y el dominio homólogo del TNF (DHT)¹⁴. Su activación depende de varios factores de transcripción. El primer factor de transcripción descrito fue p65 (de la vía NF-κB) que puede actuar en colaboración con la proteína coactivadora p300²². La expresión de BAFF puede estar inducida por Smad3 y Smad4 e inhibida por Smad7. Las proteínas Smad son homólogas tanto de la proteína de la mosca *Drosophila*, la proteína *mothers against decapentaplegic* (MAD), (donde «decapentapléjico» se refiere a una proteína de la mosca homóloga a la proteína morfogénica ósea humana) y la proteína de la especie de nemátodos *Caenorhabditis elegans* SMA (del gen «sma» de la palabra «small», cuerpo pequeño en vista de su capacidad de alterar el tamaño corporal). La proteína Smad3 se une en el promotor a 3 sitios potenciales llamados *smad binding elements*, lo cual es indispensable para la activación de BAFF en murinos²³.

La citocina BAFF como proteína

BAFF es una proteína transmembrana tipo II de 285 aminoácidos, con un dominio citoplasmático de 46 aminoácidos, caracterizado por ser rico en cisteína en su región de unión al

Tabla 2 – Fenotipo de los ratones genéticamente modificados para BAFF, APRIL y sus receptores

Modelo murino	Fenotipo
Ratón BAFF -/-	-Alteración de maduración de célula B más allá de T1 -Disminución de niveles de Ig -Disminución en respuesta inmune dependiente/independiente de célula T -Modesto incremento de la sobrevida del injerto, mejorada con dosis bajas no efectivas de ciclosporina
Ratón APRIL -/-	-Alteración de cambio de isotipo IgA -Alteración de sobrevida en médula ósea de células plasmáticas toxoide tetánico específicas-sobrevida normal en médula ósea células plasmáticas de larga vida nitrofenol-específicas -Aumento del porcentaje de células T efectoras de memoria CD44hiCD62Llow
Ratón transgénico BAFF	-Desarrollo de hiperplasia de células B a partir de estadio -Desarrollo de autoinmunidad independiente de células T pero dependiente de MyD88, involucrando la producción de autoanticuerpos, glomerulonefritis, inflamación y destrucción de glándulas salivares -Disminución en producción de saliva; células B, B1 presentes en glándula salival Expansión de los compartimentos de células T reguladores y efectores
Ratones transgénicos APRIL	-Desarrollo de neoplasia de células B, B1 -Incremento en sobrevida de células T CD4+ y CD8+ e incremento de la producción de IL-2 por las células T CD8+
Ratones BAFFR -/-	-Incremento de sobrevida de células T superantígeno reactivas ligadas a expresión aumentada de BCL-2 -Incremento en proliferación de células T -Disminución del porcentaje de células T en ganglios linfáticos periféricos
A/WySnJ ratón mutante BAFFR	-Igual a BAFF -/- -Disminución de la longevidad en centros germinales -Alteración del cambio de clase de Ig
Ratón TACI -/-	-Igual a BAFF -/- pero menos severo -Autoinmunidad se desarrolla conforme el ratón envejece -Alteración en respuestas de células T dependientes de anticuerpos -Desarrollo de hiperplasia de célula B en estadio B1 -Incremento tasa de proliferación célula B -Respuesta defectuosa de anticuerpos independiente de células T tipo II -Desarrollo de linfomas de células B -Alteración del cambio de clase a IgA -Aumento del número de células T CD4+ en las placas de Peyer -Falla en inducir la proliferación de células T citotóxicas después de transferirse a ratones deficientes de células B
BCMA -/-	Sobrevida alterada de células plasmáticas de larga vida en médula ósea

APRIL: a roliferation-inducing ligand; BAFF: B-cell activating factor; BAFF-R: BAFF receptor; BCMA: B-cell maturation antigen; BCL-2: B-cell lymphoma 2; IL-2: interleuquina-2; MYD88: myeloid differentiation primary response protein 88; T1: transitional type 1; TACI: transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor.

ligando, una región hidrofóbica transmembrana y un dominio de 218 aminoácidos que contienen 2 sitios potenciales de N-glicosilación. La secuencia del dominio extracelular de BAFF muestra gran homología con APRIL (33% aa idénticos, 48% homólogos). El BAFF puede ser secretado como un ligando soluble trimérico por procesamiento proteolítico en el sitio de consenso de furina. A pH neutro o básico, 20 trímeros de BAFF humano soluble recombinante se asocian en 60-meros con estructura similar a un virus. Esta asociación es dependiente de un asa única en la familia TNF. La importancia fisiológica del 60-mero se desconoce, pero puede ligarse a receptores y es moderadamente más activo que los trímeros en ensayos *in vitro*. En un pH ácido o cuando se fusiona a la extensión N-terminal como una etiqueta myc (técnica recombinante con el gen c-myc), el 60-mero se disocia en trímeros^{6,14}.

Isoformas de BAFF

Mientras el ARNm de longitud completa codifica la forma biológicamente activa de la proteína, existen diferentes isoformas, descritas en ambas especies, que se forman por *splicing* o empalme alternativo (fig. 3). Dentro de las isoformas de BAFF,

se encuentra el delta-BAFF (Δ BAFF) identificado en 2003²⁴, que no incluye el exón 3 en los humanos ni el 4 en ratones, donde conserva el marco de lectura, a pesar de la pérdida de 57 pares de bases. En ratones este empalme alternativo resulta en la codificación de un residuo amino en la posición 155, lo que conlleva una glicosilación sobre el nuevo sitio, resultando en un mayor peso para la isoforma de BAFF. El Δ BAFF expresado en ratones tiene una falencia del asa A-A1 que imposibilita la capacidad de unión a los receptores BAFF, TACI y BAFF-R. También tiene la capacidad de unirse por medio de enlaces disulfuro con el BAFF y formar heteromultímeros intracelulares, los cuales se unen pobremente a los receptores de BAFF, limitando la homotrimerización del BAFF y cumpliendo un papel supresor por su coasociación competitiva, al modular la liberación de BAFF²⁴. De esta manera, la expresión de la isoforma Δ BAFF tiene un efecto contrario en la sobrevida y el número de LB en la zona marginal²⁵. En humanos el transcripto se ha visto expresado en tejido linfático, astrocitos y en células mieloides^{24,25}.

También existe otra isoforma en humanos llamada Δ 4BAFF (Δ 5BAFF en murinos), la cual, a diferencia del Δ BAFF, tiene una escisión del exón 4 que se da por la formación de un nuevo

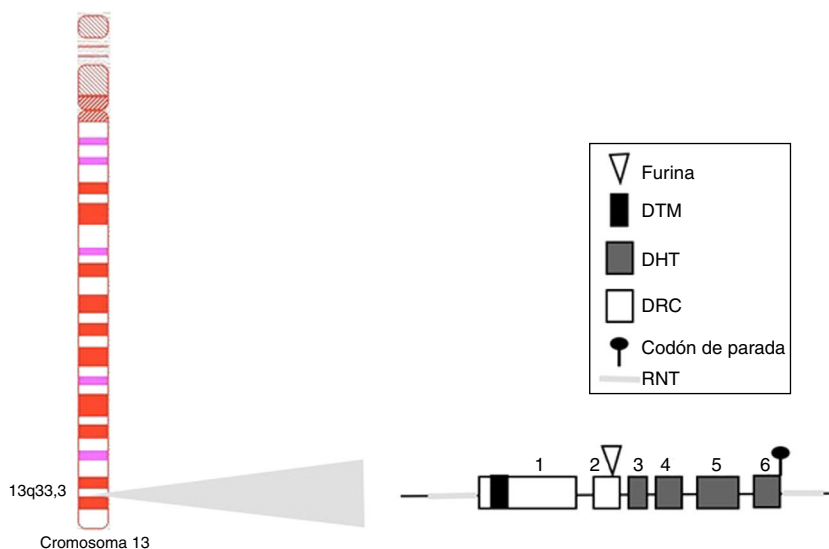


Figura 1 – Gen del BAFF humano y su localización cromosómica.

Los exones están representados en cajas; los intrones, en líneas gruesas grises.

DHT: dominio homología TNF; DRC: dominio rico en cisteína; DTM: dominio transmembrana; RNT: regiones 5' y 3' no traducidas.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

codón de parada dentro del exón 5 en el empalme, causando que no se traduzcan los exones 5 y 6, con conservación del sitio de glicosilación N124 y el sitio de clivaje de furina, lo cual hace que probablemente no formen trímeros o se una a los receptores del BAFF²⁶. Sin embargo, esta variante podría actuar como un factor de transcripción para el mismo gen en asociación con la proteína p50 en la vía NF- κ B. Esto ha sido observado en enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes de predominio de células B²⁶. La presencia de Δ BAFF es fundamental para la liberación de BAFF soluble por los monocitos estimulados por IFN- γ y la sobrevida de linfocitos B en leucemia linfocítica crónica²⁶. En consenso, tanto Δ BAFF como Δ 4BAFF juegan un papel en la regulación de la respuesta inmune, tanto en estadios fisiológicos como en algunas enfermedades, como las enfermedades autoinmunes²⁷.

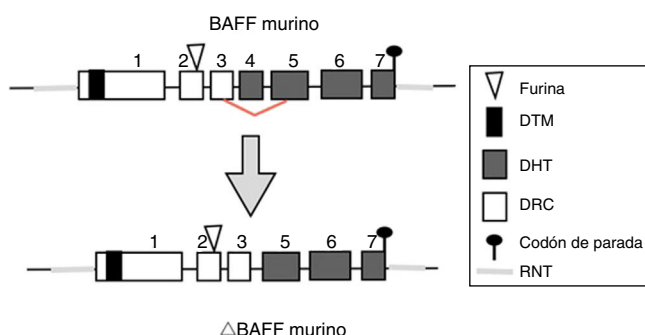


Figura 2 – Gen del BAFF murino.

Los exones están representados en cajas; los intrones, en líneas gruesas grises.

