



Editorial

Descifrando la asociación de los anticuerpos antiproteína P ribosomal y el cuadro neuropsiquiátrico del lupus eritematoso sistémico

Deciphering the association of anti P ribosomal antibodies and neuropsychiatric affection in systemic lupus erythematosus

Jozélio Freire de Carvalho*, Vilma S. Trindade Viana y Eloísa Bonfá

Disciplina de Reumatología, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 6 de junio de 2009

La afectación del sistema nervioso central con amplio espectro de eventos neurológicos y/o psiquiátricos es un hallazgo común en el lupus eritematoso sistémico (LES), prevaleciendo entre el 25 y el 70% de los pacientes. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) se incluyen la depresión profunda, la psicosis, los cambios del humor, el dolor de cabeza, la ansiedad y la disfunción cognitiva.

Las evidencias han fortalecido el papel de varios anticuerpos en la patogénesis de las complicaciones psiquiátricas del LES, incluyendo los anticuerpos antiproteína P ribosomal (anti-rib P). Estos anticuerpos fueron descritos en el suero de pacientes con LES por Elkon et al, y exhiben reactividad a un complejo molecular de 3 fosfoproteínas constituyentes de la subunidad mayor del ribosoma denominadas de P0 (38 kD), P1 (19 kD) y P2 (17 kD)¹. El interés creciente en los anticuerpos anti-rib P proviene de la demostración de su alta especificidad para el LES, lo que les atribuye una gran importancia y su inserción en el menú de anticuerpos de auxilio al diagnóstico de esta patología, que incluye los anticuerpos anti-ADN nativo (ADNdh) y antígeno Smith²⁻⁴.

La incidencia del anticuerpo anti-rib P en el LES es muy variable, dependiendo del grupo étnico de los pacientes evaluados, de la temporalidad de la muestra analizada en relación con la actividad de la enfermedad, así como de la especificidad y de la sensibilidad de la metodología empleada en la detección de esos anticuerpos. En relación con los factores étnicos se sabe que la incidencia del anticuerpo anti-rib P es menor en la población general de pacientes con LES de origen caucásico (13%) y afroamericano (20%) y mayor en los asiáticos (chinos: 38%)⁵⁻⁷. Esta variabilidad étnica ha sido atribuida a la asociación a algunos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II

(MHC-II) como fue demostrado por la mayor positividad de anticuerpos anti-rib P en pacientes con alelo HLA-DQB1 *0602⁵.

Su incidencia exhibe también una relación con la actividad global del lupus en vista de que, mientras en la población general de pacientes con lupus idiopático es del 10 al 15%, ese valor aumenta hasta un 40% cuando los mismos se encuentran con agudizaciones de su enfermedad⁸. Otro hallazgo importante es su mayor positividad en el LES juvenil (40%) comparativamente a aquélla observada en la población adulta⁹.

La relación entre la positividad del anticuerpo anti-rib P y la actividad NP en el LES ha sido bien demostrada en varios estudios^{10,11}. Bonfa et al relataron por primera vez que la presencia de los anticuerpos anti-rib P mostraba una asociación a cuadro NP en el LES¹². En este estudio, de 20 pacientes con psicosis lúpica grave que necesitaron hospitalización, 18 presentaron anticuerpos anti-rib P. Además de eso, la relación temporal de estos anticuerpos con la manifestación de psicosis fue evidenciada por el seguimiento longitudinal de 2 de los pacientes, que reveló un significativo aumento de los niveles séricos del anticuerpo antecediendo el inicio del cuadro psiquiátrico y su reducción con la mejoría del cuadro clínico. En contraste, los títulos de anticuerpos anti-ADNdh no se elevaron con la manifestación de la psicosis¹². Posteriormente, Schneesbaum et al¹³ confirmaron la asociación entre el anticuerpo anti-rib P y la psicosis en un estudio de 269 pacientes con LES. Además de esto, los autores verificaron que los títulos de esos anticuerpos eran más bajos en el líquido cefalorraquídeo que en el suero, sugiriendo una posible relación entre el anticuerpo anti-rib P y las neuronas. Ya en otro estudio se demostró un enriquecimiento de esos anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo en comparación con el suero en pacientes con cuadro NP complejo asociado al lupus¹⁴. La demostración *in vitro* de la relación de los anticuerpos purificados anti-rib P con la superficie de células de neuroblastoma corrobora la hipótesis de que estos anticuerpos puedan tener un papel en la patogénesis del cuadro NP¹⁵. La asociación del anticuerpo anti-rib P con el cuadro

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reumatolo@usp.br (J.F. de Carvalho).

NP fue también evidenciada en niños con LES, ya que la detección de altos niveles de esos anticuerpos posibilitó la distinción de la psicosis asociada al lupus de la psicosis primaria¹⁶. En ese mismo estudio, la detección seriada del anticuerpo anti-rib P fue útil en la monitorización de la actividad de la enfermedad, ya que el 40% de los niños con psicosis asociada al LES presentó niveles elevados del anticuerpo durante la fase aguda del cuadro psicótico y posterior disminución durante su remisión.

