

LAVORO ORIGINALE

Pathway BAFF/APRIL nella sindrome di Sjögren e nel lupus eritematoso sistemico: relazione con infiammazione cronica e attività di malattia*

BAFF/APRIL pathway in Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus: relationship with chronic inflammation and disease activity

M. Vadacca, D. Margiotta, D. Sambataro, F. Buzzulini, M. Lo Vullo, A. Rigon, A. Afeltra

U.O.C. Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

SUMMARY

Objectives: BAFF and APRIL belong to the tumor necrosis factor (TNF) superfamily and are crucial for the survival, maturation, and differentiation of B cells. Aim of the study is to evaluate BAFF and APRIL in patients affected by Sjögren syndrome (SS) and systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: Sixty patients, (40 SLE, 20 SS) and 20 healthy subjects were enrolled in this study. All subjects were evaluated for laboratory data (ESR, CRP, immunoglobulin G, A and M, complement fragments C3 and C4, LDH, beta2microglobulin, serum levels of rheumatoid factor), autoantibodies (ANA; ENA-SSA, -SSB, -Sm) and lymphocytes subpopulations. For patients, disease activity and damage indexes were assessed with the use of SLEDAI and SLICC and SSDAI and SSDDI for SLE and SS, respectively. BAFF and APRIL were determined by commercial sandwich ELISA kit (R&D Systems, Bender MedSystem). Statistical analysis has been performed with software Prism (Graphpad Instat, version 5.00).

Results: APRIL levels were higher among SLE and SS patients compared to controls ($p < 0.0001$, and $p < 0.0001$, respectively). BAFF levels in SLE were significantly higher than in SS ($p < 0.0001$). We found higher BAFF levels in SLE and SS compared to controls ($p < 0.0001$). Among SLE patients APRIL correlated with SLEDAI ($r 0.3$, $p 0.04$), SLICC ($r 0.5$, $p 0.001$), ESR ($r 0.3$, $p 0.005$) and CRP ($r 0.4$, $p 0.02$). Among SS patients APRIL correlated with SSDAI ($r 0.4$, $p 0.02$), SSDDI ($r 0.4$, $p 0.01$), IgG ($r 0.5$, $p 0.01$), ESR ($r 0.6$, $p 0.01$), CRP ($r 0.6$, $p 0.02$) and CD19 B lymphocytes absolute count ($r 0.4$, $p 0.04$); BAFF correlated with SSDDI ($r 0.7$, $p 0.004$) and CD19 B lymphocytes absolute count ($r 0.5$, $p 0.04$).

Conclusions: In this study we showed a correlation between disease activity, damage indexes and BAFF/APRIL levels in SLE and SS patients suggesting a role in the strong activation of the immune system in patients with active disease.

Reumatismo, 2010; 62(4):259-265

INTRODUZIONE

Il B-cell activating factor (BAFF o BLYS) e il proliferation-inducing ligand (APRIL) sono elementi della superfamiglia del TNF-alfa, implicati a vari livelli nella produzione, maturazione e funzione dei linfociti B (1). BAFF è prodotto dai granulociti, lin-

fociti T e B, cellule della serie monocito-macrofagica, cellule epiteliali, cellule stromali, osteoclasti, sinoviociti. La produzione di APRIL è stata descritta da parte di macrofagi, cellule dendritiche, granulociti e linfociti T. Sono stati riportati diversi recettori per BAFF e APRIL: due recettori, il B cell maturation antigen (BCMA), e il trans-membrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor (TACI), legano BAFF ed APRIL; un terzo (BR3) è specifico per BAFF, mentre un recettore proteoglicanico è specifico per APRIL (2). BR3 è espresso su tutte le cellule B mature, BMCA è ristretto ai plasmablasti, TACI è specifico per determinate cellule B transizionali, e i proteoglicani

*Lavoro premiato al XLVI Congresso SIR, Rimini 2009.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Vadacca Marta

Via Alvaro del Portillo, 200 - 00128 Roma

E-mail: m.vadacca@unicampus.it

possono essere evidenziati su T linfociti e su long-lived plasmacellule (3).