DHT: dominio homología TNF; DRC: dominio rico en cisteína; DTM: dominio transmembrana; RNT: regiones 5' y 3' no traducidas.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

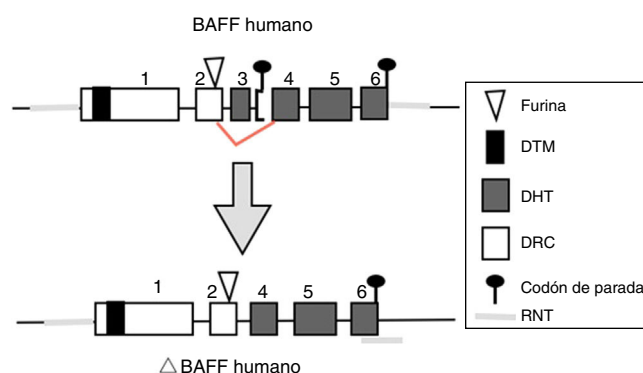


Figura 3 – Variante delta BAFF en el humano.

Los exones están representados en cajas; los intrones, en líneas gruesas grises.

DHT: dominio homología TNF; DRC: dominio rico en cisteína; DTM: dominio transmembrana; RNT: regiones 5' y 3' no traducidas.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

Otros miembros de la familia: APRIL y TWEAK

Dentro de esta familia de citocinas, existe otro miembro de la familia del TNF, el cual comparte muchas de las vías de señalización y se denomina APRIL, localizado en el cromosoma 17 p13 (fig. 4a), el cual genera 7 variantes transcritas. A diferencia de BAFF, APRIL es clivado en el aparato de Golgi por la enzima furina convertas antes de ser liberado, y solo se encuentra en su forma secretora²⁷. Al igual que BAFF, se expresa en las mismas células y comparte algunos de sus receptores: el TACI y BCMA^{28,29}. De esta forma, el BAFF-R es

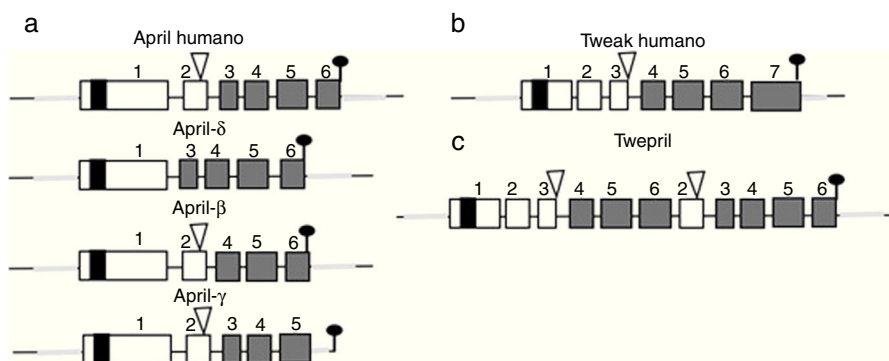


Figura 4 – Variantes de APRIL (a proliferation-inducing ligand) y TWEAK (tumor necrosis factor [TNF]-like weak inducer of apoptosis) humanos.

Los exones están representados en cajas; los intrones, en líneas gruesas grises.

DHT: dominio homología TNF; DRC: dominio rico en cisteína; DTM: dominio transmembrana; RNT: regiones 5' y 3' no traducidas.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

prácticamente exclusivo para ligar BAFF, aunque se ha descrito por algunos autores una pobre unión incluso del APRIL¹⁴.

APRIL posee además la capacidad de unirse a los glicosaminoglicanos sulfatados, como los presentes en el sindecan-1 (CD138) o a otros proteoglicanos expresados tanto en las células linfoides como no linfoides. La relevancia de esta unión es incierta, pero puede servir para acumular o multimerizar APRIL en la matriz extracelular o en la superficie de las células sindecan positivas, lo cual facilita el acceso al receptor TACI o BCMA (fig. 5)³⁰.

Al encontrarse en forma soluble y ser muy similar estructuralmente a BAFF, puede formar heterotrímeros con este de la siguiente manera: 3 APRIL o 2 APRIL + 1 BAFF, que pueden ser formas activas. Estos se forman en la membrana de la célula o en el aparato de Golgi, y son detectados más frecuentemente en enfermedades autoinmunes³¹.

Adicionalmente, se han identificado algunos polimorfismos de APRIL, 2 de los cuales se asocian a enfermedades autoinmunes como LES, localizados en la región del dominio extracelular³². APRIL, al igual que BAFF, tiene importancia también en el cáncer y otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica y la esclerosis múltiple³³. En el LES activo las concentraciones de APRIL séricas aumentan de forma paralela a los anticuerpos anti-ADNdc³⁴. En AR las células dendríticas parecen ser las principales responsables del aumento de los niveles séricos de APRIL³⁵ y en la esclerosis múltiple se ha encontrado un aumento de ARNm de APRIL en especial monocitos, LT y sangre periférica³⁶.

APRIL también posee isoformas que se forman por eventos poco comunes de empalme como el APRIL-δ (fig. 4a) en el cual se combina el exón 1 del APRIL humano con un sitio aceptor alternativo en el sitio del exón 3, generando una isoforma ligada a membrana, no clivable, sin unión a glicosaminoglicanos¹⁴. El APRIL-β se forma por omisión del exón 3. Esta isoforma es homóloga al ΔBAFF que por analogía regula la actividad de APRIL de manera negativa¹⁴. El APRIL-γ se forma por empalme de un intrón críptico en el exón 6 en el cual se da un truncamiento de 4 aminoácidos en la región

C-terminal, reemplazándose por un residuo único (esta isoforma no ha sido estudiada)¹⁴.

En ambas especies (humanos y ratones) el gen APRIL está localizado en contigüidad con el extremo 3' del TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), el cual se encuentra corriente arriba del gen APRIL en el cromosoma 17 p13 (fig. 4b)⁷.

De la proteína TWEAK se han descrito 2 transcritos proteicos funcionales: el TWEAK-ligando (TWEAK-L) y el TWEAK. El TWEAK-L se une a su receptor TWEAK (TWEAK-R o FN14) y genera funciones de proliferación, migración, sobrevivencia y muerte celular³⁷. Es una proteína transmembrana de tipo II sintetizada en el retículo endoplasmático con un sitio C-terminal extracelular con un residuo de N-glicosilación y un N-terminal intracelular asociado a la fosforilación de proteína cinasa C³⁸. Se ha encontrado expresado de manera intracelular en macrófagos, células dendríticas, natural killer, LT e incluso en células endoteliales, astrocitos y plaquetas³⁹.

Por otro lado, el TWEAK es una proteína transmembrana de 102 aminoácidos de tipo I y su actividad está mediada por la interacción con el dominio rico en cisteína del receptor FN14³⁷ al inducir trimerización del receptor, esto supone una preferencia por la vía TNF receptor associated factor (TRAF) donde TRAF2 y TRAF5 activan el NF-κB⁴⁰. En autoinmunidad, TWEAK se ha asociado a AR, y se ha encontrado en altas concentraciones en el tejido sinovial: los LB son una de las mayores fuentes de TWEAK⁴¹. En LES, la proteína TWEAK promueve la producción de mediadores inflamatorios como interferon-γ-inducible protein-10, regulated on activation, normal T expressed and secreted y monocyte chemotactic protein-1 en las células renales, aumenta el infiltrado celular y la inflamación tisular, y muestra un papel en la iniciación o exacerbación de la autoinmunidad⁴². En esclerosis múltiple hay un aumento de la expresión no solo de TWEAK, sino también de su receptor el FN14, donde la microglía lo secreta y causa una pérdida de la mielina y daño neuronal¹⁴.

Existe, además, una isoforma formada por empalme intergénico entre el exón 6 de TWEAK y el exón 2 de APRIL: el TWE-PRIL (fig. 4c), que contiene el TDH (dominio de homo-

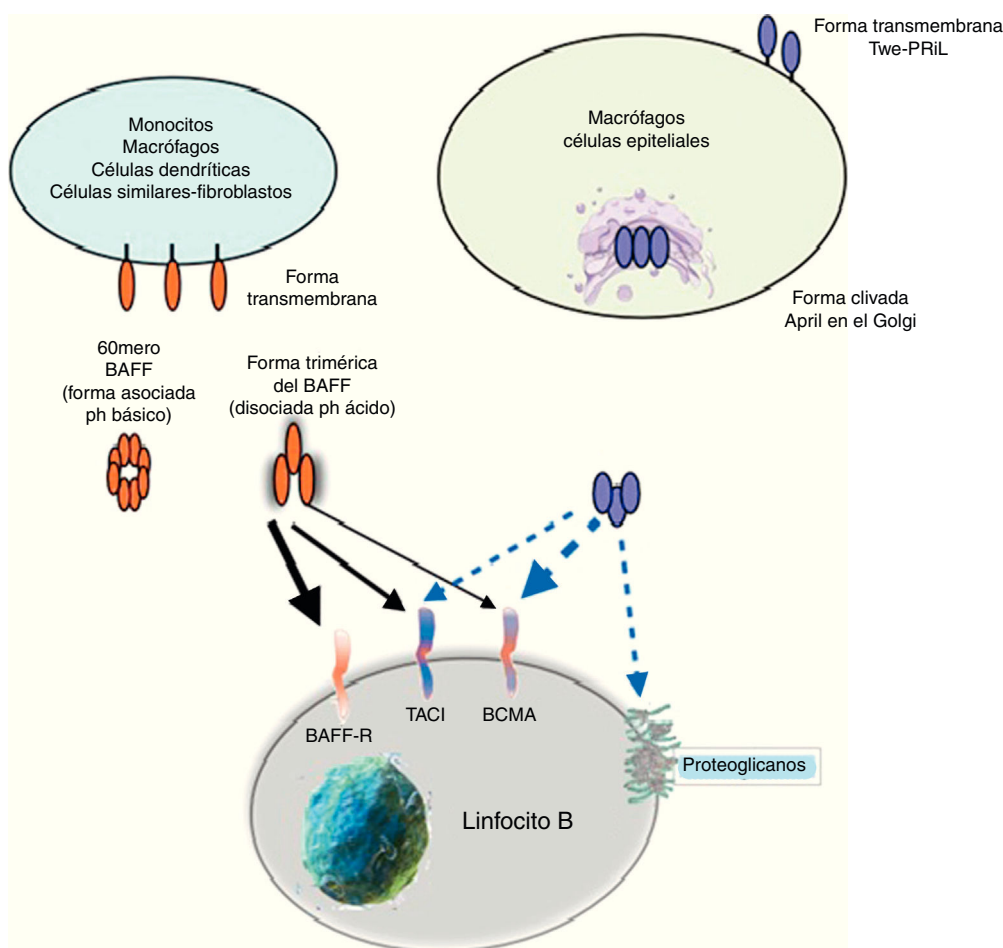


Figura 5 – Producción de BAFF/APRIL, sus formas y expresión de receptores.
En color naranja se grafican las diferentes formas de BAFF, en azul las variantes de APRIL.
Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

logía al TNF) completo de APRIL, lo que le confiere la misma especificidad de receptor que APRIL, aunque su función aún no ha sido dilucidada^{14,43}.