A pesar de esas fuertes evidencias entre las décadas de 1980 y 1990, la relación temporal del anticuerpo anti-rib P con el cuadro NP en el LES no ha sido un hallazgo universal^{10,11,17-19}. Probables causas para tal discrepancia incluyen la utilización de diferentes preparaciones antigénicas de las proteínas P ribosomales y diferentes metodologías en la detección de los anticuerpos anti-rib P, en los criterios no uniformes para el establecimiento de la positividad, así como la temporalidad entre la colecta de la muestra en relación con el evento clínico. Además de esto, se debe considerar la dificultad de establecer con rigor las definiciones y las clasificaciones clínicas debido al amplio espectro de manifestaciones del cuadro psiquiátrico del LES. De hecho, en el mayor estudio de metaanálisis que incluyó 1.537 pacientes con LES, la ausencia de precisión de la prueba del anticuerpo anti-rib P para el diagnóstico del lupus NP estuvo posiblemente relacionada con la utilización de criterios no uniformes para la definición de esa complicación, pues la frecuencia del cuadro NP fue extremadamente variable en los diversos centros incluidos en el estudio²⁰. Por otro lado, un estudio reciente sobre 420 pacientes con LES de una cohorte de inyección suministró datos que confirman la asociación específica del anticuerpo anti-rib P y la psicosis lúpica²¹.

A pesar de esta discrepancia observada en humanos, los modelos experimentales han fortalecido esa relación del anticuerpo anti-rib P con las alteraciones NP. La primera demostración fue la inducción en ratones de trastornos del comportamiento asociados a alteraciones electroencefalográficas resaltantes después de la inyección intraventriculo cerebral (IVC) de anticuerpos anti-rib P²². Más recientemente, la depresión autoinmune fue inducida en ratones por la inyección IVC de estos anticuerpos simultáneamente al déficit motor o cognitivo de los animales²³. La evidencia de la relación del anticuerpo con las neuronas de las áreas olfatoria y límbica sugiere la implicación de las mismas en la patogénesis de la depresión. De hecho, el tratamiento con drogas antidepressivas (fluoxetina) y la exposición al olor cítrico mejora el cuadro depresivo de estos animales²⁴.

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden estar involucrados en esa asociación no están aún completamente aclarados. Sin embargo, la demostración de la expresión de las proteínas P en la membrana de algunos tipos celulares sugiere que la accesibilidad de la molécula a los anticuerpos circulantes puede tener consecuencias patológicas. Es posible sugerir que la proteína P presente en la superficie de las células puede actuar como receptor que puede ser modulado por el anticuerpo específico²³. Varios tipos de células expresan proteínas análogas a la proteína P ribosomal (linfocitos T^{25,26}, monocitos^{27,28}, células endoteliales²⁹⁻³¹) con potenciales consecuencias patológicas. La producción de citocinas puede también ser influenciada por los anticuerpos anti-rib P. En este sentido, el trabajo de Sun et al demostró que esos anticuerpos inhiben la expresión de interleucina-12, de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y de iNOS (forma inducible de la óxido nítrico sintasa) en cultivos de macrófagos y aumentan la producción de interleucina-10 justificando, así, el aumento de la respuesta Th2 (linfocitos T colaboradores del subtipo 2) que es el modelo de respuesta inmunológica más observado en el LES²⁸.

Además de esto, fue documentada la capacidad de los anticuerpos anti-rib P de penetración en células viables comprometiendo la síntesis proteica e induciendo la disfunción celular^{32,33}.

Pero el mayor avance en la comprensión del posible mecanismo llevando a la disfunción neuronal viene del estudio de Matus et al, que demuestra la relación del anticuerpo anti-rib P con una nueva proteína de la membrana de la superficie de la neurona. Esa proteína está presente en las neuronas de áreas del cerebro involucradas con la memoria, el conocimiento y las emociones y ausente en los astrocitos. La incorporación de anticuerpos anti-rib P en cultivo de células cerebrales indujo el aumento de la entrada de calcio en las neuronas, resultando en su muerte por apoptosis³⁴. Estos resultados muestran de forma elegante un posible mecanismo para la psicosis inducida por el anticuerpo anti-rib P.

En las últimas 2 décadas hubo un enorme avance en la comprensión del posible papel patogénico de los anticuerpos anti-rib P y su posible asociación al cuadro NP en el lupus. A pesar de estas evidencias, ni todos los pacientes con anticuerpos anti-rib P presentan psicosis ni el anticuerpo está obligatoriamente presente en todos los pacientes con psicosis asociada a lupus. Por otra parte, el hallazgo del anticuerpo en paciente con LES con trastorno psiquiátrico es un gran auxilio para el seguimiento longitudinal de los mismos, pudiendo inclusive anteceder a nuevos brotes NP.

En el intento de obtener evidencias menos divergentes, y para una mejor comprensión de los elementos participantes en el cuadro NP en el LES, es aconsejable seguir un plan de trabajo que incluya un diagnóstico basado en criterios rigurosos establecidos y relacionados con una clasificación más uniforme de las diversas manifestaciones NP, la detección de un grupo selecto de autoanticuerpos en el suero y/o líquido cefalorraquídeo, el empleo de metodologías estandarizadas, la evaluación de neuroimágenes y la aplicación de pruebas neuropsicométricas apropiadas.