Le differenze nei loro recettori giustificano le molteplici funzioni delle due molecole: BAFF e APRIL promuovono la sopravvivenza dei linfociti B sia a livello centrale sia periferico; sono fondamentali nel sostenere ed orchestrare tutte le fasi del differenziamento del linfocita B; inoltre il sistema BAFF/APRIL svolge un'azione cruciale nel mediare le interazioni tra antigen presenting cell (APC) e linfocita B (4, 5).

La scoperta del sistema BAFF/APRIL ha pertanto posto sotto una nuova luce i complessi meccanismi che sottendono la disfunzione del linfocita B nelle malattie autoimmuni. Numerosi studi mostrano un'alterazione di entrambe le molecole in patologie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome di Sjogren (SS) (6). Lavori condotti su modelli murini dimostrano come topi transgenici per BAFF sviluppano una glomerulonefrite, con caratteristiche istologiche ed immunostochimiche analoghe alla glomerulonefrite murina lupica. Inoltre, presentano un'espansione del pool di linfociti B maturi con produzione di anticorpi anti-dsDNA ad alto titolo (7). In pazienti affetti da LES sono stati dimostrati livelli di BAFF ed APRIL aumentati rispetto a pazienti con artrite reumatoide (AR) e controlli sani (8, 9). Un'iperpressione di BAFF è stata descritta nelle secrezioni delle ghiandole salivari di pazienti affetti da sindrome di Sjögren (10). In tali pazienti è stata dimostrata una correlazione tra BAFF ed APRIL con i livelli di gammaglobuline, con il titolo degli anticorpi anti-SSA e con i livelli di fattore reumatoide (9).

Sulla base di tali dati, scopo del presente studio è stato quello di valutare su una casistica di pazienti italiani, affetti da lupus eritematoso sistemico o sindrome di Sjögren rispetto ad un campione di soggetti sani, i livelli di BAFF ed APRIL e correlarli con gli indici di flogosi, gli indici di attività di malattia e di danno in entrambe le patologie.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 40 pazienti affetti da LES con diagnosi stabilita secondo i criteri ARA del 1982 (11) modificati da Hochberg nel 1997 (12); 20 affetti da SS con diagnosi stabilita secondo i criteri dell'European Community Study Group on Diagnostic Criteria for SS (13) e 20 controlli sani arruolati tra il personale dell'Università Campus Bio Medico di Roma. Tutti i soggetti erano di sesso femminile.

I criteri di esclusione per il gruppo di pazienti affetti da malattia autoimmune sono stati: terapia steroidea a dosi maggiori di 25 mg al giorno di prednisone o equivalenti, terapia con farmaci biologici in atto o pregressa, presenza di enzimodispersione epatica (maggiore di 3 volte i valori di riferimento), infezione da HCV (intesa come presenza di anticorpi anti-HCV), presenza di insufficienza renale acuta o cronica, storia personale di neoplasia solida o ematologica, storia personale di altra malattia autoimmune o immuno-mediata (comprese sindromi da overlap e sindrome di Sjögren secondaria ad altre connettiviti).

È stata eseguita valutazione anamnestica ed esame obiettivo sulla base di una cartella clinica opportunamente approntata per mettere in risalto la sintomatologia e la terapia in atto dei pazienti. Inoltre è stata valutata, clinicamente o sulla base di recenti indagini strumentali, la presenza di linfadenomegalie superficiali, profonde, splenomegalia, tumefazione delle ghiandole parotidi.

Per il gruppo di pazienti affetti da SS, sono stati eseguiti gli indici di attività e danno di malattia proposti da Vitali (SSDDI, Sjögren's Syndrome Disease Damage Index; SSDAI, Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) (14). Per i pazienti affetti da LES, è stato applicato il Systemic Lupus International Classification Clinics (SLICC) (15, 16) per la valutazione del danno di malattia e il Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) per la valutazione dell'attività di malattia (17, 18).

