

Dra. Claudia Azucena Palafox Sánchez



El impacto de una citocina en autoinmunidad

Para mí como médico especialista fue difícil haber tomado la decisión de ser investigadora. Una vez que terminé mi formación como especialista en reumatología, me apasioné con la inmunología. El conocer a fondo el origen, función y vías moleculares relacionadas con las células y moléculas del sistema inmunológico y su participación en las enfermedades autoinmunes, me acercó a realizar un doctorado. El tener una formación sólida como científica me llevó a descubrir el mundo de generación y aplicación del conocimiento, del cual ahora formo parte.

Mi nombre es Claudia Azucena Palafox Sánchez, profesora investigadora, miembro del Sistema Nacional de Investigadores e Investigadoras (SNII) nivel 2. Soy médico cirujano y partero por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, médico especialista en reumatología por la Universidad de Guadalajara y doctora en ciencias biomédicas con orientación en inmunología por la Universidad de Guadalajara. Adscrita al Instituto

de Investigación en Ciencias Biomédicas (IICB), del cual soy miembro fundador. Actualmente tengo el nombramiento de jefa del Departamento de Disciplinas Filosófico, Metodológicas e Instrumentales del CUCS, en donde recientemente creamos el programa de Fomento a la Investigación Temprana en Pregrado (FITeP). Soy miembro del Colegio Mexicano de Reumatología y de la Academia Mexicana de Ciencias. Líder del Cuerpo Académico Inmunología Molecular. Tengo 57 artículos publicados, índice h de 16, con 887 citas; he formado recursos humanos de doctorado, maestría, especialidad y licenciatura.

Mi primera investigación como científica líder fue sobre la molécula BAFF, la cual es una molécula compleja con una relevante participación en la inmunología relacionada con los linfocitos B, cuyas funciones y regulación no están completamente esclarecidas, por lo cual se convirtió en mi principal línea de investigación y generación de conocimiento. BAFF, también conocida como BLYS (B cell-activating factor), es una citocina

perteneciente a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), que tiene un importante rol en la biología de los linfocitos B. El interés de estudiar BAFF, además de conocer sus funciones importantes sobre la población celular de mayor transcendencia en el lupus eritematoso sistémico (LES), al favorecer la supervivencia, maduración y activación de células B y la generación de anticuerpos, fue el hecho de que de entre más de cien moléculas que se han analizado como blancos terapéuticos para esta compleja enfermedad, el anticuerpo monoclonal neutralizante que se une a BAFF (belimumab) fue la primera nueva terapia aprobada para LES en cincuenta años. Sin embargo, a pesar del gran logro en la ciencia para esta enfermedad, no todo estaba completamente claro, por lo que a continuación describiré las inquietudes meramente clínicas que me llevaron a realizar mis trabajos de investigación.

En el estudio fase II (diseñado para evaluar la eficacia del medicamento en personas con LES y los efectos adversos del mismo) no se logró mejoría en todos los pacientes incluidos en el estudio, pero sí en un subgrupo de pacientes con alteraciones serológicas importantes (altos niveles de autoanticuerpos y consumo de complemento), los cuales presentaron una mejoría significativa a la semana 52 del estudio. Por lo cual en los dos estudios subsecuentes fase III, solo se incluyeron pacientes con autoanticuerpos positivos y enfermedad activa, lo cual no solo marcaba un fenotipo clínico que respondía especialmente al fármaco, si no también un fenotipo inmunológico diferente que se conjuntaba en ese efecto biológico de la citocina en células B y la producción de autoanticuerpos. Sin embargo, en los estudios fase III la mejoría que se observó en los pacientes tratados con belimumab fue ligeramente mejor en comparación con la terapia estándar, lo que resaltó los retos inherentes de tratar una enfermedad heterogénea y compleja con una molécula en específico. La terapia fue aprobada en 2011 para su

uso en pacientes adultos con LES activo y enfermedad positiva a autoanticuerpos, aunado a la terapia estándar; en 2019 fue aprobada para el tratamiento de lupus pediátrico; y en 2020 y 2022 para nefritis lúpica en adultos y menores, respectivamente.