Bibliografía

- Elkon KB, Parnassa AP, Foster CL. Lupus autoantibodies target ribosomal proteins. *J Exp Med*. 1985;162:459-71.
- Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum*. 1986;29:981-5.
- Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampieri S, Quinzani M, Bendo R, et al. Diagnostic tests for antiribosomal P protein antibodies: A comparative evaluation of immunoblotting and ELISA assays. *J Autoimmun*. 2002;19:71-7.
- Ersvaer E, Bertelsen LT, Espenes LC, Bredholt T, Bøe SO, Iversen BM, et al. Characterization of ribosomal P autoantibodies in relation to cell destruction and autoimmune disease. *Scand J Immunol*. 2004;60:189-98.
- Teh LS, Lee MK, Wang F, Manivasagar M, Charles PJ, Nicholson GD, et al. Antiribosomal P protein antibodies in different populations of patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993;32:663-5.
- Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, Georgescu L, Elkon KB. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1833-9.
- Isenberg DA, Garton M, Reichlin W, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol*. 1997;136:229-33.
- Sato T, Uchiyama T, Ozawa T, Kikuchi M, Nakano M, Kominami R, et al. Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J Rheumatol*. 1991;18:1681-4.
- Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, James J, Lehman TA, Palermo R, et al. Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus compared with the adult disease. *Arthritis Rheum*. 1999;42:69-75.
- Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danielli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:1357-66.
- Almeida D, Antolin J, Américo MJ, Cantabrana A, Rocas A, Hayeck M. Antiribosomal antibodies as activity markers in systemic lupus erythematosus. *An Med Interna*. 2002;19:73-5.
- Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. 1987;317:265-71.
- Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1991;90:54-62.

14. Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32:34–9.
15. Koren E, Reichlin MW, Koscec M, Fugate RD, Reichlin M. Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane-related target on human cells. *J Clin Invest.* 1992;89:1236–41.
16. Press J, Palayew K, Laxer RM, Elkon K, Eddy A, Rakoff D, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:671–6.
17. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: A role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:366–72.
18. Van Dam A, Nossent H, De Jong J, Meilof J, Ter Borg EJ, Swaak T, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins. A cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol.* 1991;18:1026–34.
19. Teh LS, Bedwell AE, Isenberg DA, Gordon C, Emery P, Charles PJ, et al. Antibodies to protein P in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:489–94.
20. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:312–24.
21. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:843–53.
22. Gaburo N, Timoiaria C, Bueno C, Cossermelli W, Bonfa E. In vivo effects of antiribosomal P protein antibodies injections into lateral ventricle of the rat brain [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1995;38(Suppl 9):864.
23. Katzav A, Solodееv I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum.* 2007;56:938–48.
24. Katzav A, Ben-Ziv T, Chapman J, Blank M, Reichlin M, Shoenfeld YJ. Anti-P ribosomal antibodies induce defect in smell capability in a model of CNS-SLE (depression). *J Autoimmun.* 2008;31:393–8.
25. Stafford HA, Chen AE, Anderson CJ, Paul AG, Wyatt EL, Lee LA, et al. Anti-ribosomal and 'P-peptide'-specific autoantibodies bind to T lymphocytes. *Clin Exp Immunol.* 1997;109:12–9.
26. Sun KH, Tang SJ, Lin ML, Wang YS, Sun GH, Liu WT. Monoclonal antibodies against human ribosomal P proteins penetrate into living cells and cause apoptosis of Jurkat T cells in culture. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:750–6.
27. Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum.* 2005;52:847–55.
28. Sun KH, Tang SJ, Chen CY, Lee TP, Feng CK, Yu CL, et al. Monoclonal ribosomal P autoantibody inhibits the expression and release of IL-12, TNF-alpha and iNOS in activated RAW macrophage cell line. *J Autoimmun.* 2005;24:135–43.
29. Reichlin M. Presence of ribosomal P protein on the surface of human umbilical vein endothelial cells. *J Rheumatol.* 1996;23:1123–5.
30. Yoshio T, Masuyama J, Kano S. Antiribosomal P0 protein antibodies react with the surface of human umbilical vein endothelial cells. *J Rheumatol.* 1996;23:1311–2.
31. Frampton G, Moriya S, Pearson JD, Isenberg DA, Ward FJ, Smith TA, et al. Identification of candidate endothelial cell autoantigens in systemic lupus erythematosus using a molecular cloning strategy: A role for ribosomal P protein P0 as an endothelial cell autoantigen. *Rheumatol (Oxford).* 2000;39:1114–20.
32. Reichlin M. Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: Cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins. *J Autoimmun.* 1998;11:557–61.
33. Koscec M, Koren E, Wolfson-Reichlin M, Fugate RD, Trieu E, Targoff IN, et al. Autoantibodies to ribosomal P proteins penetrate into live hepatocytes and cause cellular dysfunction in culture. *J Immunol.* 1997;159:2033–41.
34. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Fariás P, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med.* 2007;204:3221–34.