

# La célula B en la patogenia de la artritis reumatoide

José Federico Díaz-González e Iván Ferraz Amaro

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. España.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que las células B tenían un papel secundario en la patogenia de la artritis reumatoide, limitado a la producción de autoanticuerpos. Sin embargo, la sorprendente buena respuesta clínica que la depleción sistémica de las células B ha demostrado en ensayos clínicos controlados y aleatorizados con pacientes con artritis reumatoide ha revitalizado el interés por el papel del linfocito B en la patogenia de esta enfermedad autoinmunitaria. Diversas evidencias indican que las células B pueden regular el curso de la respuesta inmunitaria mediante mecanismos alternativos no dependientes de la producción de anticuerpos. Estos mecanismos incluyen la presentación de antígenos y la liberación de factores solubles como citocinas proinflamatorias, metaloproteasas y quimiocinas. En esta revisión se resumen los datos experimentales que indican que la célula B participa en la patogenia de la artritis reumatoide mediante un mecanismo multifactorial.

**Palabras clave:** Linfocito B. Artritis reumatoide. Patogenia.

## The B Cell in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Classically, B-cells have been considered to play a secondary role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, restricted to the production of auto-antibodies. Nevertheless, the unexpected good clinical response that the systemic depletion of B-cells has demonstrated in a well-controlled clinical trial in patients with rheumatoid arthritis has revitalized the interest in this cell type in the pathogenesis of this autoimmune disease. Several evidences suggest that B-cells can regulate the course of the immune response through antibody production

independent mechanisms. These mechanisms include antigen presentation and the release of soluble factors such as proinflammatory cytokines, metalloproteinases, and chemokines. This article reviews experimental data supporting that the participation of B-cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis occurs through multiple mechanisms.

**Key words:** B-Lymphocytes. Rheumatoid arthritis. Pathogenesis.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que causa la destrucción progresiva de las articulaciones diartrodiales que produce invalidez y acorta la expectativa de vida de los pacientes, al interferir con las funciones de órganos vitales<sup>1,2</sup>. Aunque la patogenia de la AR es compleja, se conoce a grandes rasgos sus principios básicos: *a*) la proliferación de las células endoteliales y sinoviales, especialmente de los sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS); *b*) el reclutamiento y la activación de células proinflamatorias circulantes: linfocitos T, B y monocitos, y *c*) la secreción de citocinas y quimiocinas, principalmente por parte de monocitos/macrófagos y FLS<sup>3</sup>.

Existen múltiples evidencias que atribuyen al linfocito T CD4+ el inicio de la sinovitis en la AR, al reconocer un antígeno artritogénico, aún desconocido<sup>4,5</sup>. El monocito/macrófago parece tener un papel relevante en la perpetuación de la inflamación<sup>6</sup> mediante la secreción de factores solubles proinflamatorios, de entre los que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ocupa un lugar predominante. Los FLS son las células efectoras de la destrucción articular que invaden el tejido articular y secretan metaloproteasas (MMP) en respuesta al ambiente inflamatorio sinovial. En lo que respecta a las células B, su papel en la patogenia de la AR se ha considerado mayoritariamente secundario y circunscrito a la producción de autoanticuerpos, sin aparente capacidad patogénica. Sin embargo, los resultados de un reciente ensayo clínico controlado y aleatorizado han demostrado que la depleción sistémica de células B es eficaz en el manejo

Correspondencia: Dr. J.F. Díaz González.  
Unidad de Reumatología.  
Hospital Universitario de Canarias.  
C/ Ofra, s/n. 38320 La Cuesta-Taco (Tenerife). España.  
Correo electrónico: jfdiaz@huc.canarias.org

Manuscrito recibido el 14-6-2006 y aceptado el 8-1-2007.

de los signos y síntomas de la AR<sup>7</sup>. Este inesperado resultado ha reconducido una parte del esfuerzo en la investigación en reumatología hacia el estudio de la implicación de las células B en la patogenia de la AR.

