



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FACTORES RELACIONADOS  
CON LA AUTOINMUNIDAD



FACULTAD DE QUIMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**

QUE PRESENTA:

**EDITH TORRES CARMONA**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof. Rodolfo Pastelín Palacios
Vocal	Prof. Fernando García Tamayo
Secretario	Prof. Patricia Elvira Berrón Ruiz
Primer Suplente	Prof. Luis Ignacio Terrazas Valdés
Segundo Suplente	Prof. Jorge Fernando Paniagua Solís

Sitio Donde se Desarrolló el Tema :

Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

Asesor del Tema :



---

Dr. Fernando García Tamayo

Sustentante :



---

Edith Torres Carmona

## AGRADECIMIENTO

A mis padres :

Martiniano y María Luisa, con respeto y  
carifio por su estímulo y comprensión.

A mis hermanos :

José Luis y Marco Antonio.

A mi esposo Angel.

A mi amiga Lucía.

A todos aquellos que han estado a mi lado en los  
momentos de alegría y de tristeza.

A quienes, con su amistad y carifio, me han  
impulsado a seguir adelante.

Al Dr. Fernando García Tamayo, por aceptar ser  
mi asesor.

## FACTORES RELACIONADOS CON LA AUTOINMUNIDAD

contenido	página
I. INTRODUCCION.	1
II. TOLERANCIA INMUNOLOGICA HACIA ANTIGENOS PROPIOS.	8
III. PRIMERAS TEORIAS PARA EXPLICAR LA AUTOINMUNIDAD.	19
1) Antígenos secuestrados.	19
2) Defectos de los macrófagos.	22
3) Defectos del timo.	29
IV. LA RESPUESTA NORMAL DE AUTOANTICUERPOS.	32
1) Los autoanticuerpos naturales.	32
2) Activación policlonal de linfocitos B.	33
3) Similitudes entre antígenos propios y extraños.	35
V. EL RECONOCIMIENTO DE LO PROPIO Y LO EXTRAÑO.	41
1) Desequilibrios en la red de idiotipos y antiidiotipos.	41
2) Cambios en la expresión y en el reconocimiento de las moléculas HLA de la Clase II.	51
VI. OTROS MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD.	61
1) Defectos intrínsecos de los linfocitos B.	61
2) Defectos de los linfocitos T supresores.	63
3) Defectos en la síntesis de interleucinas.	65
VII. INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES.	69
1) Deficiencias del sistema complemento.	69
2) Deficiencias en la síntesis de anticuerpos.	72
3) Envejecimiento y autoinmunidad.	74
4) Cáncer y autoinmunidad.	78
5) Infecciones y autoinmunidad.	78
VIII. OTROS TRASTORNOS DE LA MODULACION INMUNOLOGICA.	85
1) Hormonales.	85
2) Embarazo.	86
3) Anormalidades en la glicosilación.	88
4) Fármacos.	89
IX. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.	91
X. RESUMEN.	92
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	93

#### LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

LPS	Lipopolisacárido.
Ig G	Inmunoglobulina G.
Ig M	Inmunoglobulina M.
Con A	Concanavalina A.
IL-1	Interleucina 1.
IL-2	Interleucina 2.
IL-6	Interleucina 6.
IFN- $\gamma$	Interferón gamma.
LES	Lupus eritematoso sistémico.
DNA	Acido desoxiribonucleico.
Th	Linfocito T colaborador.
Ts	Linfocito T supresor.
LTC	Linfocito T citotóxico.
HLA	Antígenos de los leucocitos humanos.
CD	Antígenos de diferenciación celular.
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad.
TSH	Hormona estimulante del tiroides.
RLT	Receptor del linfocito T.
HGC	Hormona Gonadotropina coriónica.
LECA	Lupus eritematoso cutáneo atípico.
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana.

## CAPITULO 1. INTRODUCCION

Al final del siglo pasado, cuando se descubrió que algunas células sanguíneas tenían la propiedad de fagocitar y que en el suero existían anticuerpos capaces de neutralizar toxinas, se introdujo el concepto de los MECANISMOS DEFENSIVOS como una forma de explicar la sobrevivencia de los organismos pluricelulares en un medio ambiente donde abundaban los microorganismos patógenos. Los primeros estudios sobre la respuesta del sistema inmunitario estuvieron dirigidos, casi exclusivamente, a investigar las características de los factores que proporcionaban esa protección. Simultáneamente, también se estudió la forma de utilizar la especificidad de la respuesta inmunitaria para llevar a cabo el diagnóstico serológico o la profilaxis de las principales enfermedades infectocontagiosas de esa época.

Después que se publicaron los resultados de las primeras investigaciones, fue evidente que el sistema inmunitario de las personas sanas siempre respondía eficientemente contra los antígenos extraños y que, como una consecuencia, éstos eran rechazados o eliminados mediante una reacción inflamatoria. En cambio, ninguna persona normal iniciaba una respuesta contra sus antígenos autólogos, los cuales siempre eran tolerados por ser parte del propio cuerpo. Desde entonces se conoce el término

HORROR AUTOTOXICUS que fue propuesto por Ehrlich.

La falta de respuesta o TOLERANCIA INMUNOLOGICA hacia los antigenos propios resultó un mecanismo tan importante para la conservación de la salud como la RESPUESTA INMUNOLOGICA contra los antigenos extraños.

De este modo se aceptó que el sistema inmunitario tenía dos formas diferentes de responder : una POSITIVA y otra NEGATIVA. La primera respuesta era la responsable del rechazo de los antigenos extraños o INMUNIDAD, mientras que la segunda explicaba la TOLERANCIA de los antigenos propios.

Una vez definidos estos conceptos, el siguiente paso permitió la observación de enfermedades inmunológicas caracterizadas por trastornos en una u otra de estas dos respuestas. Los defectos de la inmunidad fueron denominados INMUNODEFICIENCIAS y en estos casos se pudo comprobar que los pacientes tenían debilitadas sus defensas y presentaban un amplio espectro de infecciones recurrentes. En cambio, los trastornos de la tolerancia inmunológica, que implicaban el reconocimiento de los antigenos propios y la consiguiente lesión tisular mediada por mecanismos inmunitarios, fueron llamados ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS. Al principio, las enfermedades autoinmunitarias parecían ser pocas y estaban mal definidas. Actualmente se acepta que se encuentran presentes en un 5 al 7 por ciento de la población mundial (1).



Las primeras proposiciones para explicar la especificidad de los mecanismos responsables de la inmunidad condujeron a la formulación de la TEORIA DEL MOLDE. Según esta hipótesis, los antígenos instruían a las células del sistema inmunitario para que sintetizaran anticuerpos con la complementariedad estereoquímica necesaria para ligarse a los determinantes antigénicos. La teoría del molde fue aceptada durante varias décadas, sin embargo terminó por ser rechazada porque no proponía bases razonables para comprender el fenómeno de la tolerancia inmunológica.

Burnet y Fenner, asociados en 1949, y posteriormente el mismo Burnet y Jerne, trabajando independientemente durante la siguiente década, contribuyeron para la formulación inicial de otra teoría que fue llamada DE LA SELECCION CLONAL (2). Estas nuevas ideas vinieron a substituir paulatinamente el anterior concepto del molde antigénico. Según la nueva proposición, en el sistema inmunitario pre-existían una gran cantidad de células con receptores de membrana capaces de interaccionar con cualquier antígeno extraño que existiera en la naturaleza. Los antígenos seleccionaban los linfocitos, los cuales proliferaban hasta formar una clona de células que iba a sintetizar grandes cantidades de anticuerpos con una especificidad igual a la de los receptores de membrana que habían intervenido en el proceso de la selección.

Cuando Burnet propuso sus teorías para explicar el origen de la enorme diversidad de los sitios activos de los anticuerpos, tuvo necesariamente que formular una hipótesis complementaria para explicar también la ausencia de cualquier respuesta contra los

antígenos propios. De este modo se introdujo el concepto de las CLONAS PROHIBIDAS. De acuerdo a esta última proposición, normalmente el sistema inmunitario prohibía la circulación sanguínea de todas aquellos linfocitos capaces de reconocer los antígenos propios. La eliminación de las clonas prohibidas se llevaba a cabo durante el desarrollo embrionario, de modo que, al momento del nacimiento, los animales vertebrados normales solamente conservaban las células inmunocompetentes capaces de responder contra lo extraño. Según esta nueva hipótesis de Burnet, la autoinmunidad significaba que algunas CELULAS PROHIBIDAS se habían escapado del proceso de eliminación y habían persistido en el cuerpo durante cierto tiempo hasta encontrar circunstancias propicias para multiplicarse y expresar su autorreactividad.

Como un complemento a la TEORIA DE LA SELECCION CLONAL, también se expresaron opiniones en favor de que, normalmente, en el cuerpo de todo animal vertebrado existían antígenos que estaban SECUESTRADOS. La aparición de la autoinmunidad ya no se relacionó exclusivamente con la sobrevivencia de las CLONAS PROHIBIDAS autorreactivas sino, además, con la liberación a los espacios intersticiales y a la sangre de los antígenos secuestrados. A causa de traumas y/o infecciones, ellos salían fuera de las envolturas que los habían conservado fuera del contacto con el sistema inmunitario, estimulaban linfocitos autorreactivos e iniciaban una respuesta autoinmunitaria positiva.

Con el paso del tiempo surgieron algunas dudas sobre las supuestas diferencias que debían existir entre los antígenos propios y extraños. La búsqueda de REACCIONES CRUZADAS reveló que eran numerosos los determinantes antigénicos compartidos por organismos de especies diferentes. Fue necesario reevaluar los fundamentos hipotéticos que sostenían algunos dogmas inmunológicos. Todo esto significó el surgimiento de nuevas teorías para explicar la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios. Sin embargo, lo más importante fue que, desde ese momento, los antígenos propios ya no fueron considerados como moléculas completamente autólogas. Numerosos trabajos demostraron la existencia de una gran cantidad de microorganismos y aún animales pluricelulares que podían sintetizar moléculas con determinantes antigénicos iguales o similares a los que normalmente estaban presentes en las personas (3).

Con el descubrimiento de las CELULAS SUPRESORAS se desarrollaron nuevas hipótesis que proponían la existencia de CELULAS AUTORREACTIVAS en todos los individuos normales. En ese momento comenzaron las investigaciones sobre los probables mecanismos supresores que controlaban la aparición de cualquier respuesta inmunitaria contra lo propio. Como también habían sido encontradas las CELULAS COLABORADORAS, se introdujo simultáneamente el concepto de la MODULACION INMUNOLOGICA y el sistema inmunitario dejó de ser un conjunto de mecanismos encargados exclusivamente de destruir los microorganismos patógenos y de vigilar la aparición del cáncer. Paulatinamente

se fue conociendo que las actividades del sistema inmunitario estaban íntimamente relacionadas con la de varios otros tejidos y que existía una homeostasis entre todos ellos, particularmente entre los sistemas inmunitario y neuroendócrino (4).

Varios años más tarde se descubrió que la diversidad de los receptores de los linfocitos T y B dependía de la selección y el reordenamiento al azar de los genes que codificaban las secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables de los sitios activos (5). La capacidad del sistema inmunitario para reconocer las diferencias entre los antígenos propios y extraños comenzaron a ser estudiadas con la ayuda de nuevas técnicas. Así por ejemplo, con sondas moleculares se identificaron los segmentos de ácidos nucleicos que llevaban únicamente los GENES FUNCIONALES seleccionados durante las primeras etapas de la maduración de los linfocitos. Por otra parte, los linfocitos autorreactivos fueron fusionados a células plasmáticas malignizadas y los HIBRIDOMAS resultantes produjeron abundantes cantidades de AUTOANTICUERPOS MONOCLONALES que sirvieron para estudiar la especificidad de sus reacciones con los determinantes antigénicos propios y extraños (6).