Receptores

El BAFF es ligando de receptores inusuales, ya que son proteínas transmembrana de tipo III que carecen de una secuencia de señal. Son 3 receptores descritos: BAFF-R, TACI y BCMA (tabla 3), cuya expresión es bastante restringida y se expresan en diferentes momentos durante el desarrollo de las células B (fig. 5)¹⁴. BCMA, TACI y BAFF-R son expresados por LB, mientras que TACI y BAFF-R son, además, expresados por LT activados. Por otra parte, BAFF-R es el único que tiene solo como ligando al BAFF mientras que BCMA y TACI se unen a APRIL¹⁴. Estos 3 receptores carecen de dominios asociados a muerte, comunes en algunas moléculas de la superfamilia de ligandos del TNF, y en lugar de esto interactúan con miembros de la familia de proteínas TRAF, lo que indica su participación en vías de supervivencia y diferenciación más que en muerte celular^{14,15}.

Muchas de las moléculas de BAFF expresadas son separadas de la superficie celular y circulan como homotrímeros

activos solubles que van a unirse con el BAFF-R. Una pequeña proporción de BAFF libre circulante se asocia en multímeros de 20 trímeros que se unen y activan a TACI, o bien puede ser activado unido a la membrana¹⁵. BCMA es un receptor de alta afinidad para APRIL, mientras que en humanos este se une a BAFF con baja afinidad¹⁵.

Diversos estudios han mostrado que solo BAFF-R juega un rol claro en la maduración celular. Esto se demostró en una cepa de ratón A/WySnJ, la cual presentaba un gen mutante natural para BAFF-R que daba como resultado un fenotipo similar a los ratones deficientes de BAFF, reflejado como una significativa reducción de los LB maduros periféricos y una pobre respuesta inmune^{44,45}. Así mismo, se ha descrito que la expresión de BAFF-R es determinante en la formación de los centros germinales²⁸.

BCMA y TACI parecen tener relación con la fase efectora de la respuesta inmune humoral, mediando la diferenciación de células plasmáticas. BCMA es, además, esencial para la supervivencia de células plasmáticas de larga vida de la médula ósea¹⁴.

BAFF-R, TACI y BCMA son expresados en el bazo, timo, linfocitos de sangre periférica y células B; BAFF-R y BCMA se

Tabla 3 – Funciones específicas de BAFF-R, TACI y BCMA en células B humanas y murinas

Receptor BAFF	Función
BAFF-R/BR3	Sobrevida de células transicionales murinas, células B maduras murinas y humanas Mantiene la longevidad de la reacción del centro germinal Cambio de clase para producir IgG, IgA e IgE en respuesta a BAFF Coestimula la proliferación y secreción de citocinas por células T humanas y murinas
TACI	Regulador negativo de células B murinas Soporta respuestas a anticuerpos de células Cambio de clase para producir IgG, IgA e IgE en respuesta a APRIL Cambio a IgA en respuesta a BAFF y APRIL
BCMA	Mantiene supervivencia de plasmablastos Aumenta la presentación antigénica por células B

APRIL: a proliferation-inducing ligand; BAFF: B-cell activating factor; BAFF-R: BAFF receptor; BCMA: B-cell maturation antigen; BR3: BAFF receptor 3; Ig: inmunoglobulina; TACI: transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor.

expresan además en los ganglios linfáticos; BAFF-R y TACI se expresan también en las células T activadas. Por otra parte, TACI es el único expresado en el intestino delgado, mientras que BCMA se puede expresar también en el hígado y en las glándulas adrenales³³.

BAFF-R, TACI y BCMA muestran patrones de expresión específicos pero superpuestos, y el análisis funcional ha revelado papeles distintos para estos 3 receptores en la mediación de las señales de BAFF y de APRIL¹⁴. Con relación a los LB, la expresión de BAFF, TACI y BCMA no es evidente hasta que dicha célula alcanza un estado de maduración transicional¹⁴. TACI es el receptor predominante en células plasmáticas de vida corta mientras que BCMA predomina en las células plasmáticas de larga vida¹⁴. Cada receptor activa su propia vía de señalización; BAFF-R es el único receptor que activa la vía alternativa del NF- κ B¹⁵.

Funciones en respuesta inmune normal

Ontogénesis del linfocito B: el rol del BAFF y sus receptores

La generación de la reserva de LB maduros involucra un desarrollo secuencial de células hematopoyéticas madre en células pro-B, que se transforman en células pre-B y luego en células inmaduras (fig. 6). Estas últimas son exportadas a la periferia donde van a una selección posterior que involucra una serie de eventos: primero entran al bazo en un estadio inmaduro T1, luego van a un estadio T2, para pasar, posteriormente, a un estadio de célula B madura o de la zona marginal; durante la diferenciación requieren un receptor de células B funcional. En adición a la señal del receptor de células B funcional, se requiere una señal de supervivencia dada por BAFF durante su diferenciación (la delección del BAFF resulta

en una pérdida de más del 90% de células maduras). En esta etapa, el receptor BAFF-R es crucial para mediar la supervivencia de las células B de la zona marginal y la regulación positiva del CD21, mientras TACI actúa como regulador negativo¹⁵. Cuando las células B maduras se encuentran con un antígeno T-dependiente se diferencian en células efectoras de alta afinidad llamadas células B de memoria y células secretoras de Ig o células plasmáticas de larga vida. Este proceso ocurre en estructuras especializadas llamadas centros germinales, localizadas en tejidos linfoides secundarios. Es en este estadio de diferenciación tardía donde la expresión del BCMA parece ser relevante en la supervivencia de estas células plasmáticas de larga vida^{14,16}.

Respuesta innata

El sistema BAFF/APRIL ligando y receptor interactúa con la inmunidad innata a través de sus receptores de señalización. Después de su internalización por el receptor Fc-gamma IIa (Fc γ RIIa) en células dendríticas plasmocitoides, los complejos inmunes constituidos por autoanticuerpos y autoantígenos que contienen ARN o ADN son capaces de unir y activar receptores intracelulares TLR-7 y TLR-9 (fig. 7), aumentar la activación de estos últimos y llevar a la secreción de IFN- α , promoviendo la inflamación. Como la expresión del BAFF/APRIL es inducida por el IFN, especialmente el IFN- α , este último induce su secreción por células del sistema de inmunidad innata como los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y células dendríticas foliculares¹⁹.

También se ha descrito una estrecha interrelación positiva entre los TLR-7 y TLR-9 y el TACI, pues ambos pueden regular al alza su expresión a través de la estimulación de ambos receptores¹⁹.

Son estos acontecimientos los que llevan a algunos autores a suponer que BAFF podría ser el vínculo entre la activación de la inmunidad innata y la modificación de la respuesta inmune adaptativa en condiciones fisiológicas, al igual que en enfermedades autoinmunes mediadas por LB¹⁹.

Activación de células T

Si bien la mayoría de los estudios se han enfocado en la función estimuladora de BAFF sobre las células B^{14,15}, se ha documentado además una función coestimuladora sobre los LT que influyen la activación, supervivencia y diferenciación de células T efectoras³⁰.

Sin embargo, el BAFF también incrementa el número de células T reguladoras, lo que indica que cualquier efecto activador del BAFF en las células T puede ser anulado por la expansión de células T reguladoras¹⁹. Esto muestra que hay mecanismos del BAFF independientes de células T, corroborado por modelos transgénicos de LES en los cuales los ratones Tg BAFF sin células T desarrollan un LES indistinguible de los que tienen células T suficientes, donde probablemente tenga papel la expresión del TACI inducida por los TLR¹⁹.