Mi primer trabajo respecto a BAFF fue publicado en 2016 en la revista *Lupus*, la cual se considera una revista de relevante importancia para el área. En el trabajo evaluamos la expresión de BAFF, su homólogo APRIL y los receptores a los cuales se unen (BAFFR, TACI y BCMA) en la superficie de diferentes poblaciones de linfocitos B; principalmente nos centramos en células B naïve, inmaduras, de memoria y plasmablastos, esto en pacientes con LES. Encontramos niveles séricos elevados de BAFF y APRIL, los cuales se asociaron a lupus activo, aunado a una menor expresión de los receptores en todas las poblaciones celulares que evaluamos. De manera relevante, BCMA, uno de los receptores expresado principalmente en células B maduras, se encontró con baja expresión asociado a manifestaciones graves de lupus, como son la glomerulonefritis, serositis y anemia hemolítica, sugiriendo un papel importante de dicho receptor en la homeostasis del sistema BAFF en estos pacientes, lo cual resalta un perfil inmunológico que caracteriza a determinados fenotipos clínicos. Por lo cual, y para contestar por qué los pacientes con LES tenían una menor expresión del receptor BCMA en la membrana de las células B, en un trabajo posterior evaluamos los niveles solubles del receptor BCMA en 129 pacientes con lupus. Se encontró un incremento en los niveles solubles del receptor BCMA en los pacientes y no así en los controles, lo cual además se asoció con la actividad de la enfermedad.

Es decir, aquellos pacientes con la enfermedad activa perdían la expresión del receptor homeostático BCMA en la superficie de las células B, debido al corte proteolítico por enzimas presentes en estos pacientes, lo cual en nuestra interpretación contribuye a la pérdida de regulación inmunológica característica del LES. En este



estudio además encontramos que no solo los niveles de la citocina BAFF se encontraban elevados en los pacientes con LES, si no también su homólogo APRIL; ambas según análisis de curvas ROC se comportaron como biomarcadores de utilidad para la enfermedad.

Posteriormente, realizamos otro trabajo que incluyó un número mayor de muestra (175 pacientes con LES y 208 sujetos control); los pacientes incluidos presentaban diferentes características clínicas, lo cual nos permitió evaluar de mejor manera a la citocina BAFF en relación con los fenotipos clínicos, además de que analizamos la expresión del gen de BAFF. En este estudio confirmamos que los pacientes con LES tienen una alta expresión de BAFF en comparación con el grupo de sanos, y que esta mayor expresión se asocia con una enfermedad activa, nefritis lúpica y manifestaciones hematológicas, confirmando así la participación y efecto de la molécula en fenotipos clínicos específicos. Finalmente, en fechas recientes hemos logrado identificar la expresión de los componentes del sistema BAFF en subpoblaciones que participan en la patogénesis del lupus: linfocitos B dobles negativos y linfocitos B naive activados, ambas poblaciones propensas a diferenciarse en células plasmáticas productoras de anticuerpos de manera extrafolicular en tejidos afectados o inflamados, como el riñón. Además, analizamos la expresión del sistema BAFF en poblaciones de linfocitos T, las cuales se han encontrado incrementadas en los pacientes y relacionadas con la enfermedad activa, abonando al conocimiento la importancia del receptor de BAFF, BAFFR en los linfocitos T que estimulan a los linfocitos B para su diferenciación a células productoras de anticuerpos de manera folicular y extrafolicular denominados linfocitos T foliculares circulantes (cTfh) y linfocitos T cooperadores periféricos (Tph).

En 2023, el Colegio Mexicano de Reumatología me otorgó el premio al mejor trabajo de Investigación Básica “Dr. Donato Alarcón Segovia”. Para mí este reconocimiento ha sido el honor más grande que he tenido como científica. Continuar con mi práctica clínica como especialista en reumatología, además de mantener mis actividades como investigadora, se ha convertido en un verdadero reto en mi día a día. Sin embargo, considero altamente gratificante en mi vida profesional combinar y compartir ambas pasiones. La ciencia siempre suma al médico. 🍓

Referencias

1. Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, Oregon-Romero E, Machado-Contreras JR, Muñoz-Valle JF, *et al.* Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2016;25(6):582-92. doi: 10.1177/0961203315608254
2. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, Cruz A, Marín-Rosales M, Muñoz-Valle JF. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1-11. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0
3. Marín-Rosales M, Cruz A, Salazar-Camarena DC, Santillán-López E, Espinoza-García N, Muñoz-Valle JF, *et al.* High BAFF expression associated with active disease in systemic lupus erythematosus and relationship with rs9514828C>T polymorphism in TNFSF13B gene. *Clin Exp Med* [Internet]. 2019;19(2):183-90. doi: 10.1007/s10238-019-00549-8
4. Álvarez Gómez JA, Salazar-Camarena DC, Román-Fernández IV, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, Muñoz-Valle JF, *et al.* BAFF system expression in double negative 2, activated naïve and activated memory B cells in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14(aug.):1-11. doi: 10.3389/fimmu.2023.1235937
5. Sagrero-Fabela N, Ortiz-Lazareno PC, Salazar-Camarena DC, Cruz A, Cerpa-Cruz S, Muñoz-Valle JF, *et al.* BAFFR expression in circulating T follicular helper (CD4+CXCR5+PD-1+) and T peripheral helper (CD4+CXCR5-PD-1+) cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2023;32(9):1093-104. doi: 10.1177/09612033231189804