De este modo, la AUTOINMUNIDAD comenzó a ser estudiada como una alteración de los mecanismos moleculares responsables del reconocimiento inmunológico. Por otra parte, decayó el interés por los linfocitos T supresores (Ts) y aumentó considerablemente la importancia de una larga serie de FACTORES INMUNOMODULADORES, entre ellos las interleucinas, que eran necesarios para conservar

la homeostasis del sistema. El interés por la inmunomodulación condujo a confirmar la existencia de numerosas sustancias de origen exógeno y endógeno que podían desviar la intensidad y la calidad de la respuesta inmunitaria (7).

Todos estos nuevos conocimientos y las nuevas teorías que han surgido a raíz de los mismos, justifican la presente revisión y actualización del capítulo de la autoinmunidad. La mayoría de los libros de texto (8) continúan mostrando que la pérdida de la tolerancia inmunológica se debe a una larga lista de posibles mecanismos de lesión mezclados con probables factores facilitadores. La cantidad de mecanismos es tan grande que ya no se distinguen las antiguas hipótesis, actualmente desplazadas, de las nuevas posibilidades que todavía no se definen completamente.

En el presente trabajo de investigación bibliográfica se revisa una parte de los artículos publicados últimamente sobre los MECANISMOS responsables de la pérdida de la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios y de la aparición de la autoinmunidad.

Esta patología inmunológica depende fundamentalmente de las moléculas HLA, de los receptores de los linfocitos T y de algunos factores ambientales, como las infecciones, que facilitan el reconocimiento de antígenos compartidos. Además, en el presente trabajo se estudian los artículos que se consideran más importantes sobre la red de idiotipos y antiidiotipos y sobre la actividad de ciertas

citocinas que estimulan el sistema inmunitario. Finalmente, para tener una idea general respecto a las causas de la autoinmunidad, también se revisan algunos trabajos publicados sobre los FACTORES que, directa o indirectamente, pueden influir en la pérdida de la tolerancia inmunológica contra lo propio. En dos capítulos aparte se discuten los resultados de la revisión y se presentan varias conclusiones así como la bibliografía consultada.

## CAPITULO 2. TOLERANCIA INMUNOLOGICA HACIA LOS ANTIGENOS PROPIOS

A todo lo largo de la evolución de las especies de animales vertebrados, el éxito que obtuvo la aparición del sistema inmunitario se fundamenta en que normalmente sus células no rechazaron los antígenos presentes en los tejidos propios, mientras que, al contrario, sí respondieron eficientemente contra cualquier antígeno extraño que lograba penetrar al cuerpo.

Cuando se propuso la existencia de una TOLERANCIA hacia lo propio y la falta de tolerancia hacia lo extraño, este primer concepto fue sumamente importante porque en él se apoyaron todas las investigaciones que contribuyeron al desarrollo de la Inmunología durante la primera mitad del presente siglo. Sin embargo, en los últimos años se han publicado varios trabajos cuyos resultados sugieren que, en un estado de salud ideal, los animales vertebrados normales tienen en su sangre circulante linfocitos T y B con receptores de membrana capaces de reconocer los antígenos propios (células autorreactivas), así como una gran diversidad de autoanticuerpos. Esta situación sirvió para que algunos inmunólogos separaran tres etapas diferentes de la respuesta inmunitaria dirigida contra los determinantes

antigénicos propios :

- 1) el AUTORRECONOCIMIENTO,
- 2) la AUTORREACTIVIDAD,
- 3) la ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA.

La existencia del autorreconocimiento como un evento normal ha tratado de ser explicado de acuerdo a las proposiciones de la hipótesis de la red de idiotipos y antidiotipos (9). Una serie de trabajos (10) respecto a las bases genéticas de la variabilidad al azar que tienen los sitios activos de los receptores de los linfocitos también han contribuido considerablemente a comprender que la tolerancia no implica necesariamente la ausencia de un autorreconocimiento.

Sin embargo, la producción de autoanticuerpos por las personas sanas continúa siendo un evento difícil de explicar. Algunos autores (11) han propuesto que la presencia de una cantidad adecuada de autoanticuerpos sería un evento benéfico que ayudaría a eliminar los desechos de los tejidos propios y facilitaría la reparación de los tejidos dañados. Actualmente se conoce que, cuando los linfocitos alcanzan su madurez, todos ellos pueden expresar sobre su membrana una cantidad cercana a  $10^{15}$  receptores diferentes capaces de reconocer un número similar de diferentes determinantes antigénicos, tanto propios como extraños. Algunos inmunólogos proponen que todos ellos pueden encontrarse



presentes en la sangre de una persona sana. La falta de una respuesta contra los antígenos autólogos se debe a que los linfocitos T autorreactivos se encuentran anergizados o tienen suprimidas sus actividades biológicas. Sin embargo, otro grupo de inmunólogos está a favor de que los linfocitos T autorreactivos no existen en la sangre circulante porque son eliminados en el timo cuando ellos expresan el receptor  $\gamma/\delta$  (12).

Estos diferentes puntos de vista han sido de utilidad porque han estimulado un gran número de investigaciones con el fin de explicar los mecanismos responsables de la tolerancia. Una gran parte de los autores consultados considera que la tolerancia hacia lo propio tiene un fundamento genético y que, por consiguiente, los mecanismos responsables de la autoinmunidad actúan al mismo nivel. Algunos inmunólogos ahora se preguntan si existen o no los agrupamientos particulares de genes que son necesarios para ensamblar los sitios activos que van a participar en el reconocimiento de los antígenos propios (13). Por el contrario, otros opinan que, una vez eliminados los linfocitos autorreactivos, el sistema inmunitario se vale del reordenamiento de genes que se utiliza para reconocer los antígenos extraños y los emplea para ensamblar nuevas moléculas que funcionan como receptores capaces de reconocer lo propio (14).

La hipótesis de Jerne (15) respecto a la existencia de una red de idiotipos y antiidiotipos había aportado las bases teóricas para explicar los mecanismos por los cuales, en las personas sanas, el sistema inmunitario lograba un equilibrio que evitaba la

aparición de las enfermedades autoinmunitarias. Los postulados de Jerne sirvieron para establecer que la normalidad inmunológica implicaba la existencia de células T y B autorreactivas. Actualmente las hipótesis de Jerne han sido modificadas y no todos los inmunólogos aceptan sus teorías tal como fueron propuestas inicialmente. Sin embargo, independientemente de que la red de idiotipos y antiidiotipos sea o no un mecanismo crucial para el mantenimiento de la tolerancia, parece probable que, normalmente, todas las funciones de los linfocitos se encuentran moduladas por varios mecanismos endógenos. En los últimos años se ha descubierto otra red, de FACTORES INMUNOMODULADORES (7), cuyo desequilibrio puede repercutir desfavorablemente sobre los mecanismos encargados de conservar la tolerancia inmunológica.

En líneas generales, se puede decir que AUTOINMUNIDAD significa una pérdida o un trastorno de los mecanismos que normalmente impiden la respuesta del sistema inmunitario contra los antígenos del propio cuerpo. Al escaparse de los mecanismos humorales y celulares que eliminan o suprimen su respuesta, los linfocitos dejan de ser tolerantes hacia los epítopes propios, responden activamente contra ellos y, como una consecuencia, provocan lesiones tisulares que se manifiestan como enfermedades.

Después de todo lo anterior podemos ahora decir que el estudio de la etiología de la autoinmunidad es el estudio de las causas por las cuales se pierde la TOLERANCIA INMUNOLÓGICA hacia uno o varios antígenos propios.

Por esta razón, resulta conveniente analizar primero los mecanismos que permiten la adquisición y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. De este modo resulta más fácil comprender cuáles son los otros mecanismos que provocan una alteración y/o pérdida de la tolerancia y la consiguiente aparición de la autoinmunidad. En este capítulo solo se van a explicar brevemente los probables mecanismos responsables del mantenimiento de la tolerancia. En los capítulos siguientes, como una parte de los objetivos del presente trabajo, se expondrán más extensamente los otros mecanismos responsables de la pérdida de la tolerancia.

Existen tres grandes teorías que tratan de explicar porqué las células del sistema inmunitario de los animales vertebrados no responden contra los antígenos propios.

1. La ELIMINACION de las clonas autorreactivas
2. La ANERGIA de las clonas autorreactivas
3. La SUPRESION de las clonas autorreactivas

A continuación se presentan algunos comentarios sobre cada una de estas tres posibilidades.

1) LA ELIMINACION DE LAS CLONAS AUTORREACTIVAS. Según esta teoría, las personas normales eliminan en el timo todos aquellos linfocitos T que tienen receptores de membrana capaces de

reconocer los antígenos propios (16). Los trabajos que apoyan la participación de los receptores de membrana de los linfocitos T (RLT) en la delección clonal de las células autorreactivas han sido revisados recientemente por Blackman, Kappler y Marrack (17). Como estos autores lo expresan claramente, la delección clonal o APOPTOSIS ya ha sido demostrada en el timo de algunas cepas de ratones. El exámen de la expresión de los receptores de los linfocitos T autorreactivos, ha revelado que la eliminación de estas células ocurre durante el desarrollo de los timocitos en esta glándula, cuando estas células inmaduras no se han diferenciado y todavía expresan una doble positividad sobre su membrana; es decir cuando todavía tienen los dos antígenos de diferenciación  $CD4^+$  y  $CD8^+$ .

En los linfocitos T inmaduros (timocitos) que se encuentran en la corteza del timo de los ratones se ha encontrado una cantidad significativa de receptores autorreactivos. Esos mismos receptores están prácticamente ausentes en los linfocitos T maduros que se encuentran en la región medular del timo. Como los receptores de los linfocitos T tienen una participación muy importante tanto en los mecanismos que han sido propuestos para explicar la tolerancia como en los eventos que implican el reconocimiento de los antígenos propios, en la Figura 1 se presenta un esquema de las diferentes moléculas que lo componen.

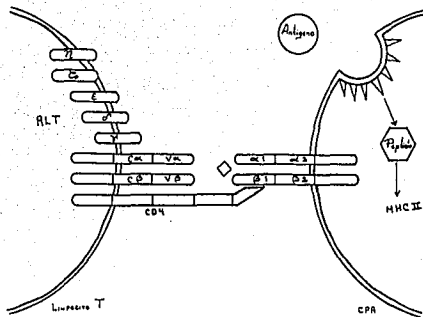


FIGURA 1. EL RECEPTOR DEL LINFOCITO T (RLT). LA MOLECULA ESTA COMPUESTA POR DOS CADENAS PEPTIDICAS QUE PUEDEN SER  $\alpha/\beta$ ,  $\gamma/\delta$  O  $\gamma/\gamma$ . CADA UNA DE LAS DOS CADENAS TIENE UNA PORCION EXTRACELULAR, OTRA TRANSMEMBRANAL Y UNA PEQUENA REGION TERMINAL INTRACITOPLASMATICA. LOS SEGMENTOS EXTRACELULARES DE CADA CADENA ESTAN FORMADOS POR DOS DOMINIOS QUE HAN SIDO LLAMADOS "CONSTANTE" Y "VARIABLE" (C Y V). LAS CADENAS  $\alpha$  Y  $\beta$  SE ENCUENTRAN UNIDAS NO-COVALENTEMENTE A CINCO PROTEINAS DE MEMBRANA QUE HAN SIDO DENOMINADAS  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  Y EL DIMERO  $\zeta$ . TODAS ELAS FORMAN EL ANTIGENO DE DIFERENCIACION CD3, QUE PARECE PARTICIPAR EN LA TRANSMISION AL CITOPLASMA DE LA SENAL QUE SE ORIGINA CADA VEZ QUE EL RLT INTERACCIONA CON SU DETERMINANTE ANTIGENICO ESPECIFICO. EN LOS RLT DE LAS CELULAS MADURAS, EL 90-95 POR CIENTO DE LOS DIMEROS  $\zeta$  TIENEN SUS DOS CADENAS IGUALES ( $\zeta\zeta$ ). LOS DIMEROS  $\zeta\eta$  SOLO REPRESENTAN EL 5-10 POR CIENTO DE ESTAS MOLECULAS. OTRAS MOLECULAS ACCESORIAS DEL RLT SON CD2, CD4 O CD8 Y LFA-1. LAS PROTEINAS CD2 Y LFA-1 DEL LINFOCITO SE UNEN, RESPECTIVAMENTE, A LAS MOLECULAS LFA-3 E ICAM-1 QUE SE ENCUENTRAN SOBRE LA SUPERFICIE DE LA MEMBRANA DE LA CELULA QUE PRESENTA EL ANTIGENO. LOS ANTIGENOS DE DIFERENCIACION CD4 Y CD8 TAMBIEN PARTICIPAN PARA FORMAR EL COMPLEJO DE MOLECULAS QUE INTEGRAN EL RECEPTOR DE UN LINFOCITO T. LOS CD4 SE UNEN A LAS MOLECULAS HLA CLASE II, MIENTRAS QUE LOS CD8 SE UNEN A LAS MOLECULAS HLA CLASE I. ESTAS DOS ULTIMAS MOLECULAS ACCESORIAS (CD4 Y CD8) NO SON ESENCIALES PARA EL RECONOCIMIENTO DEL ANTIGENO Y LA RESPUESTA DEL LINFOCITO T, PERO SI FACILITAN ESTA ULTIMA AUMENTANDO LA AVIDEZ DE LA UNION ENTRE EL LINFOCITO T Y LA CELULA QUE PRESENTA EL ANTIGENO.