Esta revisión pretende resumir dónde se encuentra nuestro conocimiento sobre el papel de la célula B en la patogenia de la AR. A la luz de los conocimientos actuales, parece evidente que las células B participan en la sinovitis de la AR por más de un mecanismo, incluyendo la activación de los linfocitos T, la producción de autoanticuerpos y la secreción de diversos factores solubles con actividad tanto proinflamatoria como efectora. Cuál de estas acciones de los linfocitos B es la más relevante en la AR o si existen otras aún no conocidas permanece por aclararse.

### Patogenia de la artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmunitaria en la que se asume que el elemento desencadenante que convierte a un individuo genéticamente predispuesto en otro con una respuesta inmunitaria exagerada es de origen ambiental. El primer evento patogénico de la AR probablemente esté mediado por la activación de las células T dependiente de antígeno. Hoy en día se desconoce cuál es el elemento exógeno que causa esta alteración de la respuesta inmunitaria, que puede ser único o diverso y, además, puede ser igual para todos los individuos o, por el contrario, diferir entre los sujetos afectados. En los últimos años se ha realizado un enorme esfuerzo para intentar identificar los clones de linfocitos T que originan los primeros eventos en el proceso de destrucción articular en la AR, ya que esto podría ayudar a definir la naturaleza y la estructura del antígeno inicial. Sin embargo, no se ha logrado alcanzar este objetivo, entendiéndose que probablemente sean múltiples los antígenos involucrados en la iniciación del proceso inflamatorio en un huésped predispuesto.

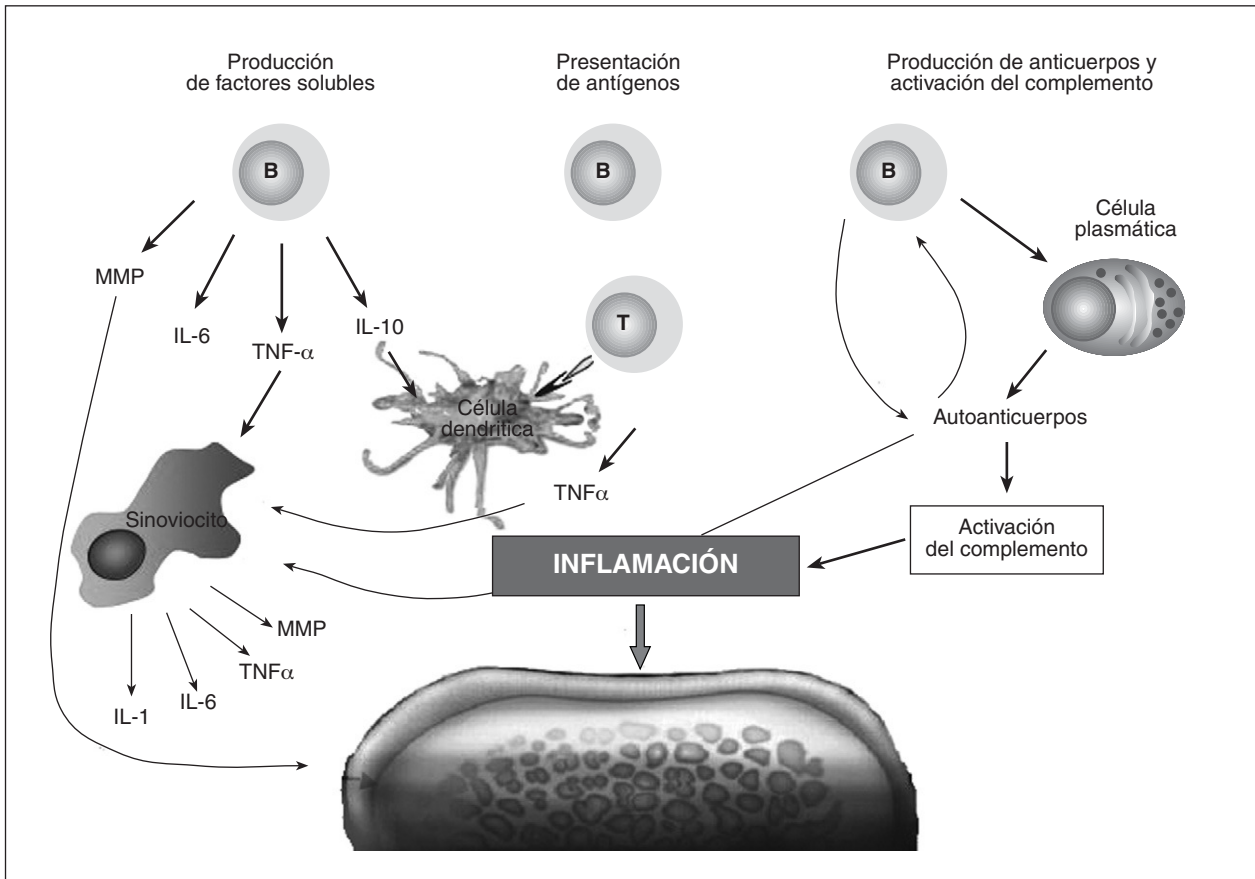
La activación de los linfocitos T desencadena múltiples efectos como la proliferación de células sinoviales y endoteliales, el reclutamiento de otras células proinflamatorias presentes en la circulación sanguínea, como monocitos/macrófagos y células B, la secreción de citocinas y proteasas desde macrófagos y células fibroblásticas y, por último, la producción de autoanticuerpos. Los linfocitos T constituyen el 50% de las células presentes en la sinovial reumatoide, la mayoría de ellos CD4+, y los linfocitos B y las células plasmáticas son menos del 5% del total. El papel del linfocito B en la patogenia de la AR está de actualidad en los últimos años. El reciente éxito en el manejo clínico de pacientes con AR activa utilizando rituximab (anticuerpo quimérico monoclonal contra el CD20)<sup>7</sup> ha llevado a los investigadores y a los clínicos a reconsiderar el papel del linfocito B en la patogenia de la AR.