In tutti i soggetti arruolati sono stati valutati gli indici di flogosi (VES, PCR) e gli indici laboratoristici di B attivazione: frazioni del complemento C3 e C4, titolo del fattore reumatoide, livelli sierici di LDH e beta2-microglobulina, dosaggio delle immunoglobuline (IgG, IGA, IgM). È stata eseguita un'analisi citofluorimetrica sul sangue intero in EDTA dei pazienti per la conta assoluta dei linfociti B CD45⁺CD3⁻CD19⁺ e CD45⁺CD3⁺CD20⁺ (anticorpi monoclonali e citofluorimetro FACS CantoII della BD, Becton Dickinson Italia S.p.A). I pazienti sono stati sottoposti a prelievo venoso per la valutazione di Reuma Test, anticorpi antinucleo (ANA) ed ENA (SSA, SSB e Sm).

BAFF ed APRIL sono stati dosati mediante metodica ELISA. Per valutare i livelli di BAFF/BLyS è stato utilizzato il kit Quantikine[®] Human BAFF/BLyS immunoassay (R&D Systems, Inc. 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413, USA). I valori sono stati espressi in ng/mL.

Per valutare i livelli di APRIL è stato utilizzato il

kit Human APRIL ELISA BMS 2008 (Bender MedSystem, Inc. 849 Hinckley Road Burlingame, CA, USA). I valori sono stati espressi in ng/mL. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software Prism (Graphpad Instat, version 5.00 - GraphPad Software, San Diego California USA). L'analisi per le variabili continue tra i gruppi è stata effettuata mediante il test U di Mann-Whitney. Le correlazioni sono state calcolate applicando lo Spearman test. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

I dati clinici e di laboratorio relativi a pazienti e controlli sono riportati nella tabella I.

Il 63% dei pazienti affetti da SS e la totalità dei pazienti affetti da LES assumevano terapia steroidea. I livelli di APRIL sono risultati aumentati in maniera statisticamente significativa nel gruppo totale dei pazienti rispetto ai controlli (10,7 vs 7,8 ng/mL, $p = 0,0006$). Tale differenza conservava la significatività statistica considerando sia il gruppo di pazienti affetti da SS che il gruppo di pazienti affetti da LES rispetto ai controlli (11,7 vs 7,8 ng/mL, $p = 0,0001$ e 10,1 vs 7,8 ng/mL, $p < 0,0001$, rispettivamente); non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra LES e SS (Fig. 1).

Abbiamo riscontrato livelli di BAFF significativamente maggiori nel LES rispetto al gruppo di pazienti con SS (1,46 vs 0,8 ng/mL, $p < 0,0001$). Inoltre, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra SS e controlli (0,8 vs 0,57 ng/mL, $p < 0,0001$) e LES e controlli (1,46 vs 0,57 ng/mL, $p < 0,0001$) (Fig. 2).

Stratificando le pazienti affette da SS in base alla positività per ENA (SSA) abbiamo riscontrato che i livelli di APRIL risultavano maggiori nei soggetti con positività ENA SSA [9,8 (8,4-34,8)] rispetto alle pazienti negative [8,7 (7-10,6)], ($p = 0,01$). Allo stesso modo, abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa riguardo i livelli di BAFF nelle pazienti SSA positive nelle quali sono risultati maggiori rispetto alle pazienti SSA negative [0,95 (0,88-1,22) vs 0,79 (0,7-0,97)], ($p = 0,001$).

Valutando i dati di laboratorio nelle pazienti con SS abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra APRIL e dosaggio delle immunoglobuline (IgG) ($r = 0,5$ $p = 0,01$), VES ($r = 0,6$ $p = 0,01$), PCR ($r = 0,6$ $p = 0,02$), conta assoluta dei linfociti B CD19⁺ ($r = 0,4$ $p = 0,04$). Abbiamo inoltre evidenziato una correlazione positiva con gli indici di attività di malattia (SSDAI, $r = 0,4$ $p = 0,02$), e danno (SSDDI, $r = 0,4$ $p = 0,01$).