La pérdida de los linfocitos T autorreactivos también ha sido inducida experimentalmente in vivo e in vitro mediante la inyección de la enterotoxina B de los estafilococos a ratones recién nacidos o por la adición de toxinas a cultivos de la glándula timo fetal. En los dos casos ha resultado una eliminación de las clonas de linfocitos T capaces de reconocer los determinantes antigénicos propios.

Todavía no se conoce la identidad de las células tímicas responsables de la eliminación de los timocitos autorreactivos doble positivos. Parece probable que la eliminación se lleve a cabo o sea inducida después de la interacción de los RLT con ligandos expresados sobre la membrana de otras células tímicas. Entre estas últimas se han propuesto las células epiteliales y entre los mecanismos de muerte de los timocitos autorreactivos se ha mencionado un aumento significativo del contenido intracelular de calcio iónico. Sin embargo, ninguna de estas proposiciones ha sido probada, a pesar de la evidencia experimental acumulada en favor de ellas.

2) LA ANERGIA DE LAS CLONAS AUTORREACTIVAS. La segunda teoría propone que los linfocitos T autorreactivos no son eliminados físicamente sino inactivados funcionalmente. Ramsdell y Fowlkes (16) han publicado recientemente una bien documentada revisión de la literatura en favor de esta segunda posibilidad. La mayor parte de los trabajos que tratan sobre la inactivación funcional de los linfocitos T autorreactivos han sido

realizados sobre ratones quiméricos colocados en condiciones experimentales bastante alejadas de la normalidad inmunológica de una persona sana. Sin embargo, los resultados de estas investigaciones sugieren que, al menos en estos animales de laboratorio, algunos de los mecanismos responsables de la inactivación funcional (anergia) de los linfocitos T autorreactivos podrían ser una de las causas de la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios.

Lo mismo que para explicar la eliminación de los linfocitos T autorreactivos, se ha propuesto que la anergia de esta subpoblación podría estar causada por su interacción con las células epiteliales del timo. Sin embargo, este mecanismo de selección tendría que ocurrir en una etapa de la maduración de los timocitos que fuera diferente a la etapa en la cual se puede inducir la eliminación de los mismos. Las dos hipótesis no son excluyentes. Por esta razón, los experimentos que han sido realizados para comprobar este segundo mecanismo de inducción de la tolerancia sugieren que las células epiteliales responsables de la anergia son diferentes de las células epiteliales encargadas de la inducción de la tolerancia por eliminación de las clonas autorreactivas. También existe evidencia experimental en favor de que la célula anergizada no puede sintetizar la interleucina-2 (Il-2). Al faltar la producción de esta citocina, la célula T autorreactiva va a mantener su morfología y la especificidad de su receptor, pero no va a poder adquirir la habilidad para producir nuevos mediadores ni ejecutar nuevas funciones.

3) LA SUPRESION DE LAS CLONAS AUTORREACTIVAS. La tercera teoría que trata de explicar la tolerancia hacia los antígenos propios propone que todas las personas normales tienen una subpoblación de linfocitos T llamados células veto encargadas de suprimir o vetar la expresión de la autoreactividad de todos aquellos linfocitos T citotóxicos (LTC) que tienen receptores de membrana capaces de reconocer los antígenos propios (18). Un resultado supresor similar ocurre cuando otros linfocitos T supresores (Ts) inhiben la colaboración de los T<sub>H</sub> hacia las células B autorreactivas o simplemente suprimen la respuesta de los linfocitos B con receptores de membrana que también reconocen antígenos propios (19). La existencia de células Ts o células T veto ha sido rechazada por algunos inmunólogos que no han encontrado un marcador de membrana que las identifique y que tratan de explicar los fenómenos de supresión como una consecuencia de la actividad biológica de interleucinas y otros mediadores (20), como por ejemplo la IL-4 o el factor  $\beta$  de transformación del crecimiento (TGF $\beta$ ). Sin embargo, en los últimos años ha sido posible obtener hibridomas de células T supresoras y las investigaciones realizadas con ellas (21) han resultado sumamente útiles para entender los probables mecanismos responsables de la supresión inmunológica. El punto de si existen o no las células supresoras continúa sujeto a discusiones.

A un lado de estas tres grandes teorías que proponen MECANISMOS para explicar la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios, existe una larga serie de FACTORES endógenos y



exógenos que también intervienen, como MODULADORES, para conservar la homeostasis inmunológica que es necesaria en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica hacia los antígenos del propio cuerpo.

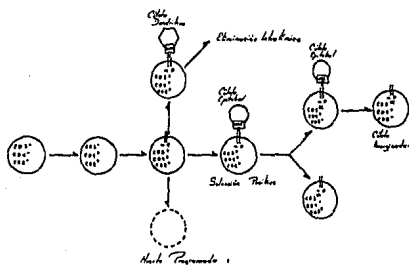


FIGURA 2. EL ESQUEMA PRESENTA LAS BASES MOLECULARES DE LOS TRES DIFERENTES MECANISMOS QUE HAN SIDO PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA TOLERANCIA HACIA LOS ANTIGENOS PROPIOS. EN UN PRIMER CASO (A), LOS TIMOCITOS MADUROS QUE EXPRESAN SOBRE SU MEMBRANA EL RECEPTOR DE LOS LINFOCITOS T Y LOS ANTIGENOS DE DIFERENCIACION CD3, CD4 Y CD8, INTERACCIONAN ESPECIFICAMENTE CON LAS MOLECULAS HLA MAS UN PEPTIDO QUE SE EXPRESAN SOBRE LA MEMBRANA DE CELULAS DENDRITICAS O MACROFAGOS. EL RESULTADO ES LA MUERTE DEL TIMOCITO POR APOPTOSIS, O SEA LA DELECCION CLONAL. EN EL SEGUNDO CASO (B), LOS TIMOCITOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA MISMA ETAPA DE MADURACION INTERACCIONAN CON LAS MOLECULAS HLA MAS UN PEPTIDO, SOBRE LA MEMBRANA DE CELULAS EPITELIALES DEL TIMO. DESPUES DE ESTA SELECCION POSITIVA, LOS TIMOCITOS RESULTANTES (CD4+, CD8- O CD4-, CD8+), QUE SE ENCUENTRAN EN UN ESTADIO MAS AVANZADO DE SU MADURACION, INTERACCIONAN NUEVAMENTE CON CELULAS EPITELIALES, RECIBEN LAS SEÑALES APROPIADAS Y QUEDAN ANERCIZADOS, ES DECIR QUE YA NO PUEDEN SER ESTIMULADOS POR LOS ANTIGENOS PROPIOS. LOS LINFOCITOS QUE SE ESCAPAN DE ESTA SEGUNDA INTERACCION TERMINAN SU PROCESO DE MADURACION INTRATIMICO Y SALEN A LA CIRCULACION COMO CELULAS MADURAS QUE PUEDEN EXPRESAR TODO SU POTENCIAL FUNCIONAL. EN EL TERCER CASO (C), LOS TIMOCITOS MADUROS QUE ABANDONAN EL TIMO Y EXPRESAN UNA REACTIVIDAD CONTRA LO PROPIO SON SUPRIMIDOS POR CELULAS VETO.

### CAPITULO 3. PRIMERAS TEORIAS PARA EXPLICAR LA AUTOINMUNIDAD.

Desde hace años se han propuesto numerosas teorías para explicar la PERDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNOLOGICA hacia los antígenos propios y la aparición consiguiente de las lesiones tisulares que caracterizan las enfermedades autoinmunitarias. Como una consecuencia de los recientes avances de la Inmunología molecular, algunas de esas primeras teorías han visto disminuir la importancia que tuvieron inicialmente, mientras otras se han modificado y todavía continúan vigentes. Sin embargo, ninguna de ellas nos permite conocer porqué unas personas presentan ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS y otras no. Probablemente, la aparición de enfermedades autoinmunitarias implica un proceso multifactorial que todavía no está bien definido. Ante esta situación, no es posible descartar completamente ninguna de las proposiciones en favor de varios mecanismos de inducción. En este capítulo se describen brevemente algunas de las primeras teorías que trataron de explicar la aparición de la autoinmunidad.

#### 1) LA LIBERACION DE LOS ANTIGENOS SECUESTRADOS

De acuerdo a esta teoría, en el cuerpo de todas las personas y animales vertebrados existen varios antígenos que están escondidos para el sistema inmunitario y que, por esa razón, han sido llamados ANTIGENOS SECUESTRADOS. Se ha propuesto que ellos

se encuentran en los tejidos que están envueltos por una cápsula o que tienen una irrigación vascular capilar muy reducida. Estos dos factores no permitirían el reconocimiento de sus epítopes por los linfocitos que se encuentran en el interior de los vasos sanguíneos (22). De acuerdo a un punto de vista inmunológico ortodoxo, por esta razón los antígenos secuestrados no pueden propiciar la eliminación de los linfocitos TH que ayudan a los linfocitos B autorreactivos, ni tampoco pueden facilitar la formación de linfocitos Ts que serían los supresores normales de las células B autorreactivas.

Según estas proposiciones, cualquier TRAUMATISMO o una INFECCION que lesionara los tejidos que contienen los antígenos secuestrados, provocaría la liberación de estas moléculas hacia la circulación con el consiguiente reconocimiento de las mismas por las células autorreactivas que no habían sido eliminadas. La consecuencia sería la producción de autoanticuerpos, en ausencia de los mecanismos supresores que normalmente inhiben este tipo de respuesta. Según la teoría de los antígenos secuestrados, de este modo se podría explicar la aparición de autoanticuerpos contra diferentes tejidos propios. Así por ejemplo, contra los antígenos de los ESPERMATOZOIDES después de una vasectomía, contra los antígenos del CRISTALINO después de una lesión ocular y contra los antígenos del MUSCULO CARDIACO después de un infarto del miocardio.

A esta teoría se opuso el punto de vista de quienes consideraron la producción de autoanticuerpos como un evento

fisiológico (23), siempre y cuando se mantuviera dentro de los límites de la normalidad. En los últimos años, diferentes autores han encontrado que el suero de los ratones sanos contiene normalmente pequeñas cantidades de autoanticuerpos que reconocen diversos antígenos propios, aunque estos se encuentren o no secuestrados (24). Apparently, las enfermedades autoinmunitarias podrían aparecer como una consecuencia del aumento en la producción de estos autoanticuerpos naturales, lo cual podría ser una consecuencia de numerosos factores. Es probable que uno de ellos, en algunos casos, sean las infecciones o los traumas que propician la liberación de los antígenos secuestrados.