En un grupo importante de pacientes con AR, las células infiltrantes de la membrana sinovial se organizan de forma similar a los centros germinales de los órganos linfoides secundarios formando una microestructura constituida por células T que envuelven a células B rodeados por una trama de células dendríticas<sup>8</sup>. En esta microestructura heterogénea se establecen interacciones, tanto físicas como a través de factores solubles, principalmente citocinas que generan señales capaces de modular la función de los FLS. Todos estos cambios conducen a la hiperplasia de la membrana sinovial, que se transforma en un tejido de granulación muy vascularizado (pannus) que invade y destruye los tejidos articulares por la acción de metaloproteasas (MMP) producidas principalmente por los FLS<sup>9,10</sup>.

### Linfocitos B

Los linfocitos son las células encargadas de la respuesta inmunitaria específica o adaptativa. Los linfocitos que maduran en la médula ósea se llaman linfocitos B (*bone marrow*, bursa) y son los encargados de la síntesis de anticuerpos ante el estímulo antigénico; los que lo hacen en el timo se denominan linfocitos T, los cuales originan las respuestas inmunitarias mediadas por células. Una vez maduros, los linfocitos se distribuyen por los distintos órganos y tejidos linfoides. Inmunológicamente estos órganos se dividen en tejidos linfoides primarios, aquellos en los que los linfocitos se desarrollan (linfopoyesis) a partir de un proceso independiente del estímulo antigénico (hígado fetal durante la gestación y en la médula ósea en la edad adulta), y periféricos (bazo, nódulos linfáticos, amígdalas y tejido linfoide asociado a mucosas –placas de Peyer intestinales–). A estos últimos se dirigen los linfocitos B, una vez maduros para desarrollar la respuesta al antígeno<sup>11</sup>.

Las células B proceden de las células madre localizadas en la médula ósea, donde, mediante un proceso de maduración y activación (fig. 1), adquieren un único anticuerpo (la región variable Fc de la inmunoglobulina). Tras migrar por el torrente sanguíneo, anidan en las zonas perifoliculares, centros germinales y en el compartimento de memoria en los nódulos linfáticos y en el bazo, para finalmente regresar a la médula ósea, donde permanecen en forma de célula plasmática. La maduración y supervivencia de las células B en estos diferentes estados dependen de la liberación de señales tróficas y de supervivencia a través de receptores de superficie como la *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1 y de factores solubles tales como el BAFF o el BLYS (*B-cell activating factor*)<sup>12</sup>. Los linfocitos B maduros tienen una vida media corta, salvo que sean activados por un antígeno, células dendríticas o linfocitos T. Los linfocitos B activados sufren una expansión clonal, mientras que los