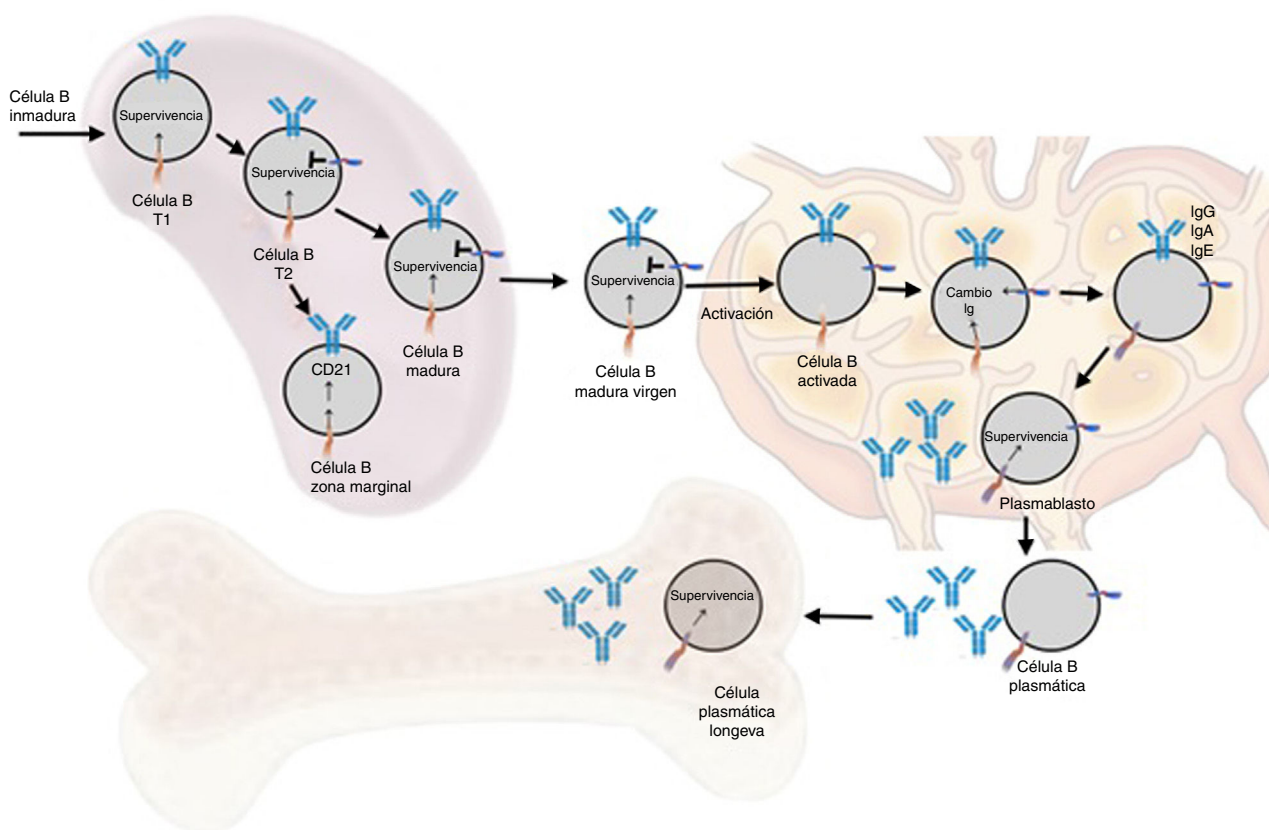


Figura 6 – Funciones de BAFF y expresión de los receptores de BAFF (BAFF-R, TACI y BCMA) de acuerdo con la maduración de los linfocitos B.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

Papel de BAFF en la autoinmunidad

Lupus eritematoso sistémico

El papel del sistema BAFF en LES se da gracias a la importancia de esta citocina en la maduración y supervivencia de los LB¹⁸. Los ratones que sobreexpresan BAFF presentan un alto número de células B y autoanticuerpos que llegan a desarrollar enfermedades autoinmunes similares al lupus¹⁸. Esto se ha comprobado gracias a estudios en ratones deficientes en BAFF, los cuales desarrollan una inmadurez de las células B e inmunodeficiencia. Adicionalmente, se han encontrado polimorfismos de nucleótido simple en las regiones promotoras, codificantes y reguladoras de la región TNFSF13B (el gen humano de BAFF)^{46,47}, pero tan solo en un estudio se ha visto una relación de susceptibilidad al LES en las posiciones 871C>T y 2701T>A²⁷.

En LES tanto los niveles séricos de BAFF como de APRIL se encuentran elevados en individuos con la enfermedad, en comparación con individuos controles sin la enfermedad, por lo cual podrían ser usados como marcadores de enfermedad activa⁴⁸. Incluso tienen correlación positiva (particularmente el BAFF) con puntajes clinimétricos de valoración de la actividad de la enfermedad como el SLEDAI. Pero se debe tener en

cuenta que los niveles de BAFF varían de acuerdo con una serie de factores, dentro de los cuales podemos incluir: la raza, los polimorfismos poblacionales, la unión a glicoproteínas (proteoglicanos) en el caso de APRIL, o la depuración renal donde la excreción renal de BAFF puede aumentarse en casos de glomerulonefritis, lo que resulta en una disminución de los niveles séricos⁴⁸⁻⁵⁰. También existe una regulación de los niveles séricos de BAFF respecto a la concentración de ARNm: se encuentra este en concentraciones elevadas, pero con niveles de BAFF disminuidos, por lo que se podría deber a un mecanismo compensador o a pérdida de BAFF en orina⁵¹. Es por esto por lo que dentro de los múltiples factores que pueden asociarse a la inducción y actividad de la enfermedad, se encuentra BAFF, que se contempla como uno de los blancos terapéuticos para la modulación de la enfermedad⁴⁸⁻⁵¹.

En la actualidad solo hay un estudio que muestra la expresión del ARNm en pacientes con nefritis lúpica y en sujetos pretrasplantados por otra causa diferente a la nefropatía lúpica, donde se encontró que los niveles del ARNm de BAFF y APRIL eran significativamente mayores en pacientes con nefropatía lúpica en los glomérulos y en sus receptores en la zona túbulo-intersticial⁵². Sin embargo, no existen reportes en la literatura de hallazgos similares o que evalúen la expresión proteica por inmunohistoquímica y su correlación con variables de severidad o actividad de la nefritis lúpica.

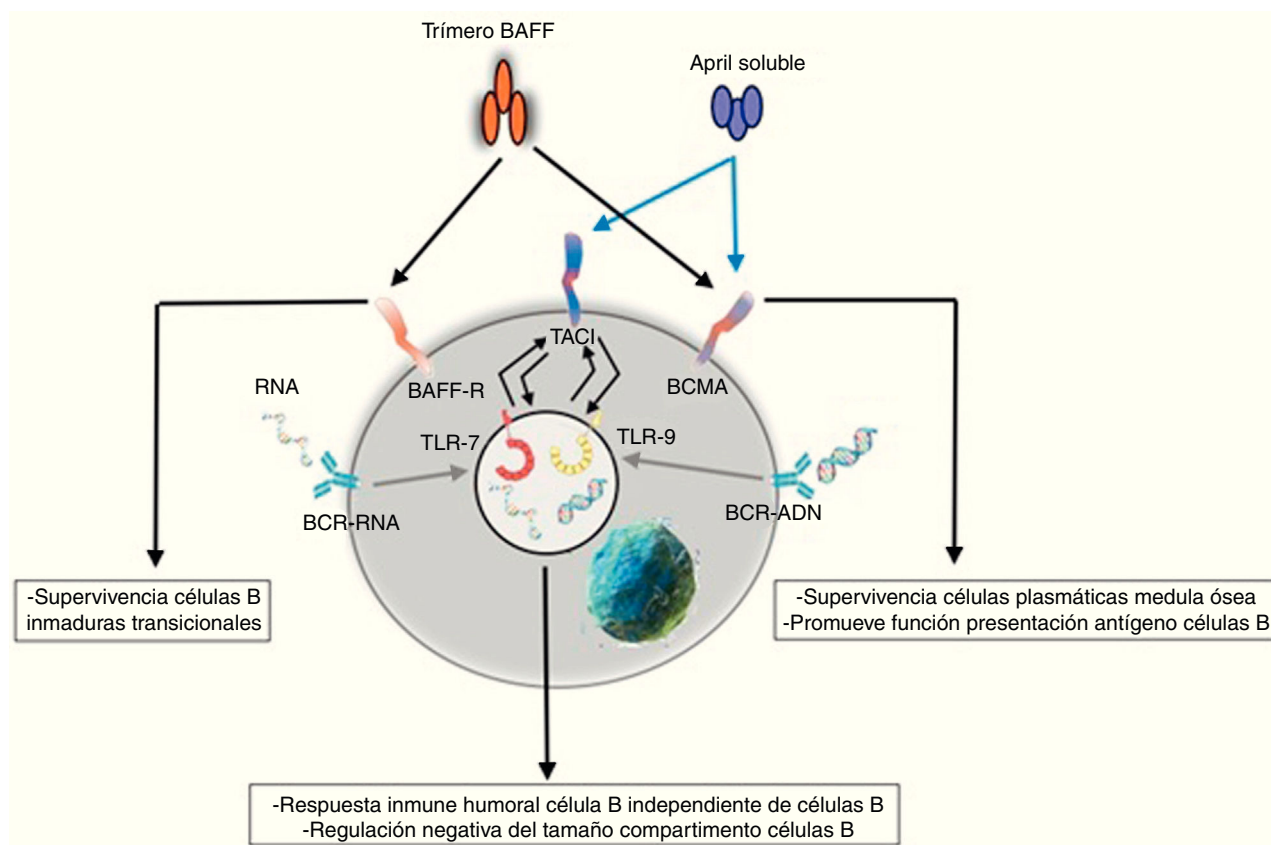


Figura 7 – Funciones de BAFF y APRIL e interacciones con receptores TLR7 y TLR9.

Fuente: Diseño y concepción Betancur et al. (2015).

La [tabla 4](#) muestra los principales estudios que expresan el efecto de BAFF en LES⁴⁸⁻⁵¹.

Síndrome de Sjögren primario

El SSp es un proceso autoinmune crónico que afecta principalmente las glándulas exocrinas y conlleva una alteración de su función. Se caracteriza por un infiltrado mononuclear de localización periductal que compromete, incluso, las unidades secretoras⁵³.

Dentro de los mecanismos responsables, se encuentra una expresión anormal de BAFF. Esta anomalía se da principalmente por la producción excesiva de IFN- α en el infiltrado celular, mediado por la apoptosis de células epiteliales, que conlleva la inducción de la expresión de citocinas como BAFF y lleva a la estimulación de LB autorreactivos. Estos hallazgos indican que las células epiteliales tienen un papel fundamental en las lesiones autoinmunes en SSp y, más específicamente, tendrían el potencial de producir localmente de manera autocrina el BAFF, lo cual produce un microambiente propicio para la interacción entre citocinas, células epiteliales, células dendríticas, LT y LB hiperactivos, que en conjunto causan anomalías de la inmunorregulación órgano-específica^{54,55}.

La formación ectópica de acúmulos linfocitarios similares a centros germinales, que se da en el 17% de los pacientes con SSp, es un proceso complejo dado por la interacción de

diferentes factores, dentro de los que se ha identificado el BAFF^{56,57}. Siendo BAFF uno de los mediadores más importantes de la neogénesis de estos centros germinales en SSp, se produce una amplificación de la señalización de LB, que promueve su proliferación local y diferenciación a células plasmáticas productoras de autoanticuerpos^{58,59}. El nivel de BAFF también se correlaciona con los títulos de anti-SSA y FR, lo que indica que BAFF tiene un papel primario o secundario en la modulación de la producción de autoanticuerpos⁵⁹.

Los ratones transgénicos para BAFF, que desarrollan LES-like y posteriormente forman infiltrados glandulares semejantes y manifestaciones clínicas similares al SSp, conforme envejecen, explican como BAFF conduce a una señalización excesiva de la supervivencia de LB autorreactivos, saltando el punto de control en el bazo⁶⁰.