Es indiscutible que la lesión del TIROIDES o de cualquier otro tejido normalmente encerrado en una cápsula puede causar la eliminación de una cantidad desproporcionada de antígenos al exterior. Esta autoantigenemia podría alterar el equilibrio de la red de idiotipos y antiidiotipos o facilitar la conjugación de los antígenos propios a las moléculas HLA Clase II. Sin embargo, conviene tener presente que las cápsulas de estos tejidos no son barreras completamente impermeables. El bazo tiene un tráfico continuo de linfocitos que llegan y salen de sus folículos. El tiroides libera sus hormonas que también salen de la glándula y recibe la estimulación de la TSH hipofisaria o de las Ig G antirreceptor que pueden cruzar la placenta y estimular el tiroides intacto de un recién nacido. Es evidente que las cápsulas que envuelven algunos órganos no impiden la

vascularización de los mismos ni la salida de linfocitos a través del endotelio de los capilares.

La teoría de los ANTIGENOS SECUESTRADOS es antigua, lo cual quiere decir que fue formulada antes del descubrimiento de las bases genéticas que explican la diversidad de los anticuerpos. Actualmente la teoría no explica porqué existe autoinmunidad contra antígenos que no están secuestrados, como los eritrocitos por ejemplo. Sus defensores sostienen que la autoinmunidad es multifactorial y que solamente algunas enfermedades se deben al secuestro de los autoantígenos. No se puede negar que los traumatismos (intervenciones quirúrgicas, por ejemplo), la necrosis de varios tejidos o las infecciones de los mismos son eventos que facilitan la aparición de fenómenos autoinmunitarios TRANSITORIOS. Sin embargo, no necesariamente todos ellos se expresan como una enfermedad autoinmunitaria.

## 2) DEFECTOS DEL TIMO

El timo es una glándula esencial para la diferenciación de las subpoblaciones de linfocitos T. En la década de los años 60, los primeros trabajos experimentales sobre la EXTIRPACION NEONATAL de la glándula timo mostraron que este órgano linfoide primario era indispensable para el desarrollo del sistema inmunitario (25). A medida que se fueron aislando diferentes hormonas producidas en las células epiteliales del timo, se pudo comprobar que casi todas ellas tenían actividades biológicas que podían ser utilizadas para reconstituir las funciones

inmunológicas modificadas por la falta de la glándula. De este modo, la presencia de la glándula y su capacidad para liberar una cantidad adecuada de HORMONAS TIMICAS fueron aceptados como condiciones necesarias para mantener una respuesta inmunitaria normal. Consiguientemente, la autoinmunidad, que implicaba un trastorno en la intensidad y la dirección de la respuesta, fue relacionada con la probable alteración de algunas de las varias funciones del timo, particularmente la de eliminar las CLONAS PROHIBIDAS propuestas por Burnet (26).

Algunos autores propusieron que la autoinmunidad sistémica del lupus eritematoso diseminado (LED) podía ser una consecuencia de alguna ANORMALIDAD TIMICA INTRINSECA. Sin embargo, este punto de vista resultó sumamente inespecífico. Varios experimentos posteriores proporcionaron resultados sugestivos de que, en el caso de ratones con enfermedades autoinmunitarias similares a la del lupus, la glándula timo no era anormal ni resultaba esencial para la expresión de la autoinmunidad. Las observaciones anteriores fueron rechazadas por otros autores que obtuvieron resultados contrarios a los primeros. Actualmente todavía no se ha podido excluir la posibilidad de que, al menos en esos ratones, el timo presente alguna DEFICIENCIA INTRINSECA que hasta ahora no ha sido definida. Sin embargo, conviene recordar las hipótesis expuestas en el capítulo 2 respecto a los mecanismos de eliminación o inactivación funcional de los linfocitos T autorreactivos durante su maduración en el timo (16, 17). Desde un punto de vista teórico, cualquier interferencia con estos mecanismos de inducción de la tolerancia

podría tener como una consecuencia la aparición de clonas autorreactivas funcionales.

Algunas observaciones clínicas y experimentales apoyan la proposición de que el timo tiene una participación importante en la inducción de la tolerancia hacia los antígenos propios. Así por ejemplo, en las células epiteliales del timo se ha podido demostrar la presencia de RECEPTORES PARA LA ACETILCOLINA. Estos receptores son el blanco del ataque autoinmunitario en una enfermedad conocida como MIASTENIA GRAVIS. Los pacientes con miastenia tienen una elevada incidencia de alteraciones patológicas en el timo, lo cual ha permitido proponer que la glándula bien podría ser el sitio donde se inicia la pérdida de la tolerancia contra el receptor de la acetilcolina. Los trabajos publicados recientemente sobre la muerte celular programada, por apoptosis o fragmentación del DNA, revelan que los anticuerpos anti-CD3 y anti-RLT inducen una señal sobre una línea de linfocitos T autorreactivos y sobre timocitos inmaduros  $CD4^+/CD8^+$  (27). Estos experimentos están en favor de que cada vez que el receptor de esos linfocitos interactúa con un antígeno propio intratímico se podría iniciar el evento de la apoptosis y la consiguiente desaparición de las clonas autorreactivas.

En los últimos años se ha publicado una larga serie de trabajos experimentales cuyos resultados están en favor de que la aparición de las enfermedades autoinmunitarias tiene relación con la alteración de las funciones del TIMO. Una buena parte de estos resultados apoyan las teorías en favor de que la producción

de autoanticuerpos depende de un aumento en la producción de CITOCINAS estimulantes por parte de los linfocitos Th (28). Sin embargo, también se han publicado muchos otros trabajos que rechazan la importancia de las células Th derivadas del timo y consideran que ellas no son necesarias para la aparición de la autoinmunidad.

En relación a este último punto de vista, otros experimentos han mostrado que los RATONES ATÍMICOS (nu/nu) o TIMECTOMIZADOS durante el periodo neonatal sí pueden desarrollar un lupus murino, a pesar de que tienen completamente abatida su población de linfocitos Th. La aparición de autoanticuerpos es un evento que se observa tempranamente en los ratones nu/nu que, más adelante, pueden presentar una glomerulonefritis a causa del depósito de complejos antígeno-anticuerpo (29). La TIMECTOMIA neonatal también va seguida de la producción de autoanticuerpos, principalmente antinucleares, cuando los animales tienen entre 4 y 8 semanas de edad. Los trasplantes de timo en estos animales les corrigen las alteraciones inmunológicas e impiden el desarrollo de anemias hemolíticas autoinmunes (30). Estos hechos han servido para apoyar las opiniones de quienes no creen que el timo sea necesario para la aparición de las enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, los mismos hallazgos han sido relacionados con las hipótesis que proponen al timo como el sitio donde se eliminan o se inactivan los linfocitos T autorreactivos. Según este último punto de vista, la falta de la glándula timo suprime los mecanismos que intervienen en la inducción de la tolerancia y, por lo tanto, facilita la aparición de la



autoinmunidad.

Otros autores han comprobado que la TIMECTOMIA de los ratones adultos también se ha encontrado asociada con la aparición de fenómenos autoinmunitarios (31). En algunos casos se ha podido suprimir la producción de autoanticuerpos en estos animales cuando se reconstituyen las funciones del timo mediante un TRANSPLANTE o cuando se les administran EXTRACTOS u HORMONAS tímicas. Todos estos resultados han sido interpretados en función de que tanto los ratones nu/nu como los animales timentomizados no quedan completamente privados de linfocitos T<sub>H</sub> y pueden ir aumentando paulatinamente las funciones que dependen de los linfocitos T a medida que aumentan su edad.

Las HORMONAS obtenidas de la glándula timo también han sido utilizadas en experimentos in vitro para estudiar sus efectos sobre los linfocitos separados de la sangre periférica en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunitarias. Los resultados obtenidos han demostrado que si a los cultivos de linfocitos se les añaden varias HORMONAS TÍMICAS entonces mejora significativamente la respuesta de las células T cuando son estimuladas con los mitógenos convencionales. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedades autoinmunitarias tenían linfocitos que mostraban esta respuesta satisfactoria. Se ha podido observar que una parte de las enfermedades autoinmunitarias evolucionan con defectos en la producción de varias interleucinas, particularmente la IL-2 y la IL-6, de modo que la interpretación de los resultados obtenidos in vitro resulta difícil si los

experimentos no se llevan a cabo realizando diferentes estudios simultáneamente.

Uno de los hallazgos que confirma la importancia de las relaciones entre la glándula timo y las enfermedades autoinmunitarias ha sido la observación, casi constante, de que todos los animales que desarrollan lupus de una manera espontánea también evolucionan con una considerable atrofia de la porción cortical del timo. Las mismas anomalías tímicas no han sido observadas en los humanos. En los animales, la ATROFIA DE LA CORTEZA de la glándula aparece tanto más precozmente cuanto más temprano sea el inicio de la enfermedad autoinmunitaria. La corteza del timo contiene aproximadamente el 80% de los timocitos. En la corteza subcapsular se encuentran los linfocitos más inmaduros, mientras que en la corteza profunda están los linfocitos más diferenciados que ya expresan sobre su membrana los marcadores CD4 y CD8. Los linfocitos de la región cortical son células sumamente sensibles a los ESTEROIDES, de tal modo que durante el EMBARAZO y después de administrar un tratamiento con hormonas se ha podido observar que la corteza del timo disminuye de tamaño. Las observaciones anteriores han estimulado diferentes estudios que han tratado de comprobar la utilidad del tratamiento con hormonas tímicas en animales de laboratorio que tienen enfermedades autoinmunitarias. Algunos de los resultados obtenidos revelan francas mejorías después de la administración de las hormonas tímicas.

Sin embargo, otros autores que han repetido los mismos

experimentos no han encontrado diferencias entre los grupos problema y control. A pesar de la evidencia acumulada por algunos en favor de los beneficios obtenidos con las HORMONAS TIMICAS, existe otro grupo de investigadores que han rechazado la supuesta utilidad que, para un animal con lupus y con el timo atrófico, representaría la reconstitución de las principales funciones tímicas. Así como estos trabajos han tratado de mejorar la evolución del LUPUS MURINO estimulando las funciones normales del timo, existe otro grupo de investigadores que han ensayado el recurso contrario. No obstante, tampoco la eliminación del timo mediante un procedimiento quirúrgico ha probado ser de utilidad para la mayoría de los ratones y de las personas con enfermedades autoinmunitarias. La TIMECTOMIA NEONATAL EXPERIMENTAL realizada sobre animales de laboratorio tampoco modifica la edad en la cual se manifiesta la enfermedad ni el tiempo de sobrevida de los ratones enfermos.

La mayoría de los experimentos mencionados anteriormente, que señalan al timo como el responsable de la autoinmunidad, realmente solo indican que la glándula es el sitio en donde pueden ocurrir una serie de eventos, hasta ahora no bien definidos, que parecen estar asociados con la pérdida de la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios. El timo no resulta un factor en si mismo ni un mecanismo que causa la enfermedad. En todo caso lo serían algunos de los trastornos de sus funciones, como por ejemplo el defecto en la producción de sus hormonas, las cuales (es conveniente tenerlo presente) también pueden ser sintetizadas en el bazo y el cerebro (32).

Recientemente se han publicado nuevos estudios sobre la participación de las hormonas tímicas en el desarrollo de la autoinmunidad. En concreto, los trabajos se refieren a la actividad biológica de la hormona conocida anteriormente como FACTOR TIMICO SERICO (STF), pero llamada actualmente TIMULINA. Este nonapéptido necesita la presencia del elemento traza ZINC en la molécula para estimular la diferenciación y las actividades de varias subpoblaciones de linfocitos T. Las personas jóvenes diabéticas tienen bajos niveles de zinc sérico y defectos en la reactividad de los linfocitos T. Sin embargo, ellas conservan normal la producción de timulina por el timo. En los diabéticos que fueron estudiados, el defecto parece ser periférico, porque ellos no pueden ligar el zinc a la hormona y ésta no puede llevar a cabo sus funciones. El resultado es un aparente mal funcionamiento del timo, cuando en realidad lo que ocurre es una falla en la incorporación del zinc a la hormona timulina (33).