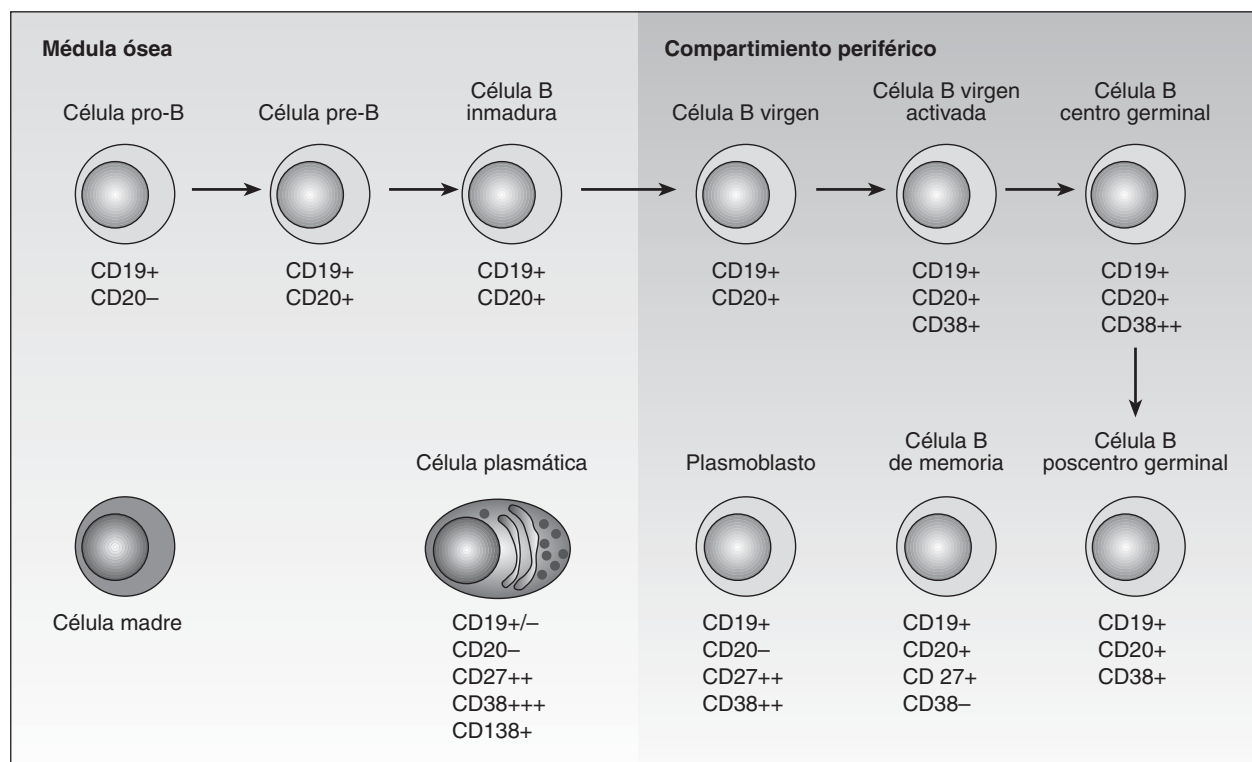
**Figura 1.** Desarrollo de la célula B. Se representa el estado de maduración de las células B, su localización anatómica y la expresión de marcadores de superficie, incluyendo la molécula diana para el rituximab, el CD20. IL: interleucina; MMP: metaloproteasa; TNF: factor de necrosis tumoral.

que no lo son están destinados a la muerte celular programada en días<sup>13</sup>.