Una correlazione positiva è stata riscontrata sempre nelle pazienti affette da SS tra livelli di BAFF

Tabella I - Dati clinici e di laboratorio relativi a pazienti e controlli.

	LES	Sjögren	CTR	Valori di riferimento
n.	40	20	20	
Sesso	F	F	F	
Età	44,5±11	59,5±12,7	47,3±11	
IPA n (%)	22 (55)	15 (75)	6 (33)	
Dislipidemia n (%)	24 (60)	5 (25)	6 (33)	
Durata di malattia (anni)#	5,5 (1-10)	10 (5-15)		
VES, mm/h*	21,1±10	34,5±22	13,2±8	0-24 mm/h
PCR, mg/l*	4,1±6,1	4,5±2,8	1,5±1,2	0-5 mg/l
C3, g/l*	1±0,3	1±0,17		0,9-1,8 g/l
C4, g/l*	0,2±0,1	0,19±0,06		0,1-0,4 g/l
SSDDI		3±1,3		
SSDAI		5±2,6		
SLEDAI	10,7±5,4			
SLICC	2,3±1,6			
ANA, n (%)	40 (100)	19 (95)	0	
ENA, n (%)	25 (62,5)	12 (60)	0	

(IPA, ipertensione arteriosa; VES, velocità di eritrosedimentazione; PCR, proteina C reattiva; SSDDI, Sjögren's Syndrome Disease Damage Index; SSDAI, Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC, Systemic Lupus International Classification Clinics; ANA, anticorpi antinucleo; ENA, antigeni nucleari estraibili). * I valori sono espressi come media ± DS. # I valori sono espressi come media (range).

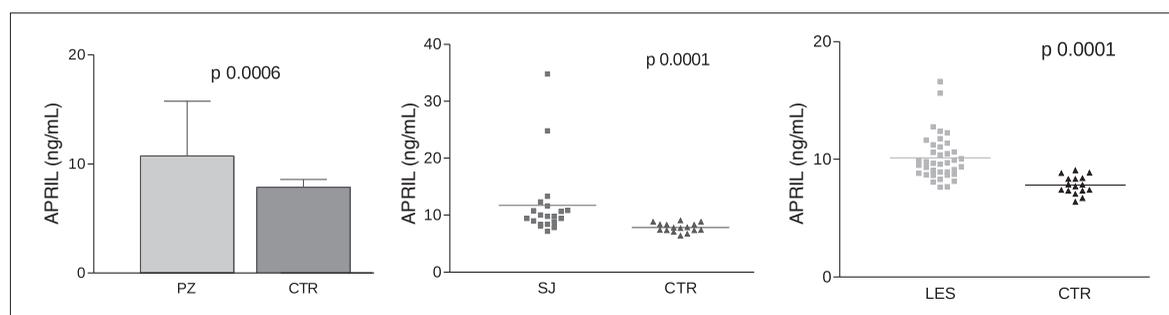


Figura 1 - Livelli di APRIL in pazienti e controlli (ng/mL).

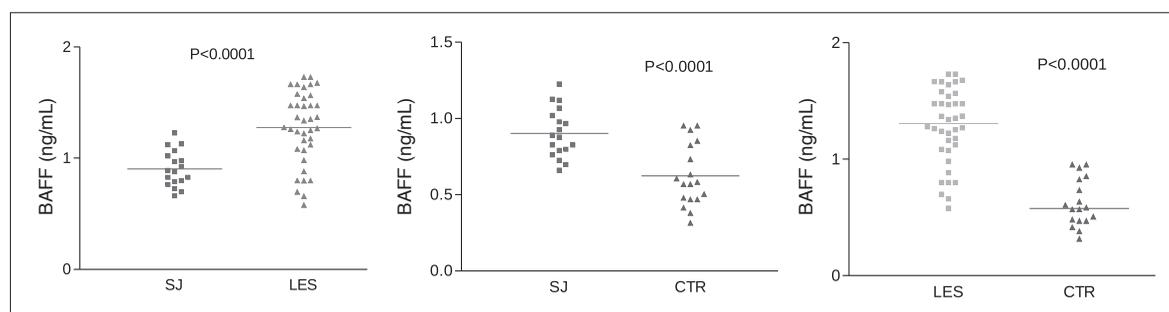


Figura 2 - Livelli di BAFF in pazienti e controlli (ng/mL).

e indici di danno di malattia (SSDDI, $r=0,7$ $p=0,004$) e conta assoluta dei linfociti B CD19⁺ ($r=0,5$ $p=0,04$).