### 3) DEFECTOS EN LAS FUNCIONES DE LOS MACROFAGOS

Los macrófagos son células que tienen numerosas funciones relacionadas con el inicio y el final de la respuesta del sistema inmunitario. Algunas de las más conocidas son la de PRESENTAR los determinantes antigénicos extraños, asociados a las moléculas HLA, y la de liberar una serie de MEDIADORES que influyen sobre la activación de los linfocitos. Además, los macrófagos se encargan de FAGOCITAR algunas moléculas, como los COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO solubles, para evitar que su concentración

sanguínea alcance niveles indeseables. Finalmente, son las CELULAS EFECTORAS de algunas respuestas inmunológicas y, por lo tanto, son las responsables de algunas lesiones tisulares que se observan en el curso de las enfermedades autoinmunitarias.

En ratones NZ con enfermedades autoinmunitarias, los estudios acerca de la CAPACIDAD DEPURADORA de los macrófagos no han revelado resultados concluyentes porque algunos trabajos informan haberla encontrado disminuida, mientras otros revelan lo contrario. Varias investigaciones sobre este aspecto de la fagocitosis han mostrado que la interacción del receptor del macrófago con la porción Fc del anticuerpo que forma el complejo tiene una constante de afinidad baja en los ratones con enfermedades autoinmunitarias similares al lupus, lo cual ha sido considerado sugestivo de que los COMPLEJOS ANTIGENO-ANTICUERPO se pueden liberar fácilmente de la membrana antes de ser endocitados y vuelven a pasar a la circulación aumentando el riesgo de las lesiones por mecanismos de hipersensibilidad tipo III como la glomerulonefritis. Algunos otros experimentos realizados sobre personas enfermas con lupus han encontrado que, in vivo, existe una disminución de la capacidad para la DEPURACION DE ERITROCITOS que, previamente, han sido sensibilizados con sus anticuerpos específicos. Otra función de los macrófagos que ha sido encontrada alterada en los pacientes con lupus es la capacidad de estas células para suprimir algunas de las actividades de los linfocitos.

Aunque existe suficiente evidencia sobre las actividades

de los macrófagos como mediadores del daño observado en diversas enfermedades autoinmunitarias, no parece que ellos sean los responsables de la producción de autoanticuerpos. Más bien se ocupan de fagocitar los tejidos lesionados por los linfocitos. Sin embargo, su participación no deja de ser importante y es completamente necesaria para que la enfermedad autoinmunitaria se presente. Así por ejemplo, en las ratas BB (que son un excelente modelo animal de la DIABETES MELLITUS dependiente de insulina que ocurre en los humanos), la destrucción de las células de los islotes pancreáticos puede ser impedida mediante el BLOQUEO DE LOS MACROFAGOS utilizando sílica. Las ratas BB, lo mismo que los humanos, desarrollan la diabetes autoinmunitaria en una forma espontánea durante la adolescencia. La enfermedad tiene una incidencia que oscila entre el 20 - 60 por ciento de los animales en cada colonia. Las ratas se vuelven diabéticas después que los islotes pancreáticos son infiltrados por linfocitos T, principalmente TH, aunque también se encuentran linfocitos B, linfocitos Ts, células NK y macrófagos. Más adelante aparecen autoanticuerpos séricos específicamente dirigidos contra las células de los islotes de Langerhans. El desarrollo de la enfermedad puede ser impedido mediante la timectomía neonatal, un tratamiento inmunosupresor con ciclosporina-A, la administración de Il-2 o el bloqueo de las funciones de los macrófagos (34).

Aunque en el caso de las ratas BB se ha propuesto que la causa de la enfermedad podría ser la EXPRESION ABERRANTE DE LAS MOLECULAS HLA Clase II por las células de los islotes, los resultados obtenidos en estos animales han sido contradictorios.

En cambio, se han encontrado pruebas lo suficientemente claras en favor de que los antígenos de las células de los islotes son fagocitados por los macrófagos que expresan HLA Clase II o por las células dentríticas. En las lesiones ha sido posible identificar células parecidas a los macrófagos que contienen en sus fagosomas las granulaciones de las células del tejido endocrino. En estos casos, nuevamente los macrófagos aparecen involucrados como parte de los mecanismos responsables de las lesiones pancreáticas, pero no como factores determinantes de la respuesta autoinmunitaria.

## CAPITULO 4 : LA RESPUESTA NORMAL DE AUTOANTICUERPOS.

### 1) LOS AUTOANTICUERPOS NATURALES

El año 1965 Boyden publicó los resultados de sus estudios acerca de la autorreactividad que podían tener los anticuerpos presentes en el suero de las personas sanas. El acuñó el término de **ANTICUERPOS NATURALES** para referirse a todas aquellas inmunoglobulinas de las personas normales, no inmunizadas, que eran capaces de reaccionar con los antígenos propios. En realidad, los anticuerpos naturales pueden ser denominados **AUTOANTICUERPOS NATURALES**. Los primeros autoanticuerpos naturales conocidos fueron las **ISOHEMAGLUTININAS** naturales, descubiertas por Landsteiner en 1903. Estos anticuerpos están dirigidos específicamente contra los determinantes antigénicos de las sustancias de grupo sanguíneo del sistema ABO humano. Un individuo sano puede tener anticuerpos contra esos antígenos de los glóbulos rojos, siempre y cuando éstos se encuentren presentes en otras personas y no en él mismo. Este fenómeno ocurre naturalmente en todas las personas sin que sea necesario inmunizarlas o aplicarles una transfusión de sangre incompatible. Actualmente se ha podido demostrar que una gran cantidad de autoanticuerpos naturales pueden estar presentes en la sangre de los individuos sanos, en ausencia de una enfermedad autoinmunitaria y sin necesidad de que se infecten o sean



inmunizados por sustancias que estimulan los linfocitos B.

La respuesta de autoanticuerpos naturales ha interesado a numerosos investigadores quienes han propuesto diversas teorías para explicar su aparición y su significado biológico. Probablemente, las opiniones más conocidas son aquellas que están en favor de que todas las personas sanas tienen linfocitos B autorreactivos y son capaces de producir autoanticuerpos en una forma natural. Estas moléculas autorreactivas tendrían una actividad fisiológica de limpieza y ayudarían a la eliminación de los antígenos propios liberados en el curso de la muerte celular que naturalmente ocurre en diversos tejidos. Desde la demostración de la existencia de los autoanticuerpos naturales se han publicado distintas teorías que han tratado de explicar su aparición. Entre ellas se pueden mencionar la activación policlonal de los linfocitos B y los cruces antigénicos entre antígenos propios y extraños.

## 2) ACTIVACION POLICLONAL DE LOS LINFOCITOS B

En casi todas las enfermedades autoinmunitarias se ha podido constatar que algunas clonas de células plasmáticas, derivadas de linfocitos B, sintetizan una cantidad anormalmente elevada de autoanticuerpos. Esta respuesta humoral autoinmunitaria puede tener varias causas, las cuales ya fueron revisadas en los capítulos anteriores. Así por ejemplo, es posible que los linfocitos T<sub>H</sub> aumenten sus funciones cooperadoras

o que los linfocitos T<sub>s</sub> reduzcan su actividad supresora.

Sin embargo, algunos investigadores han propuesto una posibilidad alterna y opinan que la autoinmunidad no es un defecto en la actividad moduladora de los linfocitos T, sino más bien un trastorno de las células B. Estas alteraciones de los linfocitos B han sido consideradas INTRINSECAS y EXTRINSECAS. Las primeras son genéticas. Las segundas corresponden a todas aquellas situaciones en las cuales ocurre una activación de los linfocitos B por mitógenos exógenos o endógenos que se conocen con el nombre común de ACTIVADORES POLICLONALES. Los linfocitos B de los pacientes con lupus tienen aumentada su reactividad cuando son estimulados con estafilococos de la cepa Cowan I. En estos casos producen una mayor cantidad de TNF $\alpha$  que los linfocitos B de las personas sanas.

Algunos autores consideran posible que los activadores policlonaes estimulen la producción de autoanticuerpos porque normalmente existen linfocitos B con receptores de membrana capaces de ligar antígenos propios. Diferentes clases de mitógenos pueden estimular directamente los linfocitos B o sino activar los linfocitos T<sub>H</sub> para que, indirectamente, aumente la síntesis de autoanticuerpos (35). En todos esos casos, los linfocitos B de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias expresan una respuesta superior a la de los linfocitos B de los controles sanos. Esta proposición acerca de los activadores policlonaes como inductores de una respuesta humoral natural

autoinmunitaria se apoya en numerosos experimentos que prueban las propiedades inmunoestimulantes de numerosas sustancias tales como LPS y muchos otros productos bacterianos, algunos virus o componentes virales, varios parásitos y una larga serie de lectinas. Este fenómeno podría explicar la hipergammaglobulinemia asociada con algunas infecciones. Sin embargo, la mayoría de los experimentos sobre la activación policlonal han revelado que la inducción de autoanticuerpos generalmente resulta ser un FENOMENO TRANSITORIO que desaparece poco tiempo después que se elimina el activador. No parece probable que las enfermedades autoinmunitarias puedan ser inducidas por activadores policlonales. Ni en el suero ni en extractos tisulares de personas y animales con lupus eritematoso disseminado, se ha podido encontrar alguna sustancia capaz de provocar la estimulación policlonal de linfocitos B autorreactivos.

De todos modos, no se puede rechazar que en el curso de varias enfermedades infecciosas bacterianas, virales o parasitarias, es frecuente demostrar la presencia en el suero de títulos significativamente altos de autoanticuerpos anti-Ig G (factor reumatoide), anti-DNA, anti-linfocitos, anti-eritrocitos y anti-músculo liso. Pero estos FENOMENOS autoinmunitarios no provocan lesiones y, aparentemente, no participan en la etiología de enfermedades como el lupus. Más bien apoyan el concepto de que, en algunas circunstancias, la autoinmunidad puede tener un significado biológico más cercano a lo normal que a lo patológico (36).

### 3) SIMILITUDES ENTRE ANTIGENOS PROPIOS Y EXTRAÑOS

No existe una respuesta clara cuando se pregunta sobre la naturaleza de los antígenos que contribuyen a la expansión de las clonas de células B productoras de autoanticuerpos. Algunos autores opinan que los responsables son los ANTIGENOS ENDOGENOS, pero otros se inclinan a pensar que los ANTIGENOS EXOGENOS o ambientales son los verdaderos responsables. Este último punto de vista se apoya en los resultados que han confirmado la múltiple capacidad de combinación de algunos autoanticuerpos. Trabajos recientes, llevados a cabo con la ayuda de las técnicas que permiten obtener anticuerpos monoclonales, han revelado que algunos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraños también pueden unirse a los antígenos propios y que los autoanticuerpos dirigidos contra lo propio también pueden unirse a varios antígenos extraños (37).

La MULTIPLE CAPACIDAD DE COMBINACION de los anticuerpos, cuando supuestamente deberían estar dirigidos específicamente contra un solo determinante antigénico, ha servido de apoyo a varias teorías en favor de que algunos antígenos compartidos pueden ser los factores desencadenantes de los fenómenos y las enfermedades autoinmunitarias. Aunque no está comprobada, ha sido propuesta la posibilidad de que algunos receptores de las células autorreactivas comparten su idiotipo con el de los anticuerpos antiidiotipos generados en el curso de una respuesta normal contra antígenos extraños. Si esto fuera cierto, entonces podría ocurrir una estimulación cruzada que activaría las

primeras células B autorreactivas. De este modo, la autoinmunidad sería una especie de accidente paralelo a una respuesta inmunitaria convencional que estuviera dirigida contra antígenos extraños (38).