### Linfocito B y artritis reumatoide

En un grupo importante de pacientes con AR, las células infiltrantes de la membrana sinovial se organizan de forma similar a los centros germinales de los órganos linfoides secundarios (sinovitis folicular). Estas estructuras contienen linfocitos B y T rodeados de células dendríticas. En otros pacientes, se forman acumulaciones que carecen de células dendríticas y contienen ambas estirpes B y T, pero sin la típica reacción germinal. Menos frecuentemente, algunas sinoviales reumatoides presentan infiltrados inflamatorios que se disponen en forma difusa sin organogénesis linfoide determinada<sup>14</sup>. Se ha señalado que la presencia de estos tres patrones histológicos en los pacientes afectados de AR es estable en el tiempo y se repite en las articulaciones afectas de un mismo paciente<sup>15</sup>. Los factores de la formación de estos patrones y sus consecuencias clínicas están pendientes

de aclararse en detalle. Sin embargo, parece haber una correlación entre el patrón histológico y los marcadores de actividad de las células B, lo que indica indirectamente que son estas células las que determinan el patrón del infiltrado sinovial en la AR. Los linfocitos B de las sinoviales que contienen centros germinales expresan mayores cantidades de ARNm para IgG que los presentes en las sinoviales con agregados celulares, mientras que las células B de los pacientes con un patrón de infiltración sinovial difuso contienen los valores más bajos de ARNm para IgG de los tres<sup>15</sup>. Se sabe que la organización de las células linfoides está orquestada por quimiocinas (citocinas de bajo peso molecular implicadas en la quimiotaxis). Dos quimiocinas denominadas CXCL13 (quimiocina quimiotáctica de linfocitos B 1 o BCA-1) y CCL21 (quimiocina de tejido linfático secundario o SLC) parecen ser las determinantes en la formación de los centros germinales frente a los otros dos patrones de infiltración sinovial en la AR<sup>16</sup>. El origen de estas quimiocinas y el resultado que ocasionaría el bloqueo terapéutico de éstas o de sus receptores en el manejo de la AR sigue sin determinarse.



**Figura 2.** Representación esquemática de las posibles implicaciones de las células B en la patogenia de la AR

Otro aspecto que implica al linfocito B en la generación del patrón de infiltración sinovial en la AR viene dado por dos miembros de la superfamilia del TNF, concretamente las linfotóxina LT- $\alpha$  y LT- $\beta$  que también se expresan de forma diferencial según el tipo del infiltrado sinovial. Se sabe que LT- $\beta$  es sintetizado por el linfocito B y que su ARNm en tejido sinovial está fuertemente ligado a la producción de IgG. Estudios de inmunohistoquímica han determinado que LT- $\beta$  se sintetiza en un subtipo concreto de linfocitos B (LT- $\beta$ +) que se disponen en la zona del manto foliular del agregado linfocitario y no en otra, lo cual indica su papel clave en la disposición de la organogénesis linfoide ectópica que tiene lugar en la sinovial reumatoide<sup>17</sup>.

Basadas en diversos datos experimentales, se han formulado tres hipótesis sobre el potencial papel de las células B en la AR (fig. 2): a) las células B regulan la función de las células T, fundamentalmente CD4+, al actuar como la principal célula presentadora de antígeno induciendo su activación<sup>17</sup> y la producción de factores proinflamatorios; b) la generación de autoanticuerpos por las células B favorece la formación de inmunocomplejos, que a través de la unión a los receptores Fc y la activación del complemento activan la producción de factores proinflamatorios por los macrófagos<sup>18</sup>, y c) las células B del infiltrado producen direc-

tamente factores solubles, algunos con capacidad proinflamatoria (citocinas)<sup>19</sup> y otros capaces de remodelar directamente la matriz extracelular como las MMP<sup>20</sup>. Cuál de estas hipótesis es la más relevante o si existen otros mecanismos aún no conocidos todavía no se ha determinado.

### Linfocitos B como células presentadoras de antígenos

La célula B tiene la capacidad de actuar como célula presentadora de antígenos para linfocitos T de forma muy eficiente<sup>21</sup>. Existen evidencias sólidas obtenidas en modelos animales que atribuyen a los linfocitos B la capacidad de controlar la actividad de los linfocitos T en la sinovial reumatoide. En estudios experimentales muy elegantes, tejidos sinoviales de pacientes con AR activa con sinovitis foliular fueron implantados en animales con una severa deficiencia inmunitaria combinada; cuando a estos animales se les inyectaron clones de linfocitos T CD4+ extraídos de folículos sinoviales de pacientes con AR, la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , la interleucina (IL) 1 $\beta$  y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) en la sinovial implantada fue 2-3 veces más alta que cuando los animales recibieron clones CD4+ de sangre periférica o suero salino. Sin