Nelle pazienti affette da LES i valori di APRIL correlavano positivamente con gli indici di flogosi (VES, $r=0,3$ $p=0,005$; PCR, $r=0,04$ $p=0,02$). Analoga correlazione è stata riscontrata con gli indici di attività di malattia (SLEDAI, $r=0,3$ $p=0,04$), e danno (SLICC, $r=0,5$ $p=0,001$).

DISCUSSIONE

Numerose evidenze consentono di attribuire al sistema BAFF/APRIL un ruolo cruciale nella disfunzione dei linfociti B in differenti malattie autoimmuni sistemiche (19). Aumentati livelli di BAFF, APRIL e degli eterodimeri BAFF/APRIL sono stati riscontrati nel siero di pazienti affetti da LES e SS e nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrite reumatoide (5, 20-22). Il nostro studio dimostra, in una casistica di pazienti italiani affetti da SS e LES, aumentati livelli di BAFF e APRIL rispetto ad un gruppo di controllo. Considerando i livelli di APRIL non abbiamo riscontrato differenze tra pazienti affetti da LES e pazienti affetti da SS. L'iperespressione di APRIL è stata descritta nel siero di pazienti affetti da LES, SS e AR, ma

anche nelle ghiandole salivari e nel liquido sinoviale di pazienti affetti rispettivamente da SS e da AR (4, 9, 23, 24).

Analizzando i livelli sierici di BAFF, il gruppo di pazienti affetti da LES mostrava valori maggiori se confrontati con i pazienti affetti da SS. In entrambe le patologie, il ruolo svolto dal linfocita B nella patogenesi della malattia, è decisivo. Un precedente studio aveva dimostrato maggiori livelli di BAFF nel LES rispetto ai valori riscontrati in pazienti affetti da AR e SS primitiva (2, 9); tuttavia, la letteratura scientifica è concorde nell'affermare che numerose patologie autoimmuni sistemiche sono caratterizzate da un'overespressione di BAFF (2).

BAFF è responsabile dell'aumentata sopravvivenza di cloni B e di un'iperproduzione d'immunoglobuline, entrambi elementi chiave nella SS. Infatti, topi transgenici per BAFF sviluppano una malattia SS-like con aumento di volume delle ghiandole salivari, infiltrati leucocitari e distruzione delle cellule acinari (3). D'altra parte, modelli murini transgenici per BAFF possono sviluppare una malattia lupus-like con la produzione di anticorpi anti ds-DNA e lo sviluppo di glomerulonefrite (25). Tali evidenze, associate al riscontro di elevati livelli sierici in studi condotti su pazienti, sottolineano il forte impatto che il sistema BAFF/APRIL ha sulla patogenesi di malattie autoimmuni sistemiche. A

supportare maggiormente questa ipotesi, è stata descritta, in uno studio giapponese, un'associazione tra un polimorfismo del gene APRIL e LES (26). Tale dato non è stato confermato per il polimorfismo identificato nel gene che può regolare l'espressione di BAFF, lasciando presupporre che la disregolazione nella sua produzione nelle malattie autoimmuni sia determinata da altri fattori genetici e ambientali (27, 28).