Desde hace varias décadas se conoce que existen algunos anticuerpos, dirigidos específicamente contra un determinado antígeno extraño, que también pueden presentar esa MULTIPLE CAPACIDAD DE COMBINACION y son capaces de ligarse a varios antígenos más. La explicación que siempre se ha dado es la del CRUCE ANTIGENICO entre especies diferentes. Quizás el ejemplo más conocido sea el de las lesiones cardíacas de los enfermos con FIEBRE REUMATICA. En este caso, los anticuerpos que se forman contra los determinantes antigénicos de los estreptococos también pueden reconocer estructuras antigénicas que están presentes en el corazón humano. Tanto los anticuerpos policlonales de los pacientes, como los anticuerpos monoclonales obtenidos in vitro después de inmunizar ratones Balb/c con Streptococcus pyogenes M tipo 5, han probado que se pueden unir a la actina y la miosina. También los anticuerpos dirigidos contra los POLISACARIDOS de Escherichia coli y Klebsiella pueden ligarse al DNA y expresan un idiotipo similar al de los autoanticuerpos anti-DNA de los pacientes con lupus. Todos estos hallazgos han servido para proponer que los autoanticuerpos anti-plaquetas de los enfermos con rubeóla, los autoanticuerpos anti-corazón que aparecen después de las infecciones por estreptococos, los autoanticuerpos anti-DNA de los enfermos con lepra o sífilis o los factores reumatoides que se forman en el curso de numerosas INFECCIONES AGUDAS O CRONICAS,

pueden ser sintetizados como una consecuencia de la activación de clonas autorreactivas por diferentes antígenos exógenos que resultan similares o tienen conformaciones compartidas con otros antígenos endógenos o propios.

El capítulo de los antígenos compartidos ha sido motivo de extensos estudios inmunológicos desde hace muchos años. Cuando los antígenos cruzados se han encontrado en animales de distintas especies, el hallazgo no ha pasado de ser una curiosidad inmunológica que probablemente tiene relación con la evolución de las especies. Pero cuando los antígenos son compartidos por un hospedero y los microorganismos de su flora bacteriana o viral comensal y/o potencialmente patógena, entonces sí es evidente que el fenómeno puede presentar ciertos riesgos. Cada vez que los ANTIGENOS COMUNES de los microorganismos aumenten su entrada al organismo vertebrado, se presentará la posibilidad de que la respuesta de anticuerpos contra ellos se desvíe hacia determinantes antigénicos propios. El desvío de la respuesta puede causar algunas lesiones tisulares (39). Particular atención han merecido los cruces antigénicos entre los parásitos y las moléculas de histocompatibilidad del hospedero (40).

Además de los ya mencionados, existen varios otros ejemplos que pueden confirmar el riesgo que representan los antígenos compartidos. Uno de ellos es el ANTIGENO COMUN DE LAS ENTEROBACTERIAS. Esta pequeña molécula es un hapteno que ha sido localizado en casi todos los gram negativos comensales y, además, en los órganos de la cavidad abdominal de varias especies animales

y en el intestino de personas y ratas (41). Algunos han propuesto que este hapteno compartido puede ser el responsable de la aparición de la COLITIS ULCEROSA, una enfermedad autoinmunitaria que evoluciona con lesiones de la mucosa intestinal y que ha podido ser reproducida en ratas cuando son inmunizadas con el antígeno común de las enterobacterias.

Otro ejemplo es la asociación que ha sido encontrada entre las moléculas HLA-B 27 y los antígenos de Klebsiella pneumoniae. La observación inicial fue que algunas infecciones por enterobacterias tales como Yersinia o Shigella podían causar la aparición de una enfermedad articular conocida como SINDROME DE REITER (40). Como este padecimiento se presenta más frecuentemente en las personas que expresan HLA-B 27, algunos inmunólogos propusieron que podía existir cierta relación entre las infecciones por estas bacterias y la aparición de la enfermedad en personas que probablemente eran susceptibles a ella porque habían heredado el HLA-B 27.

En apoyo a la posibilidad mencionada anteriormente, otros investigadores han estudiado los probables cruces antigénicos que se podían observar entre las moléculas HLA y los determinantes antigénicos de varias bacterias. Los primeros resultados revelaron que, por ejemplo, un antisuero de conejo contra los antígenos de Klebsiella pneumoniae podía lisar los linfocitos de pacientes HLA-B 27 con ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, pero no lisaba los linfocitos de personas HLA-B 27 que no tenían la enfermedad o de controles normales negativos. Esta interesante observación era

sugerente de que los linfocitos de los enfermos debían tener sobre la superficie de su membrana alguna molécula similar a los antígenos de la bacteria. Los linfocitos de los familiares de los pacientes, que eran HLA-B 27 (+) pero que se encontraban sanos, no fueron lisados por el antisuero anti-Klebsiella. Pero los linfocitos de otros enfermos, que tenían ARTROPAFIAS diferentes al síndrome de Reiter y expresaban los mismos HLA-B 27, sí fueron lisados por el antisuero. Los resultados mostraron que la expresión de los antígenos de la bacteria sobre los linfocitos se asociaba a la expresión de los HLA-B 27 y que las moléculas de origen bacteriano parecían ligarse a estos HLA y modificar su antigenicidad. Este último punto de vista fue confirmado cuando se cultivaron linfocitos de personas sanas HLA-B 27, en un medio que contenía los antígenos de Klebsiella. Después del cultivo, las células que antes no eran lisadas por el antisuero se volvieron sensibles al mismo y fueron destruidas en la misma forma que las células de los pacientes (42).

En los últimos años se ha encontrado que algunos autoanticuerpos pueden reaccionar con una larga serie de antígenos extraños. Esta observación es una nueva prueba en favor de que las células B autorreactivas pueden ser estimuladas por sustancias de origen exógeno. Por otra parte, los autoanticuerpos dirigidos contra un determinado antígeno propio también tienen la propiedad de ligarse a varios antígenos propios más, todos ellos diferentes entre sí. Así por ejemplo, los autoanticuerpos Ig M monoclonales obtenidos con los linfocitos de ratones Balb/c que han sido inyectados con LPS, han sido capaces



de reaccionar con diferentes antígenos propios. En vista de todo lo anterior se ha propuesto que estos autoanticuerpos pueden servir para PREVENIR el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias en lugar de provocarlas (43). Este punto de vista, aparentemente paradójico, sugiere que, normalmente, los autoanticuerpos naturales servirían para ocultarle al sistema inmunitario aquellos epitopes extraños iguales o similares a los antígenos propios y, de este modo, evitar que la autorreactividad cruzada persista y provoque lesiones.

## CAPITULO 5 : EL RECONOCIMIENTO DE LO PROPIO Y LO EXTRANO.

### 1) DESEQUILIBRIOS EN LA RED IDIOTIPOS-ANTIIDIOTIPOS

Los IDIOTIPOS fueron descubiertos por Kunkel (44) y Udín (45), en 1963. Ellos fueron identificados como determinantes antigénicos de los anticuerpos, localizados en los sitios activos de las moléculas y diferentes a los isotipos. De acuerdo a las secuencias de aminoácidos y la conformación de las regiones hipervariables de las cadenas H y L de las inmunoglobulinas, en cada sitio activo se forman estos epitopes autólogos o IDIOTIPOS que pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario y estimulan la producción de anticuerpos específicamente dirigidos contra ellos. Inicialmente los anticuerpos antiidiotipos se obtuvieron por inmunizaciones de animales de laboratorio, sin embargo, más adelante se pudo demostrar que la respuesta antiidiotipos es un componente normal del sistema inmunitario.

En 1974, Niels Jerne (46) presentó a la opinión pública su teoría que describía el sistema inmunitario como una extensa RED, cuyos puntos de unión estaban formados por las interacciones entre los IDIOTIPOS de unos anticuerpos y los sitios activos de otros anticuerpos que estaban específicamente dirigidos contra ellos y que, por esta razón, fueron llamados anticuerpos

#### ANTIIDIOTIPOS.

Jerne propuso llamar paratopes los sitios de combinación de las inmunoglobulinas, epitopes los determinantes antigénicos exógenos convencionales e idiotipos los determinantes antigénicos de los paratopes. Como ya era conocido, la diversidad observada en las regiones hipervariables del sitio activo provocaba que cada inmunoglobulina tuviera en esa región una conformación y una carga eléctrica que eran distintas para cada molécula, de acuerdo a su especificidad. La red que propuso Jerne se explicaba porque cada sitio activo de una inmunoglobulina (primer anticuerpo) podía reaccionar con el epítipo que había estimulado su producción y, además, ligarse a los sitios activos de otras inmunoglobulinas (segundos anticuerpos) que se sintetizaban en respuesta al idiotype del primer anticuerpo. El segundo anticuerpo, antiidiotipo, tenía un sitio activo (paratope) con idiotipos similares al epítipo, mientras que el paratope del tercer anticuerpo tendría idiotipos similares a los idiotipos del paratope del primer anticuerpo.

De acuerdo a esta proposición, al reunir todas las inmunoglobulinas de cualquier persona, las moléculas se podrían separar en dos grandes grupos. Por una parte estarían las inmunoglobulinas cuyos sitios activos iban a reaccionar exclusivamente con los epítipes externos que habían estimulado al sistema inmunitario. Por otra parte, en un segundo grupo quedarían otras inmunoglobulinas capaces de expresar, en sus sitios activos, idiotipos similares a los epítipes contra los

cuales se habían formado los primeros anticuerpos. Es decir, el sistema inmunitario se encargaba de que, normalmente, dentro de cada animal vertebrado existieran simultáneamente copias (ANTIIDIOTIPOS) de todos los antígenos extraños (EPITOPES) y de todos los receptores (PARATOPES) capaces de reconocerlos. Las copias de los epitopes extraños eran los idiotipos de los segundos anticuerpos, mientras que los receptores capaces de reaccionar con todos ellos eran los primeros y terceros anticuerpos. La red formada no solo incluía las moléculas de inmunoglobulinas sino también los receptores de los diferentes linfocitos, cuya actividad podía ser suprimida o estimulada. Lo primero ocurría cuando un PARATOPE-1 interaccionaba con los IDIOTIPOS-2, o sea con los sitios activos de los segundos anticuerpos antiidiotipo. La actividad de los linfocitos se estimulaba cuando sus PARATOPES-2 interaccionaban con los IDIOTIPOS-1 de otros anticuerpos.

Lo más interesante de esta teoría era que proponía el concepto de que los antígenos extraños o exógenos no causaban una verdadera PRIMOESTIMULACION del sistema inmunitario cada vez que penetraban por primera vez al organismo de un animal vertebrado. Según Jerne, los epitopes de esos antígenos extraños ya estaban presentes en el sistema inmunitario expresados como IDIOTIPOS DE LOS SEGUNDOS ANTICUERPOS de la red, los cuales seguramente se formaban cada vez que aparecían linfocitos T y B con receptores capaces de reconocer el epitope. Por esta razón, cuando un antígeno extraño era introducido al cuerpo por primera vez, realmente lo que hacía era ALTERAR EL EQUILIBRIO DE LA RED al

añadir una carga extra de epítopes de origen exógeno similares a los idiotipos endógenos que ya estaban presentes antes de la estimulación con el inmunógeno. Los epítopes extraños se sumaban a los idiotipos de los segundos anticuerpos y creaban un exceso de antígeno que era necesario neutralizar. De este modo, el equilibrio de la respuesta inmunitaria se desviaba hacia un EXCESO EN LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS, cuyos paratopes eran necesarios para combinarse con los determinantes antigénicos extraños y con sus copias o idiotipos de los segundos anticuerpos. La recuperación del equilibrio de la red, mediante un aumento en la síntesis de los primeros anticuerpos contra los epítopes extraños, también implicaba un aumento en la producción de segundos anticuerpos contra sus idiotipos y así sucesivamente, hasta que nuevamente se alcanzaran las PROPORCIONES OPTIMAS de las moléculas reactantes.

Ya que el equilibrio ideal suponía la ausencia hipotética de estimulaciones endógenas, el sistema inmunitario se convertía, teóricamente, en un excelente modulador del desarrollo embrionario, que reproducía como antiidiotipos todos los determinantes antigénicos propios y que controlaba con los paratopes de los receptores de los linfocitos cualquier exceso en el desarrollo de los tejidos propios. Para entender el sentido de esta proposición, conviene tener presente que los receptores de los linfocitos T también reconocen normalmente los antígenos de histocompatibilidad propios como un proceso necesario a la identificación del determinante extraño que se ha ligado a ellos.