embargo, cuando a los animales se les implantaron tejidos sinoviales con escasa o nula cantidad de células B CD20+ (de pacientes con sinovitis difusa) la transferencia de los mismos clones T no produjo una elevación significativa de esas citocinas en la sinovial implantada, a pesar de la presencia en ambos implantes sinoviales de células dendríticas CD83+ capaces de presentar antígeno. Además, la administración del un anticuerpos anti-CD20 humano (rituximab) a los ratones produjo una reducción dependiente de la dosis de IFN $\gamma$  y la IL-1 $\beta$  en la sinovial implantada<sup>17</sup>.

Estas observaciones indican que la activación de las células T en la sinovial reumatoide depende de la presencia de células B en el microambiente sinovial. La naturaleza de la interacción T/B, aparentemente esencial para la inflamación sinovial, no se conoce; sin embargo, dos posibilidades parecen igualmente posibles: la célula B actúa como célula presentadora de antígeno a células T autorreactivas, induciendo su activación, o la presencia de células B en la sinovial reumatoide, a través de la liberación de factores solubles, genera señales de supervivencia para las células T<sup>15</sup>.

### Producción de autoanticuerpos en la AR

En los años sesenta, una serie de hallazgos inmunológicos colocaron a la AR como una enfermedad dependiente de la célula B. Estos hallazgos incluían: la frecuente detección de autoanticuerpos, en especial el factor reumatoide (FR), la presencia de complejos inmunitarios, la escasez de complemento en la articulación reumatoide y la detección de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en inclusiones citoplásmicas en los macrófagos. Todo esto llevó a la conclusión de que una respuesta inmunitaria local contra las estructuras articulares producía anticuerpos artritogénicos<sup>22</sup>. La presencia en la sinovial reumatoide de células plasmáticas y linfocitos B organizados en folículos linfoides dio la base celular a esta hipótesis patogénica. Durante los siguientes años la relevancia del FR en la patogénesis de la AR comenzó a ser cuestionada. Un grupo de pacientes eran negativos para el FR y la infusión de FR a individuos sanos no originaba los signos y síntomas de la enfermedad<sup>23</sup>. En los últimos años, el potencial papel patogénico de los autoanticuerpos en la AR se ha tenido en cuenta nuevamente con base en los hallazgos de modelos animales y la ya comentada respuesta observada en ensayos clínicos utilizando terapia anti-B. Los dos grupos de antígenos reconocidos por autoanticuerpos en la AR que recientemente han ganado mayor grado de atención son las proteínas citrulinadas y la glucosa-6-fosfato isomerasa.

Muchos pacientes con AR tienen anticuerpos contra diversas proteínas<sup>24</sup>. Unos de especial interés son los anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas. La ci-

trulinización representa una modificación postraslacional debida a la deiminación enzimática de los residuos de arginina a residuos de citrulina en determinadas proteínas. Se sabe que esta citrulina es el antígeno específico contra el que se dirigen estos anticuerpos. Se piensa que la citrulinización es un producto del metabolismo proteínico anómalo y que tiene que ver con la apoptosis anómalas que sufren los linfocitos B por estimulación clonal aberrante<sup>25,26</sup>. A pesar de lo que se señaló inicialmente<sup>27</sup>, la presencia de proteínas citrulinadas no es específica de la AR<sup>28</sup>. Recientemente se ha descrito que los anticuerpos anticitrulina están directamente implicados en la generación de artritis en el modelo murino de artritis inducida por colágeno (CIA)<sup>29</sup>. Sin embargo, la relevancia patogénica de estos anticuerpos en la AR en humanos permanece por determinarse. En general, se considera a los anticuerpos anticitrulina menos sensibles, pero más específicos que el FR y aparecen en fases más precoces de la enfermedad<sup>26,30,31</sup>.