Numerosi autoanticorpi sono stati descritti nella SS primitiva e secondaria, riflettendo da una parte l'attivazione B linfocitaria e la perdita dell'immunosoppressione nel compartimento B cellulare (29). In pazienti con SS, Mariette et al hanno dimostrato che i livelli di BAFF sierico correlavano con i livelli di autoanticorpi (30). Stratificando i pazienti con SS della nostra casistica, in base alla positività degli antigeni nucleari estraibili SSA, abbiamo riscontrato che sia i livelli di APRIL sia i valori di BAFF erano maggiori nei soggetti con positività ENA SSA rispetto alle pazienti negative. Un recentissimo lavoro condotto su 127 pazienti affetti da SS primitiva ha posto in evidenza come i livelli di autoanticorpi SSA e SSB correlassero significativamente con i valori sierici di BAFF (31). Alla luce di tali dati, è lecito supporre che BAFF possa svolgere un ruolo cruciale nell'attivare specifici linfociti B autoreattivi e modulare il livello di produzione di autoanticorpi patogenetici (30). Anche nel LES è stata descritta un'associazione tra le oscillazioni del titolo degli anticorpi anti-dsDNA e i livelli sierici di BAFF (32). Tale associazione riveste particolare importanza, considerando che gli anticorpi anti-dsDNA, al contrario di altri autoanticorpi riscontrabili nella patologia, fluttuano parallelamente all'attività di malattia e in seguito alla terapia immunosoppressiva (33). Per quanto riguarda APRIL, uno studio del 2006 ha dimostrato una correlazione positiva con il titolo degli anticorpi anti-dsDNA, ma non con i livelli di immunoglobuline IgG e IgM (8). Analogamente a quanto osservato nel LES e nella SS, in uno studio italiano, è stata dimostrata una correlazione tra livelli di BAFF e il titolo del Fattore Reumatoide e degli anticorpi anticitrullina in pazienti affetti da *early* artrite reumatoide. Dal follow-up di tali pazienti è stata osservata, in seguito al trattamento con methotrexate, una riduzione non solo del titolo degli autoanticorpi ma anche dei livelli di BAFF (22). Un altro interessante dato emerso dal nostro studio è rappresentato dal riscontro di una correlazione positiva tra APRIL e dosaggio delle immunoglobuline (IgG). In un precedente studio veniva ripo-

tato come le concentrazioni plasmatiche di BAFF fossero aumentate in maniera statisticamente significativa nei pazienti con SS e ipergammaglobulinemia rispetto ai pazienti con normali livelli di IgG. È stato recentemente descritto come i valori di BAFF sierici in pazienti con SS correlano non solo con i livelli di gammaglobuline, ma anche di $\beta 2$ microglobulina e di fattore reumatoide (31). Questi risultati fanno supporre che nella SS lo stimolo mediato dal sistema BAFF/APRIL determini un'eccessiva e, potenzialmente dannosa, produzione di immunoglobuline (29).

Dal nostro studio è emersa anche una relazione tra APRIL e gli indici di flogosi studiati (VES e PCR) in entrambe le patologie. Inoltre, i risultati del nostro lavoro rappresentano la prima evidenza della correlazione esistente tra livelli di BAFF ed APRIL ed indici di attività di malattia e di danno nella SS. A tal fine le pazienti affette da SS sono state valutate per la determinazione degli indici di attività di malattia e di danno in base agli score recentemente proposti da Vitali (14).

Analogamente è stata riscontrata nel LES tra APRIL e gli indici di attività di malattia (SLEDAI) e danno (SLICC). In letteratura, è stata descritta una correlazione positiva tra i livelli di APRIL e l'entità delle manifestazioni muscolo-scheletriche valutate tramite il BILAG (8). La correlazione di BAFF con l'attività di malattia nel LES non è stata ancora chiaramente stabilita. Infatti, in letteratura sono riportati risultati discordi (25, 34). Un più recente studio ha dimostrato come BAFF correli positivamente con lo score di malattia SLEDAI e con i livelli di proteina C reattiva (32).