Por consiguiente, los anticuerpos contra los idiotipos de los receptores de los linfocitos T podrían tener en sus paratopes copias de algunos determinantes de las moléculas de histocompatibilidad. De este modo la red de Jerne se extendería considerablemente y participaría en la modulación no solamente de la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B sino, además, de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad sobre la membrana de las células propias y de la actividad, citolítica o colaboradora, de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T. Los antiidiotipos similares a las moléculas HLA han sido propuestos recientemente como responsables del cuadro clínico del SIDA (47). Según estos autores, cuando el VIH se une al CD4 de los linfocitos, imita al ligando natural de este receptor que serían los determinantes de las moléculas HLA. Los anticuerpos contra el idiotipo del receptor que reconoce los antígenos virales también podrían unirse a CD4 porque el sitio activo de esos anticuerpos simula los epítopes de las moléculas HLA. De este modo se bloquearía la unión del CD4 de los linfocitos con los antígenos de histocompatibilidad de la célula presentadora de antígenos.

Las estimulaciones antigénicas exógenas (las infecciones, por ejemplo) implican necesariamente un desequilibrio en las subpoblaciones de linfocitos T y B capaces de reconocer los determinantes de los microorganismos. Los receptores de esas clonas de células T y B expresan paratopes con idiotipos que estimulan la producción de anticuerpos antiidiotipos con

determinantes antigénicos similares a los epitopes del agente infectante. El número y la actividad de los linfocitos se desvía de acuerdo a la etapa de iniciación o recuperación del desequilibrio que, para la red, significa cada nuevo contacto con substancias extrañas.

La teoría inicial de Jerne fue modificada en la medida que se fueron descubriendo las bases genéticas de la diversidad que tiene la respuesta del sistema inmunitario. Al darse a conocer las nuevas subpoblaciones de linfocitos y, más adelante, la red de citocinas o mediadores que modulan la actividad del sistema, algunos inmunólogos cuestionaron la importancia de la red de Jerne como un mecanismo inmunomodulador. Otros inmunólogos, en cambio, introdujeron algunas modificaciones a la proposición inicial de Jerne y todavía hoy en día la continúan defendiendo. Se puede concluir en que los postulados básicos de la red de idiotipos y antiidiotipos continúan vigentes y que, a medida que pasa el tiempo, se consideran cada vez más importantes para comprender la pérdida de la tolerancia hacia los antígenos propios y, también, para intentar nuevos tratamientos contra las enfermedades autoinmunitarias.

Si la red de idiotipos y antiidiotipos de Jerne se considera como modelo de un supuesto estado de equilibrio, entonces las enfermedades autoinmunitarias pueden ser interpretadas como un resultado de su alteración. La forma más fácil de comprender el desequilibrio de la red es aceptar que, normalmente, cada sistema inmunitario contiene copias (idiotipos)

similares a todos los antígenos extraños que potencialmente pueden estimular el sistema y que, además, normalmente también, esas copias están estimulando discretas respuestas del sistema inmunitario contra todos los antígenos extraños, aunque la mayoría de ellos nunca penetren al interior del cuerpo. Esta idea no parece absurda si, primero, se acepta que normalmente cualquier sistema inmunitario contiene receptores para todos los antígenos exógenos tal como fue propuesto por Burnet. De este modo, no cuesta trabajo entender que, si tenemos receptores para todo lo extraño y si, además, tenemos idiotipos en los receptores y una respuesta de anticuerpos natural contra los mismos, entonces en los idiotipos de los segundos anticuerpos también tenemos copias similares a todos los epitopes extraños, aunque ellos nunca hayan estado en contacto con nuestro cuerpo. Este sistema de copias y anticopias del mundo externo normalmente debe estar en equilibrio. La respuesta de anticuerpos contra un inmunógeno (que nosotros acostumbramos a llamar un mecanismo defensivo contra los microorganismos) sería un mecanismo de protección solamente en el sentido de que va a representar un intento por volver a lograr el equilibrio perdido después de la introducción al cuerpo de antígenos extraños similares a los antiidiotipos propios.

Sin embargo, si los epitopes extraños que penetran al cuerpo resultan similares no solamente a los idiotipos de los anticuerpos sino también a ciertos epitopes autólogos localizados en los tejidos, entonces el desequilibrio de la red sería muy difícil de recuperar. En estos casos, la producción de



AUTOANTICUERPOS solo puede ser modulada eliminando los epitopes propios y, en cierto sentido, esta sería la esencia de las enfermedades autoinmunitarias, es decir, una respuesta inmunológica dirigida a eliminar una gran cantidad de epitopes propios que se parecen a una pequeña cantidad de epitopes extraños. Las consecuencias de esta respuesta se pueden imaginar fácilmente : se destruyen o eliminan los epitopes propios (DNA por ejemplo) o la respuesta de anticuerpos contra ellos se vuelve crónica y solo cesa cuando el organismo muere. En los capítulos anteriores se han revisado algunas proposiciones respecto a la importancia que pueden tener los ANTIGENOS COMPARTIDOS en la patogenia de la autoinmunidad.

Desde un punto de vista teórico, pero también con la ayuda de numerosos resultados experimentales, se puede aceptar que existe una larga serie de eventos que normalmente aumentan en una forma transitoria la producción de autoanticuerpos. Uno de los más estudiados es la ya mencionada existencia de antígenos compartidos. Cuando se producen inmunoglobulinas dirigidas contra los epitopes de los antígenos compartidos, los idiotipos de sus sitios activos estimulan la producción de segundos anticuerpos cuyos paratopes tienen idiotipos que simulan los epitopes extraños. Según la naturaleza del evento inductor (una infección, un trauma, etc.), la introducción de epitopes extraños similares a los propios generalmente resulta un fenómeno agresivo para el sistema inmunitario en la medida que implica una grave posibilidad de confundir los epitopes propios y los idiotipos de

los paratopes de los segundos anticuerpos con los epitopes de moléculas extrañas. En estos casos, los primeros y los terceros anticuerpos tienen tres posibilidades de combinación. Pero la complicación más grave del mimetismo antigénico sería que el sistema inmunitario confundiera la existencia natural de los epitopes propios con una inmunización continua de epitopes extraños.

Los inmunólogos que han aceptado la teoría de Jerne consideran que al mantener el equilibrio entre los idiotipos y los antidiotipos se tiene la solución para conservar la tolerancia hacia los antígenos propios y para impedir el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias. El hecho de que, por ejemplo, las ratas que se recuperan de una encefalitis alérgica experimental conservan sus linfocitos T autorreactivos y, sin embargo, no tienen los síntomas de la enfermedad ha permitido proponer que la autoinmunidad no depende de la presencia o ausencia de un determinado antígeno o de las células que puedan interactuar con sus epitopes, sino más bien de un desequilibrio en la red que controla las distintas poblaciones de células T y B autorreactivas. Se puede decir, especulativamente, que en realidad todos los antígenos, endógenos y exógenos, resultan finalmente antígenos propios porque todos ellos aparecen copiados en los idiotipos.

Cuando los epitopes de las moléculas que proceden del exterior solamente están copiados en el idiotipo de un anticuerpo (segundo anticuerpo dirigido contra los idiotipos de un receptor).

esto no debe resultar un riesgo sino más bien un beneficio porque la respuesta inmunitaria contribuye a la eliminación del exceso de epítopes, es decir del material extraño. Otro tanto debe suceder en el caso de que el equilibrio de la red se desvíe a causa de la lisis de células propias, envejecidas o desdiferenciadas, que liberan una gran cantidad de antígenos propios a la circulación. En este otro caso la respuesta inmunitaria para tratar de lograr la homeostasis solamente debe causar la eliminación de células cancerosas o restos de células normales y esto tampoco resulta un problema. Sin embargo, en aquellos otros casos en los cuales el desequilibrio de la red de idiotipos y antiidiotipos está provocado por antígenos extraños similares a los propios, entonces sí se puede presentar el grave riesgo de que el sistema inmunitario se equivoque respecto al origen, endógeno o exógeno, de las moléculas reactantes.

La red de idiotipos y antiidiotipos se amolda perfectamente a las teorías que, como ya fue mencionado en el capítulo anterior, proponen la existencia de antígenos compartidos como una de las causas más frecuentes de la autoinmunidad. Así mismo, la red de idiotipos y antiidiotipos resulta adecuada para explicar las proposiciones en favor de que, como se verá en el capítulo siguiente, la autoinmunidad puede ser una consecuencia de alteraciones en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad. Se puede decir que normalmente la red reproduce en idiotipos los epítopes de los antígenos extraños y de las moléculas de histocompatibilidad, desde el momento en que, normalmente, el sistema inmunitario cuenta con receptores capaces

de reconocer todos sus determinantes.

En apoyo a la proposición anterior se encuentran los trabajos experimentales con animales de laboratorio a los cuales se les puede inducir una mejoría o una curación de su enfermedad autoinmunitaria mediante tratamientos que consisten en la estimulación del sistema inmunitario con los idiotipos adecuados para cada caso. Los más utilizados han sido los idiotipos de los receptores que tienen los linfocitos capaces de reconocer los epitopes propios presentes en los tejidos dañados (48).

Si se toma en cuenta que actualmente el tratamiento ortodoxo de las personas que tienen las enfermedades autoinmunitarias más importantes se lleva a cabo mediante la administración de fármacos inmunosupresores, entonces se pueden apreciar mejor las ventajas que representaría lograr el equilibrio de la red de idiotipos utilizando esta otra terapéutica más fisiológica y menos agresiva. Aparentemente, al estimular el sistema inmunitario con los idiotipos-1 de los receptores autorreactivos, se logran neutralizar los linfocitos T<sub>H</sub> cuyos receptores expresan los idiotipos-2 similares al epítipo autólogo y que, teóricamente, activarían otros linfocitos para que suprimieran la actividad de las clonas de células autorreactivas (49). Experimentos similares han sido realizados para obtener la curación de animales con una artritis experimental similar a la artritis reumatoide o con una miastenia gravis inducida también experimentalmente (50).

## 2) CAMBIOS EN LA EXPRESION Y EN EL RECONOCIMIENTO DE LAS MOLECULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE II

Las células que expresan sobre su membrana las moléculas de histocompatibilidad Clase II generalmente son aquellas que normalmente participan en la inducción de la respuesta inmunitaria. Las moléculas de histocompatibilidad Clase II están asociadas a la presentación de los determinantes antigénicos para el inicio de la respuesta inmunitaria o para que los linfocitos T<sub>H</sub> colaboren en la multiplicación y diferenciación de las células que van a producir los anticuerpos. En los dos casos, se necesita que el receptor de los linfocitos T interaccione con el complejo molécula de histocompatibilidad Clase II-determinante extraño. Existe una larga lista de enfermedades autoinmunitarias que se han encontrado asociadas a la expresión de ciertas moléculas de histocompatibilidad Clase II. Las asociaciones más conocidas se presentan en la Tabla 1. En la Figura 3 se esquematiza la estructura de las moléculas de histocompatibilidad Clase II.