Integrando en un modelo fisiopatológico de SSp, la citocina BAFF es secretada por las células epiteliales luego de la estimulación por IFN de tipo I, que a su vez está influido por infecciones de tipo viral, lo que hace suponer el rol de estas infecciones como disparador de la enfermedad. Es así como las células epiteliales no solo expresan y presentan autoantígenos, sino que concomitantemente pueden activar los LB al secretar BAFF localmente^{54,55}. Esto es de gran importancia en las aproximaciones terapéuticas de SSp, en las que uno de los principales blancos son los LB y potencialmente el antagonismo de BAFF puede emerger como una nueva alternativa interesante en esta enfermedad⁵³.

Tabla 4 – Resumen de estudios que muestran alteración de la citocina BAFF en el LES

Autor	Variantes	Hallazgos	Ref.
Petri	SLEDAI ADNdc BAFF	Correlación de los niveles de BAFF y actividad	48
Stohl	SLEDAI BAFF mARN BAFF superficie BAFF sérico	Aumento de BAFF en LES sin asociarse a actividad. Correlación de niveles BAFF/ADNdc	51
Morel	SLEDAI ADNdc BAFF/APRIL	Asociación BAFF-actividad APRIL como protector BAFF marcador	120
Zhang	BAFF ds-ADN IgA-M-G Actividad por VGS	actividad temprana Correlación de niveles BAFF/ADNdc No asociado a actividad ni a severidad	121
Collins	SLEDAI BAFF ΔBAFF ARNm IgA/IgM/IgG anti-BAFF	Débil correlación BAFF-actividad Mayor asociación de actividad con BAFF completo o ΔBAFF ARNm Relación en niveles de Ig y citocinas En AR los niveles no se aumentan al igual que el LES	122

ΔBAFF: delta BAFF; ADNdc: ADN de doble cadena; AR: artritis reumatoidea; BAFF: B-cell activating factor; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: systemic lupus erythematosus activity index; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Artritis reumatoide

La célula B juega un rol nominal en la fisiopatología de la AR, al ser la célula responsable de la producción de autoanticuerpos como el FR, anticuerpos contra el colágeno de tipo III y antipéptido citrulinado⁶¹, al igual que son esenciales en la producción de citocinas y en la estimulación de los LT⁶². El hecho de que ratones sin células B no desarrollen artritis inducida por colágeno y que la terapia anti-CD20 sea efectiva son indicadores adicionales de su importancia en el desarrollo de esta enfermedad⁶².

A pesar de variaciones individuales, diversos estudios documentan que los altos niveles de BAFF se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁶³⁻⁶⁵. Las proporciones de pacientes con niveles séricos elevados de BAFF fluctúan entre el 19 y el 40%⁶⁶. Esta heterogeneidad puede ser explicada por los inmunosupresores y las variaciones en las dosis de esteroides⁶⁶.

BAFF y APRIL tienen efectos reguladores positivos y negativos en AR, una enfermedad en la que los LB contribuyen a la formación de 3 diferentes tipos de microarquitecturas linfoides en la sinovia inflamada: centros germinales ectópicos, agregados de células T-B que carecen de reacciones de centro germinal e infiltrados difusos desorganizados⁶¹.

Fenotípicamente la sinovitis asociada con formación de centros germinales ectópicos se caracteriza por tener niveles más altos de APRIL producidos por las células dendríticas CD83+, mientras que el BAFF se encuentra en niveles similares en todos los tipos tisulares y derivado exclusivamente de los macrófagos CD68+, lo cual significa que APRIL más que BAFF se correlaciona con la variabilidad de la función tisular de las células B³⁵.

En cuanto a la expresión de los receptores, se sabe que estos son independientes del tipo de sinovitis: la expresión de BAFF-R es más abundante que la de TACI, pero no se correlaciona con la microestructura linfóide, mientras que de manera diferencial el TACI se encuentra en las células T presentes en agregados linfoides y está ausente en la sinovitis del centro germinal, y el BCMA se expresa en los infiltrados de LB y LT⁶¹.

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento de los diferentes tipos de sinovitis con TACI: Fc (atacept) logró disminuir la formación de centros germinales e inhibió la producción aumentada de IFN (mostrando el rol de APRIL y BAFF en el proceso de linfoorganogénesis asociada). Sin embargo, este efecto no se documentó en sinovitis que no presentaban formación de centros germinales y que poseían células T TACI+, donde se observó un incremento de la producción tisular de citocinas proinflamatorias e IFN-γ. Así, BAFF y APRIL podrían regular la inflamación sinovial en AR a través de la modulación de la función de células B y T con funciones pro y antiinflamatorias, estas últimas mediadas por las células T con receptores TACI³⁵.

En cuanto a la cronología de la expresión de BAFF y sus receptores en estadios iniciales de la AR (AR muy temprana y temprana) se ha establecido que la expresión del TACI, los niveles de BAFF y su expresión génica ocurren muy temprano a nivel sinovial en el inicio de la AR (desde las primeras semanas), y disminuyen de manera progresiva con el establecimiento de la enfermedad. Mientras que el BAFF-R está significativamente aumentado en estadios posteriores de AR (temprana y establecida)⁶⁷.

Esclerosis sistémica

La activación crónica de las células B es crítica no solo para la inducción de autoanticuerpos sino también para el desarrollo de esclerosis cutánea en la esclerosis sistémica⁶⁸. Aunque la patogénesis aún continúa siendo incierta, se sabe que la activación celular policlonal y las anomalías de la célula B caracterizadas por la producción de autoanticuerpos, que guardan correlación con ciertas manifestaciones específicas de la enfermedad, juegan un papel importante⁶⁸.

En la esclerosis sistémica se han documentado niveles elevados de BAFF (hasta en el 66% de los casos)⁶⁹. Esta elevación de BAFF se correlaciona con la extensión de la fibrosis cutánea medida por el puntaje de Rodnan modificado, el inicio o el empeoramiento del compromiso orgánico y con la variedad difusa, en comparación con la limitada, y disminuye de manera consecutiva con el tratamiento esteroideo^{69,70}. Estos datos muestran que BAFF se asocia con actividad de la enfermedad.

Los niveles de APRIL también se encuentran elevados en comparación con los controles, y se correlacionan con mayor

incidencia de fibrosis pulmonar, pero no con los niveles de BAFF⁷¹.

Basados en estos datos podemos establecer severidad y perfiles de pacientes basados en niveles séricos altos de BAFF (marcador de esclerosis cutánea severa) y APRIL (marcador de fibrosis pulmonar)^{70,71}.

Papel de BAFF en otras enfermedades y activación celular diferente a los linfocitos B

Neoplasias

Como regulador, BAFF también tiene un potencial en la sobrevivencia, crecimiento y migración celular, y puede contribuir al proceso de transformación neoplásica, lo que pone a BAFF/APRIL y sus receptores como un importante factor en los tumores tanto sólidos como hematológicos^{4,5}. En estos casos, la expresión de BAFF puede darse por las células tumorales (autocrina) o por células vecinas (paracrina) en el microambiente tumoral, protegiendo estas células de la muerte espontánea o inducida por agentes quimioterapéuticos. Estos hallazgos indican que el bloqueo de BAFF y sus receptores en células B malignas pudiera ser una estrategia terapéutica plausible en el área de la oncología^{4,5}.

Es de esperar y está bien establecido que los niveles de BAFF están aumentados en cánceres linfoides. Sin embargo, y de manera interesante, se ha detectado en células no linfoides de tipo epitelial.

Se han encontrado niveles séricos de BAFF aumentados, derivados de neutrófilos, en cáncer oral⁷², asociados con la migración invasiva en líneas celulares hipóxicas de cáncer de mama y con un aumento de los niveles del TNF sérico, angiogénesis y mal pronóstico en mieloma múltiple^{73,74}.

En cuanto a su valor pronóstico, tanto el BAFF como el BAFF-R podrían ser de utilidad en la leucemia linfocítica crónica combinado con el CD38, y el *zeta-chain-associated protein kinase-70*. En el linfoma folicular se correlaciona con una menor sobrevivencia libre de progresión⁷⁵.

Las diferentes isoformas del BAFF/APRIL, descritas previamente, podrían tener un papel relevante en la génesis de trastornos linfoproliferativos: $\Delta 4$ BAFF podría comportarse como un factor de transcripción que podría llevar a la producción exagerada autocrina de BAFF en la leucemia linfocítica crónica⁷⁶. En tanto que las diferentes isoformas de APRIL (β , γ , δ , ϵ) se han detectado en la leucemia linfoblástica aguda pre-B⁷⁶.

En cuanto al papel de los receptores de BAFF, también se han encontrado sobreexpresados, como el TACI en mieloma múltiple y carcinoma de tiroides, el cual se ha involucrado como marcador pronóstico para linfoma⁷⁷.

Como excepción, en el cáncer de próstata, el BAFF secretado por las células epiteliales tiene un papel protector sobre la sobrevivencia de los linfocitos periglandulares y limita la expansión tumoral⁷⁸.

Enfermedades infecciosas

Dentro de las infecciones virales se ha visto una inducción de BAFF en infecciones por hepatitis C, virus de la

inmunodeficiencia humana, virus sincitial respiratorio e influenza H1N1⁷⁹⁻⁸¹. Se ha descrito que la regulación positiva de BAFF, luego de una infección viral, es dependiente del TNF, siendo los monocitos los responsables de la liberación de BAFF como respuesta al tratamiento con IFN⁸². El éxito de la terapia con IFN para controlar estas infecciones se ha atribuido, en parte, al aumento de la señalización de BAFF⁸³.

Los diferentes tipos de virus infectan distintos blancos celulares y esto se relaciona con el nivel de secreción de BAFF, que difiere de un tipo celular a otro. Por ejemplo, los macrófagos, las células dendríticas y los neutrófilos son capaces de aumentar la producción de BAFF, mientras que las células epiteliales que hacen parte de la mucosa tienen una secreción menor, resultado de una infección, sin perder su función como células efectoras de una respuesta local⁸³. En infección por virus de Epstein Barr hay una regulación al alza de BAFF. De hecho, algunas líneas de células de LB positivas para virus de Epstein Barr producen niveles de BAFF comparables con las células mieloides⁸⁴.