Sono stati fatti anche dei tentativi per analizzare eventuali correlazioni tra livelli sierici di BAFF e danno d'organo. La nefrite lupica rappresenta una complicanza comune della patologia. L'overespressione di BAFF nei modelli murini determina una nefrite severa, tuttavia i livelli di BAFF non sono stati correlati alla presenza di proteinuria nei pazienti con LES. Una ipotesi proposta per giustificare questa mancanza di associazione è la possibile maggiore escrezione urinaria di BAFF in questo gruppo di pazienti (25). Un differente studio ha valutato i livelli di BAFF ed APRIL nel liquido cefalo-rachidiano di pazienti con LES. Il primo dato emerso dallo studio è stato il riscontro di livelli di APRIL estremamente superiori nel liquor di pazienti con LES rispetto ai controlli sani. Inoltre, nella sottoanalisi dei cluster, pazienti con lupus neuropsichiatrico presentavano un incremento significativo di APRIL rispetto ai pazienti con LES

senza manifestazioni neuropsichiatriche. Infine, nel liquido cefalo-rachidiano i livelli di BAFF ed APRIL correlavano positivamente tra loro (35). Per definire il ruolo di tali molecole nell'attività di malattia alcuni lavori si sono focalizzati sul sistema recettoriale di BAFF ed APRIL. Lo studio degli mRNA di BAFF-R e TACI nei PBMCs ha dimostrato un'iperespressione dello mRNA di entrambi i recettori nei linfociti di pazienti con LES rispetto a soggetti di controllo. Tuttavia, l'espressione di BAFF-R sulla membrana linfocitaria è ridotta nel LES, verosimilmente a causa della down-regulation recettoriale indotta dalla cronica esposizione ad alti livelli di BAFF (34). Inoltre, nei pazienti con LES l'espressione membranaria di BAFF-R correla con lo score SLEDAI (6). Un recentissimo lavoro ha dimostrato nel LES la produzione di BAFF ed APRIL da parte di diversi sottotipi di linfociti B. In particolare, è stata evidenziata un'aumentata espressione di BAFF da parte di cellule B naive, B memoria e plasmacellule. Inoltre, una forte produzione di BAFF è stata dimostrata in plasma cellule localizzate a livello linfonodale, midollare e renale. Nello stesso studio è descritta una correlazione positiva tra i livelli di mRNA di BAFF ed APRIL

estratti da linfociti B CD19⁺, titolo degli anticorpi anti-dsDNA ed attività di malattia. Questi dati suggeriscono l'esistenza di un circolo vizioso di B-stimolazione, in cui BAFF ed APRIL agiscono in maniera paracrina promuovendo la disregolazione dei linfociti B (36).

La somma dei dati fin qui riportati ha suggerito che terapie mirate contro il sistema BAFF/APRIL possano essere opportune ed efficaci nelle patologie autoimmuni sistemiche in questione. Complessivamente, la deplezione B-cellulare che consegue al blocco di BAFF e/o APRIL ha effetti significativi sull'attivazione del sistema immunitario, riducendo la flogosi mediata da cellule dendritiche e linfociti T e il danno d'organo.

Diversi farmaci biologici diretti contro tale sistema sono in sperimentazione clinica nell'uomo.

Se i trial clinici confermassero i promettenti risultati di fase preclinica, i farmaci contro BAFF ed APRIL potrebbero essere utili mezzi per antagonizzare la cronica stimolazione B-linfocitaria, e possibilmente, ripristinare la funzione fisiologica dei linfociti B nei pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche quali il lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjögren.

RIASSUNTO

In 40 pazienti affetti da LES, 20 affetti da SS e 20 controlli sani sono stati valutati i livelli di BAFF ed APRIL. In tutti i pazienti sono stati valutati gli indici di flogosi e gli indici di attività di malattia (SSDAI e SLEDAI) e di danno (SSDDI e SLICC). Il nostro studio ha evidenziato non solo aumentati livelli di BAFF ed APRIL nelle pazienti con LES e SS rispetto ai soggetti sani, ma anche una relazione con gli indici di flogosi studiati (VES e PCR) e gli indici di attività di malattia e di danno in entrambe le patologie.

Parole chiave - Blys, APRIL, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, attività di malattia.

Key words - Blys, april, systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome, disease activity.