El descubrimiento de que anticuerpos contra la glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI) producidos por linfocitos B puede inducir artritis en ratones sanos<sup>32</sup> ha llevado al estudio de la implicación de estos autoanticuerpos en los pacientes afectados de AR. Se ha reportado un 64% de positividad de los anticuerpos anti-GPI en pacientes con AR, especialmente en aquellos con manifestaciones extraarticulares<sup>33</sup>. Sin embargo, estudios posteriores no han detectado una frecuencia tan elevada<sup>34</sup>, y se ha descrito estos autoanticuerpos en diversas enfermedades articulares inflamatorias<sup>35</sup>, en cáncer y en procesos autoinmunitarios<sup>36,37</sup>. La GPI es una enzima citoplásmica muy ubicua, también denominada factor de motilidad autocrina (AMF) o neuroleucina, con un papel relevante en el ciclo de la energía que interviene en el metabolismo de la glucosa. Además, la GPI tiene otras funciones y actúa como molécula extracelular con capacidad de señalizar. La razón por la cual una proteína tan ampliamente distribuida es capaz de generar una enfermedad eminentemente articular en ratones parece residir en la capacidad no específica del cartílago articular de unir GPI circulante<sup>38</sup>. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos contra ella tienen capacidad para inducir la inflamación selectiva del tejido articular en humanos.

### Producción de factores soluble por células B

Finalmente, parece que las células B pueden tener un papel relevante en los mecanismos efectores finales que causan el daño estructural de las articulaciones en la AR. Las células B liberan citocinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la linfotóxina<sup>39,40</sup>. Está bien establecido que el TNF $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son potentes inductores de la liberación de MMP, sustancias efectoras finales de la destrucción articular por los FLS<sup>41,42</sup>. Braun et al<sup>43</sup> han demostrado que la LT- $\alpha$ 1 $\beta$ 2 segrega-

da por los linfocitos B tiene funciones más allá de condicionar la disposición tridimensional de la red inflamatoria, ya que puede producir profundos cambios en la función de los FLS aumentando la síntesis de la IL-1 $\beta$ , MMP y quimiocinas tales como CCL2, CCL5 y CCL8. Las células B han demostrado ser capaces de producir y liberar al medio MMP-9 (gelatinasa) en respuesta a citocinas como la IL-1 $\beta$  o tras la activación con ésteres de forbol<sup>20</sup>. El verdadero papel de las enzimas proteolíticas liberadas por las células B en la degradación de la matriz cartilaginosa y ósea en la AR no se ha estudiado. Recientemente diversos miembros de la familia de las quimiocinas han sido implicados en los mecanismos de destrucción tisular al inducir la liberación al medio de MMP (colagenasas y gelatinasas) en FLS de pacientes con AR<sup>44</sup>. Sin embargo, hasta ahora, muy poco se conoce sobre el patrón de producción de quimiocinas por las células B de sangre periférica y prácticamente nada del tipo, la cantidad y la capacidad funcional de las quimiocinas producidas por los células B que infiltran el tejido sinovial de los pacientes con AR.

A la luz de los conocimientos actuales, parece evidente que los linfocitos B son importantes en la patogenia de la AR y participan en la inflamación sinovial a través de diversos mecanismos. Además de su papel clásico produciendo autoanticuerpos, las células B presentan autoantígenos a los linfocitos T CD4+ en la sinovial reumatoide, intervienen en la organización de la estructura folicular sinovial y liberan diversos factores solubles proinflamatorios y con capacidad de remodelar la matriz extracelular. La importancia relativa de estas funciones de las células B en la inflamación sinovial de la AR se desconoce hoy en día y es muy probable que su esclarecimiento permita una terapia anti-B más específica y eficaz.