La importancia de este sistema BAFF/APRIL en la defensa de infecciones por bacterias se demuestra en los pacientes con inmunodeficiencia común variable, donde se documentan mutaciones en el BAFF-R, las cuales se manifiestan frecuentemente con infecciones bacterianas a nivel de tracto respiratorio superior e inferior a repetición⁸⁵. Sin embargo, existen individuos con mutaciones del mismo receptor que son asintomáticos, lo que indica que hay otros factores ambientales o genéticos que contribuyen a este fenotipo⁸⁵. Con relación a los modelos murinos, ratones deficientes para BAFF-R presentan un déficit de inmunidad humoral a LT Ag-independientes, incluyendo bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*⁸⁶. En los neonatos, su menor capacidad de montar una respuesta protectora ante polisacáridos bacterianos podría deberse a una menor expresión de TACI, BCMA y BAFF-R en los LB, y a una disminución de la habilidad para realizar el cambio en la respuesta de anticuerpos⁸⁷.

Terapias dirigidas contra BAFF en enfermedades autoinmunes

En las secciones anteriores se ha descrito la importancia del sistema BAFF/APRIL y sus receptores en la patogénesis de la autoinmunidad. Estos hallazgos suponen que la terapia anti-BAFF/APRIL es un blanco terapéutico atractivo en estas enfermedades.

Belimumab

Es una Ig humana G1- λ que tiene como blanco el BAFF soluble, que inhibe su actividad y reduce su concentración⁸⁸. Esto conduce a la apoptosis de las células B autorreactivas, previniendo la proliferación y autorreplicación^{89,90}.

Farmacodinámicamente belimumab se une específicamente al BAFF en solución, previniendo su unión al TACI, BCMA y BAFF-R. Este medicamento no tiene efecto sobre el BAFF unido a membrana, ni sobre otros miembros de la familia del TNF ligando^{89,90}.

Su selectividad conduce a la disminución del número de los linfocitos B CD20+, células B vírgenes, células B activadas

y plasmablastos, sin disminuir el número de células plasmáticas. En contraste, aumenta el número de células B de memoria hacia el día 28, pero retornan a su conteo basal para la semana 52. Este hallazgo está relacionado con el hecho de que estas células expresan niveles mayores de TACI^{89,90}. El tratamiento con belimumab también disminuyó de manera significativa los niveles de diferentes Ig, de relevancia la IgG, y aumentó los niveles de complemento, hallazgos sugerentes de un producto biológicamente activo con un perfil de respuesta^{91,92}. El medicamento tiene una vida media de 13-17 días, con una depuración de $4 \pm 1,56$ ml/día/kg, que alcanza a los 8 meses una completa eliminación y un Vss (estado basal) $68 \pm 20,8$ ml/kg, con un perfil farmacocinético dosis dependiente⁹³.

Su eficacia en el tratamiento del LES fue documentada en 2 estudios pivotaes de fase III, doble ciego, aleatorizados, placebo controlados, multicéntricos en pacientes con LES activo (SLEDAI >6), lo cual llevó a que la FDA lo aprobara como tratamiento biológico para el LES^{94,95}.

Se han reportado datos de su seguridad y eficacia sostenida a 7 años con un seguimiento de 1.745 pacientes/año, en quienes se ha documentado disminución del nivel y la presencia de anticuerpos, además de un efecto ahorrador de esteroides^{94,95}.

En AR hasta la fecha hay publicado un estudio de fase II, multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, de dosificación en pacientes con AR moderada severa con falla a tratamientos previos de 24 semanas de duración, con una fase abierta de extensión, en el cual se demostró una tolerancia adecuada con mejoría en la escala ACR 20 (criterio de mejoría del 20% del Colegio Americano de Reumatología) a 24 semanas, especialmente en pacientes con enfermedad con actividad alta, FR positivo, vírgenes al tratamiento anti-TNF y que habían fallado previamente a metotrexato. Sin embargo, falló en demostrar mejoría significativa en las respuestas ACR50 y ACR70 sin relación dosis/respuesta^{96,97}.

En SSp la eficacia y seguridad de belimumab (n=30) a una dosis de 10 mg/kg en semanas 0, 2 y 4, con aplicación mensual posterior hasta la semana 24, se evaluó en un estudio abierto prospectivo a un año con desenlaces primarios de mejoría en síntomas secos, actividad sistémica o mejoría en biomarcadores de células B. El desenlace primario se alcanzó en el 60% de los pacientes con una mejoría estadísticamente significativa del índice de actividad de la enfermedad (ESSDAI: EULAR Sjögren syndrome disease activity index) del 8,8 al 6,3 (p=0,0015) y una mejoría particular en el dominio glandular de la enfermedad e inflamación parotídea no maligna, pero sin cambios en el flujo salivar o test de Schirmer, resultados alentadores que justifican la realización de estudios controlados posteriores⁹⁸. En un análisis de 10 pacientes de la misma cohorte, entre las semanas 10 y 52 de tratamiento se valoraron los subtipos de célula B y la expresión de BAFF y BAFF-R, y se encontró que tenían un incremento de los LB circulantes con expansión de los subtipos virgen y transicionales (similar a los de los controles sanos), niveles mayores de BAFF, pero con menor expresión de BAFF-R, disminución en los niveles de Ig, FR, anticuerpos antinucleares e incremento de la fracción C4 del complemento, lo que evidenciaba una normalización de la frecuencia, fenotipo y función de las células B⁹⁹.

Atacicept

Es una proteína de fusión quimérica recombinante conformada por la porción extracelular del receptor TACI ligado al dominio Fc de la IgG1 humana, con afinidad por BAFF y APRIL^{35,100}. Al unirse a los heterotrímeros y homotrímeros de BAFF y APRIL causa una depleción de las células B maduras, células plasmáticas y algunos anticuerpos séricos^{101,102}. Alcanza un pico sérico a las 16 h luego de la primera administración, su concentración vs. tiempo aumenta proporcionalmente a la dosis, sin tener un mayor efecto clínico, pero con un buen perfil de seguridad, con solo un aumento leve del 1,6% de las infecciones en algunos pacientes^{103,104}. En autoinmunidad, el atacicept se asocia a una reducción rápida de los niveles circulantes de Ig, en especial IgM, luego de la primera dosis y persiste con la posterior administración^{105,106}. A diferencia de belimumab, al inhibir APRIL se tiene una mayor inhibición de los niveles de Ig¹⁰⁴.

En LES se ha evaluado su seguridad en estudios fase Ib donde disminuyeron los niveles de Ig (IgA, IgM, IgG) y el número de células B de manera dosis dependiente, con hallazgos prometedores¹⁰⁶. Pero esto no pudo revalidarse en estudios posteriores de eficacia, aleatorizados fases II/III, con inicio concomitante de esteroides y micofenolato mofetilo en pacientes con nefritis lúpica activa. Dichos estudios requirieron ser suspendidos por incremento en la tasa de infecciones y disminución pronunciada de los niveles de Ig^{107,108}.

En AR, en el estudio AUGUST se evaluó la eficacia de atacicept en pacientes con falla al tratamiento con metotrexato o terapia biológica anti-TNF α . En este estudio se demostró una reducción de los niveles séricos de Ig: IgM, IgA, IgG, los 3 tipos de FR, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, LB maduros y células plasmáticas, sin cambios en los anti-CCP. No se documentaron efectos sobre las células T ni *natural killer*^{103,104}. Luego de la semana 16 las células plasmáticas aumentaron en número, sin observar nuevos cambios en las células B maduras, posiblemente por una movilización selectiva de células plasmáticas o por una transición rápida de células B maduras a células plasmáticas, que es independiente del sistema BAFF/APRIL¹⁰⁴. Los títulos de Ig y FR disminuyen al inicio, pero retornan a lo normal a las 13 semanas de suspensión del medicamento. De manera particular se observó una mayor reducción de las fracciones IgG e IgA del FR en comparación con los niveles del mismo isotipo de Ig sérica, lo cual podría ser explicado por una mayor sensibilidad de los anticuerpos a la inhibición del BAFF/APRIL¹⁰³.

A pesar de estos hallazgos, no se ha visto una mejor respuesta del ACR20-C-reactive protein (ACR20-CRP) en las primeras 26 semanas, en comparación con placebo, ya que atacicept no modula la respuesta humoral en el sitio de la inflamación lo suficiente para alcanzar un beneficio clínico^{103,104}.

En AR, atacicept no alcanzó ningún desenlace de eficacia primario en este ni en otros estudios de fase II, a pesar del perfil aceptable de seguridad y actividad biológica significativa. Esto fue, probablemente, por la incapacidad de alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido sinovial en comparación con los niveles séricos, que requiere, además, una supresión local necesaria para un efecto clínico^{66,103,105,104,109,110}. Más

estudios en las diferentes enfermedades están en curso para demostrar su efecto.

Tabalumab

Es un anticuerpo anti-BAFF monoclonal humano tipo IgG4 que neutraliza el BAFF activo tanto en su forma soluble como unida a membrana. Tiene una farmacocinética no lineal, con una vida media de ~25 días^{109,110}. Causa un aumento inicial de las células B totales y maduras, con una disminución progresiva de estas a partir de la semana 16, al disminuir la concentración sérica de tabalumab, que se mantiene hasta la semana 24 en promedio¹¹¹. Esta es más selectiva para los LB vírgenes en aproximadamente el 60%, con una preservación relativa de los LB maduros. También disminuye la IgM significativamente en comparación con IgG e IgA, sin cambios significativos en la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular¹¹⁰.

Actualmente, se encuentran en curso estudios clínicos para AR, LES, mieloma múltiple y enfermedad renal crónica terminal^{112,113}.

En AR no alcanzó el desenlace primario a la semana 16, se observó una respuesta clínica a la semana 9, asociada a un pico del medicamento, al disminuir el *disease activity score* 28-C-reactive protein (DAS28-CRP)¹¹¹, con posterior disminución en su eficacia y en la concentración sérica, sin tener una relación dosis respuesta. La efectividad en comparación con placebo varía, de ser igual o levemente mejor, en quienes habían tenido previamente falla a DMARD o anti-TNF, respectivamente, luego de la semana 16^{110,111}.