BIBLIOGRAFIA

1. Treml JF, Hao Y, Stadanlick JE, Cancro MP. The BLyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys* 2009; 53: 1-16.
2. Binard A, Le Pottier L, Saraux A, Devauchelle-Pensec, Pers J, Youinou P. Does the BAFF dysregulation play a major role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus? *J Autoim* 2008; 30: 63-7.
3. Daridon C, Youinou P, Pers J. BAFF; APRIL; TWE-PRIL: who's who? *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 267-71.
4. Mackay F, Silveira PA, Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signalling. *Current opinion in Immunology* 2007; 19: 327-36.
5. Tangye S, Bryant V, Cuss A, Good K. BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Seminars in immunology* 2006; 18: 305-17.
6. Sellam J, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, Ittah M, Lavie F, Lacabaratz C, et al. Decreased B cell activating factor receptor expression on peripheral lymphocytes associated with increased disease activity in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 790-7.
7. Cancro M, D'Cruz D, Khamashta M. The role of Blys in systemic lupus erythematosus. *J Clin Investigation* 2009; 119: 1066-73.
8. Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, Himeji D, Otsuka J, Miyagawa H, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1065-7.
9. Pers JO, Daridon C, Devacheulle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with

- autoantibody production in autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 34-9.
10. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Pennec YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2411-4.
 11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 17-25.
 13. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases. Results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21.
 14. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2223-31.
 15. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Scuito M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the European workshop for rheumatology research. II Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 541-7.
 16. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic International Collaboratory Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
 17. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB, Cacon D, Chang CH. Derivation of SLE DAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
 18. Bombardieri C, Gladman DD, Urowitz MB, Charron D, Chang CH. The development and validation of the SLE disease activity index (SLE DAI). *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
 19. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2009; 1-9.
 20. Quartuccio L, Fabris M, Ferraccioli G. B lymphocyte stimulator (BLyS) and monocytes: possible role in autoimmune diseases with a particular reference to rheumatoid arthritis *Reumatismo*. 2004; 56: 143-6.
 21. Nakajima K, Itoh K, Nagatani K, Okawa-Takatsuji M, Fujii T, Kuroki H, et al. Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 365-72.
 22. Bosello S, Youinou P, Daridon C, Tolusso B, Bendaoud B, Pietrapertosa D, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1256-64.
 23. Mackay F, Sierro F, Grey ST, Gordon TP. The BAFF/APRIL system: an important player in systemic rheumatic diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8: 243-65.
 24. Shaller M, Sthol W, Tan SM, Benoit VM, Hilbert DM, Ditzel HJ. Raised levels of anti glucose 6 phosphate isomerase IgG in serum and synovial fluid from patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 743-9.
 25. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocytes simulator overexpression is in patients with Systemic Lupus Erythematosus: longitudinal observation. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 3475-86.
 26. 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* 2003; 42: 980-5.
 27. Gottenberg JE, Sellam J, Ittah M, Lavie F, Proust A, Zouali H, et al. No evidence for an association between the -871T/C promoter polymorphism in the B cell activating factor gene and primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R30.
 28. 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: 424-9.
 29. Szodary P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in SS. *Scand J Immunol* 2006; 62: 421-8.
 30. 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: 168-71.
 31. Candon S, Gottenberg JE, Bengoufa D, Chatenoud L, Mariette X. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjögren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1208-12.
 32. Becker-Merok A, Nikolaisen C, Nossent HC. B-lymphocyte activating factor in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in relation to autoantibody levels, disease measures and time. *Lupus* 2006; 15: 570-6.
 33. Ramanujam M, Davidson A. BAFF blockade for systemic lupus erythematosus: will the promise be fulfilled? *Imm Rev* 2008; 223: 156-74.
 34. Ju S, Wang Y, Ni H, Wang X, Jiang P, Kong X, Zhong R. Correlation of the expression levels of BLyS and its receptors mRNA in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2006; 39: 1131-7.
 35. George-Chandy A, Trysberg E, Eriksson K. Raised intrathecal levels of BAFF and APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to neuropsychiatric symptoms. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R97.
 36. Chu VT, Enghard P, Schürer S, Steinhauser G, Rudolph B, Riemekasten G, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2083-93.