## Bibliografía

- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307-10.
- Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:668-74.
- Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis – a molecular understanding. *Ann Intern Med*. 2002;136:908-22.
- Kotzin BL, Kappler J. Targeting the T cell receptor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1906-10.
- Davis LS, Schulze-Koops H, Lipsky PE. Human CD4+ T cell differentiation and effector function: implications for autoimmunity. *Immunol Res*. 1999;19:25-34.
- Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum*. 1990;33:768-73.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
- Schroder AE, Greiner A, Seyfert C, Berek C. Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:221-5.
- Yamanishi Y, Firestein GS. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of synovial cells. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:355-71.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61.
- Gallart T VJ, Lopez-Botel M. Organos y células del sistema inmunitario. En: *Medicina Interna*. Madrid: Harcourt; 2000. p. 3062-76.
- Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:394-403.
- Diamond B GC. B cells. En: Harris ED, editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7.<sup>a</sup> ed. Pennsylvania: WB Saunders; 2005. p. 153-74.
- Weyand CM, Goronzy JJ, Takemura S, Kurtin PJ. Cell-cell interactions in synovitis. Interactions between T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2:457-63.
- Weyand CM, Seyler TM, Goronzy JJ. B cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7 Suppl 3:S9-12.
- Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Coffield RH, O'Fallon WM, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol*. 2001;167:1072-80.
- Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol*. 2001;167:4710-8.
- Edwards JC, Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen. *Br J Rheumatol*. 1998;37:126-30.
- Pistoia V, Corcione A. Relationships between B cell cytokine production in secondary lymphoid follicles and apoptosis of germinal center B lymphocytes. *Stem Cells*. 1995;13:487-500.
- Trocme C, Gaudin P, Berthier S, Barro C, Zaoui P, Morel F. Human B lymphocytes synthesize the 92-kDa gelatinase, matrix metalloproteinase-9. *J Biol Chem*. 1998;273:20677-84.
- Pierce SK, Morris JF, Grusby MJ, Kaumaya P, Van Buskirk A, Srinivasan M, et al. Antigen-presenting function of B lymphocytes. *Immunol Rev*. 1988;106:149-80.
- Zvaifler NJ. The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Adv Immunol*. 1973;16:265-336.
- Vaughan JH. 1992 Joseph J. Bunim Lecture. Pathogenetic concepts and origins of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1-6.
- Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Biomed Pharmacother*. 2006;60:648-55.
- Wahle M, Pierer M, Krause A, Kolker S, Baerwald CG. Decreased catecholamine-induced cell death in B lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:425-8.
- Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res*. 2000;2:236-43.
- Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to anti-flaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2255-62.
- Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats JM, Van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3485-94.
- Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, Braschler KJ, Arend WP, Robinson WH, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116:961-73.
- Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000;43:155-63.
- Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van den Hoogen FH, Van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4:87-93.
- Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D. Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science*. 1999;286:1732-5.
- Van Gaalen FA, Toes RE, Ditzel HJ, Schaller M, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Association of autoantibodies to glucose-6-phosphate isomerase with extraarticular complications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:395-9.
- Herve CA, Wait R, Venables PJ. Glucose-6-phosphate isomerase is not a specific autoantigen in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:986-8.
- Schaller M, Stohl 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.
- Chou CC, Sun YJ, Meng M, Hsiao CD. The crystal structure of phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor/neuroleukin complexed with its carbohydrate phosphate inhibitors suggests its substrate/receptor recognition. *J Biol Chem*. 2000;275:23154-60.
- Sun YJ, Chou CC, Chen WS, Wu RT, Meng M, Hsiao CD. The crystal structure of a multifunctional protein: phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor/neuroleukin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:5412-7.

38. Matsumoto I, Maccioni M, Lee DM, Maurice M, Simmons B, Brenner M, et al. How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2002;3:360-5.
39. Pistoia V. Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunol Today.* 1997;18:343-50.
40. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A. Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *J Immunol.* 2004;172:3422-7.
41. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. V. Mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Clin Invest.* 1990;86:1790-8.
42. Kumkumian GK, Lafyatis R, Remmers EF, Case JP, Kim SJ, Wilder RL. Platelet-derived growth factor and IL-1 interactions in rheumatoid arthritis. Regulation of synoviocyte proliferation, prostaglandin production, and collagenase transcription. *J Immunol.* 1989;143:833-7.
43. Braun A, Takemura S, Vallejo AN, Goronzy JJ, Weyand CM. Lymphotoxin beta-mediated stimulation of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2140-50.
44. Garcia-Vicuna R, Gomez-Gavira MV, Dominguez-Luis MJ, Pec MK, Gonzalez-Alvaro I, Alvaro-Gracia JM, et al. CC and CXC chemokine receptors mediate migration, proliferation, and matrix metalloproteinase production by fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3866-77.