Blisibimod

Es una proteína de fusión polipeptídica producida utilizando *E. coli* que tiene como blanco el BAFF soluble y de membrana. Está compuesta de un dominio de unión novedoso ligado al extremo N-terminal de la fracción constante de la Ig humana¹¹⁴. La eficacia de blisibimod se evaluó en pacientes con LES activo (SLEDAI mayor de 6), en el estudio clínico, aleatorizado, doble ciego de fase Ib, denominado PEARL-SC study (n = 547), con desenlace primario medido a las 24 semanas de una mejoría en el *systemic lupus response index*-5 mayor de 5. Si bien el desenlace primario no mejoró significativamente respecto al placebo en el grupo total, los pacientes con la dosis más alta alcanzaron respuestas mayores en comparación con placebo, con una significación estadística a la semana 20 (p = 0,02); se observó además disminución significativa en la proteinuria (p > 0,01), en anti-ADN y mejoría en el complemento. Se espera la realización de estudios en fase III¹¹⁵.

Efectos de la depleción anti-CD 20 en niveles de BAFF

Rituximab

Es un anticuerpo quimérico monoclonal, que incorpora la cadena pesada de la IgG1κ humana y las regiones variables de la Ig murina, dirigida contra el CD20 humano¹¹⁶. El CD20 es expresado desde las células pre-B hasta las células de

memoria, pero no en las células plasmáticas maduras. Se encuentra aprobado para el tratamiento del linfoma de células B¹¹⁷. En AR tiene aprobación para su uso en pacientes que experimentan falla a terapia biológica con anti-TNF¹¹⁷. En LES la evidencia de su eficacia es anecdótica, particularmente en pacientes refractarios al tratamiento¹¹⁷. El rituximab ha sido evaluado en estudios clínicos en LES con resultados desalentadores en fase II (conocido como EXPLORER) y fase III (conocido como LUNAR) donde no se alcanzaron los desenlaces primarios, que podrían atribuirse en parte a fallas metodológicas de estos: la medida de actividad de la enfermedad difirió de la utilizada en los estudios de belimumab, la presencia de poblaciones heterogéneas de pacientes, y el reclutamiento y la inmunoterapia concomitante que pudo enmascarar su efecto¹¹⁷.

En la mayoría de los pacientes tratados con rituximab la cinética poblacional de LB muestra 2 fases:

La primera, donde se observa una depleción completa de LB, principalmente células de memoria a títulos bajos (disminución de LB de memoria autoantígeno-específicas, proinflamatorias: productoras de linfotóxina y TNF) asociado a un aumento progresivo del número de células B vírgenes y transicionales, secundario al aumento reactivo de los niveles del BAFF en respuesta a la disminución del número de receptores para este en las células B, y al retardo en la regulación del ARNm del BAFF^{118,119}. Es en la disminución de las células vírgenes transicionales, activadas y plasmáticas de vida corta, en lo que el belimumab basa su eficacia clínica³³. Esta primera fase tiene una duración variable determinada por los niveles de BAFF y la reconstitución del número de células B, que puede estar entre 6 y 12 meses³³.

La segunda fase o de reconstitución: se caracteriza por la reaparición de células B de memoria, que traducido a la clínica puede ser indicativo de recaída y de retratamiento de pacientes con LES³³.

Por lo tanto, se plantea que una depleción de células plasmáticas de larga vida (rituximab) combinada con una terapia que resulte en la pérdida de células B autoinmunes emergentes (belimumab) podría evitar la repoblación de células de larga vida del compartimento de células B con células plasmáticas autoinmunes, lo que nos lleva a pensar que la terapia combinada tendría mecanismos de acción complementarios, pero en teoría podrían ser mutuamente excluyentes por el aumento del riesgo de infección en un paciente con depleción completa de células B³³. Esta hipótesis debe ser evaluada en estudios clínicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.
2. Zhang Y, Li J, Zhang Y-M, Zhang X-M, Tao J. Effect of TACI signaling on humoral immunity and autoimmune diseases. *J Immunol Res*. 2015;2015:247426.

3. Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015;76(2):537-44.
4. Naradikian MS, Perate AR, Cancro MP. BAFF receptors and ligands create independent homeostatic niches for B cell subsets. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:126-9.
5. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-73.
6. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999;189(11):1747-56.
7. Hu S, Tamada K, Ni J, Vincenz C, Chen L. Characterization of TNFRSF19, a novel member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Genomics*. 1999;62(1):103-7.
8. Lin-Lee YC, Pham LV, Tamayo AT, Fu L, Zhou HJ, Yoshimura LC, et al. Nuclear localization in the biology of the CD40 receptor in normal and neoplastic human B lymphocytes. *J Biol Chem*. 2006;281(27):18878-87.
9. Fu L, Lin-Lee Y-C, Pham LV, Tamayo AT, Yoshimura LC, Ford RJ. BAFF-R promotes cell proliferation and survival through interaction with IKKbeta and NF-kappaB/c-Rel in the nucleus of normal and neoplastic B-lymphoid cells. *Blood*. 2009;113(19):4627-36.
10. Hayashi EA, Granato A, Paiva LS, Bertho AL, Bellio M, Nobrega A. TLR4 promotes B cell maturation: Independence and cooperation with B lymphocyte-activating factor. *J Immunol*. 2010;184(9):4662-72.
11. Zhou L, Zhong R, Hao W, Wang H, Fan X, Zhang L, et al. Interleukin-10 and interferon-gamma up-regulate the expression of B-cell activating factor in cultured human promyelocytic leukemia cells. *Exp Mol Pathol*. 2009;87(1):54-8.
12. Ferrer G, Bosch R, Hodgson K, Tejero R, Roue G, Colomer D, et al. B cell activation through CD40 and IL4R ligation modulates the response of chronic lymphocytic leukaemia cells to BAFF and APRIL. *Br J Haematol*. 2014;164(4):570-8.
13. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): A narrative review. *Scand J Immunol*. 2011;73(1):1-7.
14. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: Structure, function and signaling. *Semin Immunol*. 2006;18(5):263-75.
15. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(7):491-502.
16. Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, Good KL. BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol*. 2006;18(5):305-17.
17. Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med*. 2000;192(10):1453-66.
18. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999;190(11):1697-710.
19. Vincent FB, Morand EF, Mackay F. BAFF and innate immunity: New therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol*. 2012;90(3):293-303.
20. Fu L, Lin-Lee Y-C, Pham LV, Tamayo A, Yoshimura L, Ford RJ. Constitutive NF-kappaB and NFAT activation leads to stimulation of the BlyS survival pathway in aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2006;107(11):4540-8.
21. Zhou H-J, Pham LV, Tamayo AT, Lin-Lee Y-C, Fu L, Yoshimura LC, et al. Nuclear CD40 interacts with c-Rel and enhances proliferation in aggressive B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(6):2121-7.
22. Moon E-Y, Park H. B cell activating factor (BAFF) gene promoter activity depends upon co-activator, p300. *Immunobiology*. 2007;212(8):637-45.
23. Kim H-A, Jeon S-H, Seo G-Y, Park J-B, Kim P-H. TGF-beta1 and IFN-gamma stimulate mouse macrophages to express BAFF via different signaling pathways. *J Leukoc Biol*. 2008;83(6):1431-9.
24. Gavin AL, Ait-Azzouzene D, Ware CF, Nemazee D. DeltaBAFF, an alternate splice isoform that regulates receptor binding and biopresentation of the B cell survival cytokine, BAFF. *J Biol Chem*. 2003;278(40):38220-8.
25. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu CM, et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med*. 2005;201(2):195-200.
26. Lahiri A, Pochard P, le Pottier L, Tobón GJ, Bendaoud B, Youinou P, et al. The complexity of the BAFF TNF-family members: Implications for autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;39(3):189-98.
27. López-Fraga M, Fernández R, Albar JP, Hahne M. Biologically active APRIL is secreted following intracellular processing in the Golgi apparatus by furin convertase. *EMBO Rep*. 2001;2(10):945-51.
28. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(3):282-9.
29. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF AND APRIL: A tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:231-64.
30. Mackay F, Leung H. The role of the BAFF/APRIL system on T cell function. *Semin Immunol*. 2006;18(5):284-9.
31. Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, Hong JS, Smith R, Albert V, et al. BlyS and APRIL form biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *J Immunol*. 2002;169(8):4314-21.
32. Koyama T, Tsukamoto H, Masumoto K, Himeji D, Hayashi K, Harada M, et al. A novel polymorphism of the human APRIL gene is associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(8):980-5.
33. Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgitt WA, Fairfax KA, Mackay F. The BAFF/APRIL system: Emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(3):203-15.
34. Molica S, Digiesi G, Battaglia C, Cutrona G, Antenucci A, Molica M, et al. Baff serum level predicts time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):314-20.
35. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BlyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2005;115(11):3083-92.
36. Thangarajh M, Masterman T, Rot U, Duvefelt K, Brynedal B, Karrenbauer VD, et al. Increased levels of APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) mRNA in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005;167(1-2):210-4.
37. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity*. 2001;15(5):837-46.
38. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: Discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(5):411-25.
39. Meyer T, Amaya M, Desai H, Robles-Carrillo L, Hatfield M, Francis JL, et al. Human platelets contain and release TWEAK. *Platelets*. 2010;21(7):571-4.
40. Han S, Yoon K, Lee K, Kim K, Jang H, Lee NK, et al. TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor superfamily member, activates NF-kappa B through TNF receptor-associated factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305(4):789-96.

41. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R51.
42. Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, Jakubowski A, Jarchum I, Banas B, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokine*. 2009;46(1):24-35.
43. Kolfchoten GM, Pradet-Balade B, Hahne M, Medema JP. TWE-PRIL; a fusion protein of TWEAK and APRIL. *Biochem Pharmacol*. 2003;66(8):1427-32.
44. Thompson JS, Bixler SA, Qian F, Vora K, Scott ML, Cachero TG, et al. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science*. 2001;293(5537):2108-11.
45. Yan M, Brady JR, Chan B, Lee WP, Hsu B, Harless S, et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol*. 2001;11(19):1547-52.
46. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2002;3(7):424-9.
47. Eilertsen GØ, van Ghelue M, Strand H, Nossent JC. Increased levels of BAFF in patients with systemic lupus erythematosus are associated with acute-phase reactants, independent of BAFF genetics: A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2197-205.
48. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2453-9.
49. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Merrill JT, Roberts VC, Dedeke AB, et al. B lymphocyte stimulator levels in systemic lupus erythematosus: Higher circulating levels in African American patients and increased production after influenza vaccination in patients with low baseline levels. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3931-41.
50. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1313-9.
51. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3475-86.
52. Neusser M, Lindenmeyer M. Intrarenal production of B-cell survival factors in human lupus nephritis. *Mod Pathol*. 2010;24(1):98-107.
53. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Current aspects of pathogenesis in Sjögren's syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(6):325-34.
54. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg EJ, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R51.
55. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg J-E, Sellam J, Lepajolec C, Mariette X. B-cell-activating factor expressions in salivary epithelial cells after dsRNA virus infection depends on RNA-activated protein kinase activation. *Eur J Immunol*. 2009;39(5):1271-9.
56. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmström P, Wahren-Herlenius M, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3187-201.
57. Szodoray P, Alex P, Jonsson MV, Knowlton N, Dozmorov I, Nakken B, et al. Distinct profiles of Sjögren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF. *Clin Immunol*. 2005;117(2):168-76.
58. Sutherland AP, Mackay F, Mackay CR. Targeting BAFF. Immunomodulation for autoimmune diseases and lymphomas. *Pharmacol Ther*. 2006;112(3):774-86.
59. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):168-71.
60. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLYS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(1):59-68.
61. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: From pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678.
62. Bosello S, Pers J-O, Rochas C, Devauchelle V, de Santis M, Daridon C, et al. BAFF and rheumatic autoimmune disorders: Implications for disease management and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):1-8.
63. Pyrpassopoulou A, Balaska E, Triantafyllou A, Anyfanti P, Aslanidis S, Douma S. B-cell activating factor levels in rheumatoid arthritis patients in response to treatment with biologics. *J Interferon Cytokine Res*. 2012;32(7):338-40.
64. Rochas C, Hillion S, Saraux A, Mageed RA, Youinou P, Jamin C, et al. Transmembrane BAFF from rheumatoid synoviocytes requires interleukin-6 to induce the expression of recombination-activating gene in B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1261-71.
65. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:34-9.
66. 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(4):982-92.
67. Moura RA, Canhão H, Pereira J, Rodrigues AM, Navalho M, Mourão AF, et al. BAFF and TACI Gene expression are increased in patients with untreated very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1293-302.
68. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefevre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2016, pii: S0248-8663(16)00084-9.
69. Fawzy SM, Gheita TA, El-Nabarawy E, El-Demellawy HH, Shaker OG. Serum BAFF level and its correlations with various disease parameters in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Egypt Rheumatol*. 2011;33(1):45-51.
70. Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, Kodera M, Takehara K, Sato S. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: Enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):192-201.
71. Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, Tanaka C, Kumada S, Ogawa F, et al. Elevated serum APRIL levels in patients with systemic sclerosis: Distinct profiles of systemic sclerosis categorized by APRIL and BAFF. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2056-62.
72. Jablonska E, Ślodziński B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Garley M, Dziemiński D, Kretowski A, et al. Overexpression of B cell-activating factor (BAFF) in neutrophils of oral cavity cancer patients: Preliminary study. *Neoplasma*. 2011;58(3):211-6.

73. Zhu J, Sun L, Lin S, Zhao R, Zhou L, Fang D, et al. BlyS is up-regulated by hypoxia and promotes migration of human breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;31:31.
74. Fragioudaki M, Tsiarakis G, Pappa CA, Aristeidou I, Tsioutis C, Alegakis A, et al. Serum BAFF levels are related to angiogenesis and prognosis in patients with multiple myeloma. *Leuk Res.* 2012;36(8):1004-8.
75. Li YJ, Jiang WQ, Rao HL, Huang JJ, Xia Y, Huang HQ, et al. Expression of BAFF and BAFF-R in follicular lymphoma: Correlation with clinicopathologic characteristics and survival outcomes. *PLoS One.* 2012;7(12):e50936.
76. Le Pottier L, Tobón GJ, Youinou P, Pers J-O. B cell activating factor of the TNF family: Delta4BAFF, an alternate-splice isoform that acts as a transcription factor and exaggerates its production in autoimmunity and cancer. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 2. A14-A14.
77. Moreaux J, Veyrune JL, de Vos J, Klein B. APRIL is overexpressed in cancer: Link with tumor progression. *BMC Cancer.* 2009;9:83.
78. Di Carlo E, D'Antuono T, Pompa P, Giuliani R, Rosini S, Stuppia L, et al. The lack of epithelial interleukin-7 and BAFF/BlyS gene expression in prostate cancer as a possible mechanism of tumor escape from immunosurveillance. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):2979-87.
79. Rodriguez B, Valdez H, Freimuth W, Butler T, Asaad R, Lederman MM. Plasma levels of B-lymphocyte stimulator increase with HIV disease progression. *AIDS.* 2003;17(13):1983-5.
80. Toubi E, Gordon S, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Shoenfeld Y, et al. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: Association with autoimmunity. *J Autoimmun.* 2006;27(2):134-9.
81. McNamara PS, Fonceca AM, Howarth D, Correia JB, Slupsky JR, Trinick RE, et al. Respiratory syncytial virus infection of airway epithelial cells, in vivo and in vitro, supports pulmonary antibody responses by inducing expression of the B cell differentiation factor BAFF. *Thorax.* 2013;68(1):76-81.
82. Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, Moore PA, Olsen HS, Migone TS, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood.* 2001;97(1):198-204.
83. Ittah M, Miceli-Richard C, Lebon P, Pallier C, Lepajolec C, Mariette X. Induction of B cell-activating factor by viral infection is a general phenomenon, but the types of viruses and mechanisms depend on cell type. *J Innate Immun.* 2011;3(2):200-7.
84. He B, Raab-Traub N, Casali P, Cerutti A. EBV-encoded latent membrane protein 1 cooperates with BAFF/BlyS and APRIL to induce T cell-independent Ig heavy chain class switching. *J Immunol.* 2003;171(10):5215-24.
85. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005;37(8):829-34.
86. Von Bülow GU, van Deursen JM, Bram RJ. Regulation of the T-independent humoral response by TACI. *Immunity.* 2001;14(5):573-82.
87. Kaur K, Chowdhury S, Greenspan NS, Schreiber JR. Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates. *Blood.* 2007;110(8):2948-54.
88. 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(11):3253-65.
89. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BlyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1066-73.
90. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1159-67.
91. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-78.
92. Petri M, Furie R, Merrill J, Wallace DJ, Ginzler EM, Stohl W. Four-year experience of belimumab, a BlyS-specific inhibitor, in systemic lupus erythematosus (SLE) patients [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:2069.
93. Belimumab: Anti-BlyS human monoclonal antibody, anti-BlyS monoclonal antibody, BmAb, human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator. *Drugs R D.* 2008;9(3):197-202.
94. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.
95. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
96. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, Valente RL. Belimumab (BmAb), a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BlyS), combined with standard of care therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogeneous subject population. *Arthritis Rheum.* 2005;52:S710-1.
97. Bossaller L, Rothe A. Monoclonal antibody treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(9):1257-72.
98. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: Results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):526-31.
99. Pontarini E, Fabris M, Quartuccio L, Cappeletti M, Calcaterra F, Roberto A, et al. Treatment with belimumab restores B cell subsets and their expression of B cell activating factor receptor in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1429-34.
100. Masters SA, Yan M, Pitti RM, Haas PE, Dixit VM, Ashkenazi A. Interaction of the TNF homologues BlyS and APRIL with the TNF receptor homologues BCMA and TACI. *Curr Biol.* 2000;10(13):785-8.
101. Bracewell C, Isaacs JD, Emery P, Ng WF. Atacicept, a novel B cell-targeting biological therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(7):909-19.
102. Gross JA, Dillon SR, Mudri S, Johnston J, Littau A, Roque R, et al. TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease: Impaired B cell maturation in mice lacking BlyS. *Immunity.* 2001;15(2):289-302.
103. Genovese MC, Kinnman N, de la Bourdonnaye G, Pena Rossi C, Tak PP. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: Results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1793-803.
104. Van Vollenhoven RF, Kinnman N, Vincent E, Wax S, Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase II,

- randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1782-92.
105. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):61-72.
 106. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, Weisman M, Kavanaugh A, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4142-50.
 107. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, Yakusevich V, Ershova O, Lomareva N, et al. An exploratory dose escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(6):547-55.
 108. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: Results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R33.
 109. Kikly K, Manetta JSH. Characterization of LY2127399, a neutralizing antibody for BAFF. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:693.
 110. Genovese MC, Silverman GJ, Emery P, Gupta RC, Gill A, Veenhuizen M, et al. Efficacy and Safety of Tabalumab, an Anti-B-Cell-Activating Factor Monoclonal Antibody, in a Heterogeneous Rheumatoid Arthritis Population: Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial (FLEX-O). *J Clin Rheumatol.* 2015;21:231-8.
 111. Genovese MC, Fleischmann RM, Greenwald M, Satterwhite J, Veenhuizen M, Xie L, et al. Tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1461-8.
 112. Schiff M, Combe B, Dorner T, Kremer JM, Huizinga TW, Veenhuizen M, et al. Efficacy and safety of tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *RMD open.* 2015;1(1):e000037.
 113. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):323-31.
 114. Hsu H, Khare SD, Lee F, Miner K, Hu Y-L, Stolina M, et al. A novel modality of BAFF-specific inhibitor AMG623 peptibody reduces B-cell number and improves outcomes in murine models of autoimmune disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):197-201.
 115. Furie RA, Leon G, Thomas M, Petri MA, Chu AD, Hislop C, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis.* 2014;74(9):1667-75.
 116. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435-45.
 117. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
 118. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, Washel WS, Bhuiya NS, Cutler CS, et al. Recovery of B-cell homeostasis after rituximab in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2011;117(7):2275-83.
 119. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg J-E, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: Insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):700-3.
 120. Morel J, Roubille C, Planelles L, Rocha C, Fernandez L, Lukas C, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLyS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:997-1002.
 121. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcón GS, Fessler BJ, et al. Cutting edge: A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001;166(1):6-10.
 122. Collins CE, Gavin AL, Migone T-S, Hilbert DM, Nemazee D, Stohl W. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: Disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R6.