ENFERMEDADES	ANTIGENOS	RIESGO RELATIVO
Espondilitis anquilosante	B 27	90.1
Síndrome de Reiter	B 27	35.9
Uveítis anterior aguda	B 27	9.4
Artritis reumatoide	DRw4	3.9
Enfermedad celíaca	Dw 3	73.0
Dermatitis herpetiforme	Dw 3	13.5
Hepatitis autoinmune crónica	Dw 3	6.8
Esclerosis múltiple	B 8	9.2
	A 3	1.8
	B 7	2.0
Enfermedad de Addison idiopática	DRw2	3.8
	Dw 3	8.8
	B 8	3.4
Miastenia gravis	DRw3	3.0
	Dw 3	4.4
Enfermedad de Graves	Bw35	5.0
	Dw 3	2.5
Diabetes insulino-dependiente	Dw 4	3.5
	Cw 6	14.9
Psoriasis vulgar	Bw37	8.1
	B 13	8.7
	A 3	7.4
Hemocromatosis idiopática	B 14	5.0

TABLA 1. LISTA DE LAS ASOCIACIONES QUE HAN SIDO ENCONTRADAS MAS FRECUENTEMENTE ENTRE LAS MOLECULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD, CLASES I Y II, Y VARIAS ENFERMEDADES HUMANAS QUE TIENEN UNA PATOGENIA INMUNITARIA, ASI COMO EL RIESGO RELATIVO DE QUE LAS ASOCIACIONES SE PRESENTEN. EL RIESGO RELATIVO =  $ad/bc$ . DONDE a ES EL NUMERO DE PACIENTES POSITIVOS PARA EL ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD, b ES EL NUMERO DE PACIENTES NEGATIVOS PARA LA MISMA MOLECULA DE HISTOCOMPATIBILIDAD, c ES EL NUMERO DE CONTROLES POSITIVOS Y d ES EL NUMERO DE CONTROLES NEGATIVOS PARA EL MISMO ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

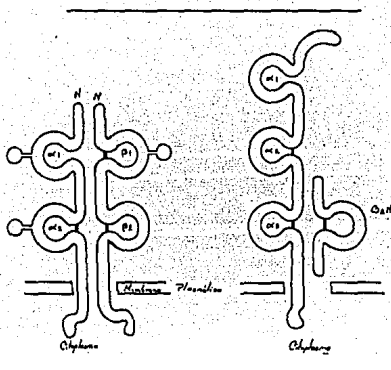


FIGURA 3. LAS MOLECULAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA o H-2) RESULTAN DE LA EXPRESION DEL HAPLOTIPO CONTENIDO EN EL MHC (PRINCIPAL COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD), EL CUAL SE ENCUENTRA LOCALIZADO EN EL CROMOSOMA 17 DE LOS RATONES Y EN EL CROMOSOMA 6 HUMANO. EL CONTENIDO DE GENES DEL MHC REPRESENTA APROXIMADAMENTE 1/3000 PARTE DEL GENOMA TOTAL. EN LA FIGURA SE ESQUEMATIZA LA ESTRUCTURA DE LAS DOS CLASES MAS CONOCIDAS DE ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD. LAS MOLECULAS CLASE I ESTAN FORMADAS POR UNA CADENA POLIPEPTIDICA GLICOSILADA (CADENA  $\alpha$ ) QUE ESTA UNIDA NO COVALENTEMENTE A UN PEPTIDO MAS PEQUEÑO, NO GLICOSILADO, QUE SE CONOCE COMO  $\beta$ 2-MICROGLOBULINA. LA CADENA  $\alpha$  TIENE TRES REGIONES (INTRACITOPLASMATICA, TRANSMEMBRANAL Y EXTRACELULAR), EL ULTIMO DE LOS CUALES SE PUEDE DIVIDIR EN TRES DOMINIOS ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 y  $\alpha$ 3). LOS SITIOS ALOANTIGENICOS (QUE TIENEN LOS DETERMINANTES ESPECIFICOS DE CADA INDIVIDUO) SE ENCUENTRAN EN LOS DOMINIOS  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2, MIENTRAS QUE LA  $\beta$ 2-MICROGLOBULINA NO PARTICIPA EN LA ANTIGENICIDAD DE LA MOLECULA HLA CLASE I, AUNQUE SE ENCUENTRA UNIDA NO COVALENTEMENTE AL DOMINIO  $\alpha$ 3 DE LA CADENA PESADA  $\alpha$ . LAS MOLECULAS CLASE II ESTAN FORMADAS POR DOS CADENAS POLIPEPTIDICAS ( $\alpha$  y  $\beta$ ) GLICOSILADAS Y UNIDAS ENTRE SI NO COVALENTEMENTE. LAS DOS CADENAS TAMBIEN TIENEN TRES SEGMENTOS (INTRACITOPLASMATICO, TRANSMEMBRANAL Y EXTRACELULAR), EL ULTIMO DE LOS CUALES SOLO CONTIENE DOS DOMINIOS ( $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 PARA LA CADENA MAS LARGA;  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2 PARA LA CADENA MAS CORTA). LA CADENA  $\beta$  CONTIENE LOS SITIOS ALOANTIGENICOS. LAS MOLECULAS CLASE II, UNIDAS A LOS DETERMINANTES ANTIGENICOS, SON RECONOCIDAS POR LOS RECEPTORES DE LOS LINFOCITOS T. VER ADEMÁS LA FIGURA 1.

Se pueden distinguir dos líneas de investigación que tratan de encontrar una relación entre la pérdida de la tolerancia inmunológica y ciertas alteraciones en los mecanismos de reconocimiento del material antigénico que, sobre la membrana de los macrófagos, se ha ligado a las moléculas de histocompatibilidad Clase II. La primera de estas dos líneas ha revelado que, bajo ciertos ESTIMULOS como algunos virus, las endotoxinas de bacterias gram negativas, el factor de necrosis tumoral y el Interferón  $\gamma$ , ciertas células que normalmente solo expresan antígenos de histocompatibilidad Clase I adquieren de repente la capacidad de sintetizar moléculas aberrantes Clase II. De este modo, varias células epiteliales pueden convertirse accidentalmente en CELULAS PRESENTADORAS de material antigénico propio (51). Numerosos trabajos han confirmado que diversos TEJIDOS NO LINFOIDES pueden expresar moléculas de histocompatibilidad Clase II sobre la membrana de las células después que estas son estimuladas con diferentes productos (52). Este fenómeno puede depender de la SENSIBILIDAD del animal o de la cepa hacia los productos utilizados, pero también de la EFICIENCIA de los linfocitos T que producen IFN- $\gamma$ . La participación de esta citocina ha podido ser confirmada con la ayuda de anticuerpos anti-IFN- $\gamma$ , ya que ellos pueden bloquear la expresión de moléculas de histocompatibilidad Clase II. Por otra parte, varios experimentos más han confirmado que la expresión de las moléculas Clase II requiere la presencia de linfocitos T. Así por ejemplo, los ratones atímicos (nu/nu) no expresan moléculas Clase



II en tejidos que no derivan de la médula ósea después que los animales son sometidos a injertos de tejido alogénico o reacciones injerto contra huésped. Como estos dos ensayos biológicos estimulan la expresión de antígenos de histocompatibilidad en las células del animal receptor, los resultados han probado que los linfocitos T son necesarios para modificar los patrones de expresión, Clase I o Clase II, de los antígenos de histocompatibilidad.

Al investigar los mecanismos por los cuales se genera la producción de interferones y la expresión de las moléculas aberrantes de histocompatibilidad, diferentes trabajos han propuesto que los LPS o ENDOTOXINAS estimulan los macrófagos y estos liberan IFN- $\gamma$ , así como también IFN- $\alpha/\beta$ . Estas citocinas pueden actuar estimulando la expresión aberrante de los antígenos de histocompatibilidad, facilitando la presentación de los antígenos propios y propiciando la aparición de enfermedades autoinmunitarias (53).

En el caso de la tiroiditis autoinmunitaria y de la diabetes mellitus dependiente de insulina, el inicio del ataque inmunológico a las glándulas se ha intentado explicar mediante los mecanismos que fueron mencionados en el párrafo anterior. En el caso de la TIROIDITIS, es muy probable que la síntesis de autoanticuerpos requiera la participación de linfocitos TH cuyo receptor debe reconocer las moléculas de histocompatibilidad propias. Botazzo y colaboradores (54) fueron los primeros en demostrar que, aunque las CELULAS EPITELIALES del tiroides y del

páncreas normalmente no expresan moléculas Clase II, en el curso de una tiroiditis o una pancreatitis sí lo hacen y entonces es posible encontrar esta clase de moléculas de histocompatibilidad sobre la membrana de las células mencionadas. Aunque los experimentos realizados in vitro prueban que las células del tiroides expresan antígenos de histocompatibilidad Clase II cuando son incubadas con lectinas o IFN- $\gamma$ , se piensa que in vivo pueden actuar otros estímulos diferentes, como los virus, para causar el mismo efecto. En el caso de la DIABETES, varios experimentos in vitro también han demostrado que las CELULAS DE LOS ISLOTES pueden expresar las moléculas Clase II cuando son incubadas con IFN- $\gamma$ . Es probable que esta citocina sea liberada por los linfocitos TH. Pero no están claros todavía los eventos que inician la activación de las células TH en el tejido pancreático. En los ratones NOD diabéticas no ha sido posible demostrar la participación de virus u otros agentes infecciosos. Más bien, en estos animales se ha encontrado suficiente evidencia en favor de la participación de los linfocitos T citotóxicos (LTC) y de las perforinas en el desarrollo de las lesiones (34).

La segunda línea de investigación que trata de relacionar la pérdida de la tolerancia inmunológica con alteraciones en los mecanismos que participan en el reconocimiento de los antígenos, ha permitido demostrar la existencia de varias ANORMALIDADES en algunos DETERMINANTES ANTIGENICOS de las moléculas de histocompatibilidad. Estudios realizados en la cepa de ratones mutantes H-2<sup>bm12</sup>, que difiere de los ratones H-2<sup>b</sup> solamente en tres aminoácidos localizados en una de las regiones hipervariables

de las cadenas  $\beta$  de las moléculas H-2 Clase II, han permitido sostener diferentes hipótesis acerca de la importancia que pueden tener los cambios en el fenotipo de los antígenos de histocompatibilidad como facilitadores de los fenómenos y las enfermedades autoinmunitarias (55). Los ratones con la mutación mencionada no forman autoanticuerpos cuando son inmunizados con receptores para la acetilcolina, mientras que los animales de la cepa original H-2<sup>b</sup> sí sintetizan anticuerpos contra el receptor y manifiestan una enfermedad similar a la miastenia gravis. La RESISTENCIA de los ratones de la CEPA MUTANTE ha estimulado diversos estudios que han encontrado el cambio, en la secuencia de tres aminoácidos, localizado en un segmento que tiene la conformación de una hélice  $\alpha$  y que forma la tercera región hipervariable del primer dominio, NH-terminal, de la cadena  $\beta$  de las moléculas H-2 Clase II de los ratones mutantes. Se ha propuesto que si esas modificaciones en las moléculas de histocompatibilidad implican la aparición de ciertos cruces antigénicos, entonces se podría explicar la SUSCEPTIBILIDAD GENETICA que parecen tener ciertas personas para presentar fenómenos o enfermedades autoinmunitarias en el curso de ciertas infecciones (56). Sin embargo, los estudios realizados sobre la especificidad de los autoanticuerpos que aparecen en el curso de infecciones experimentales con Trypanosoma cruzi revelan que los ratones infectados forman autoanticuerpos con una autorreactividad similar a la observada después de una estimulación in vitro con LPS o Con A (57). Otros autores (58) han opinado que los epitopes compartidos por las moléculas de

histocompatibilidad de una sola clase son los responsables de que ciertas enfermedades autoinmunitarias se presenten predominantemente en personas que tienen los genes Dw10, DRw6a y DRw6b. En el caso de algunas enfermedades autoinmunitarias experimentales de animales de laboratorio se ha intentado, con éxito, un tratamiento utilizando anticuerpos dirigidos contra los productos del gene I-A que codifica la expresión de moléculas de histocompatibilidad Clase II (59).

Sobre esta misma línea de estudios acerca de la relación entre la autoinmunidad y las alteraciones en los mecanismos de reconocimiento de los epitopes, otros grupos de investigadores han estudiado la posibilidad de que, en ciertas personas y cepas de animales, la recombinación de genes necesaria para formar las regiones variables del receptor de los linfocitos T puede generar un repertorio de receptores más apropiado para reconocer los antígenos propios en lugar de los extraños. El planteamiento de esta última posibilidad no parece muy acertado por cuanto los estudios sobre los genes que codifican para las regiones V de los receptores de los linfocitos B han revelado que NO EXISTE UN REPERTORIO DE GENES que se expresen predominantemente en las células productoras de autoanticuerpos cuando se lo compara con el de las células productoras de anticuerpos contra antígenos extraños (60). De todos modos, estos son resultados relativamente recientes y se puede decir que aún no existe la seguridad de que los cambios mencionados no tengan un significado biológico en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Algunos investigadores japoneses (61) han encontrado evidencia en

favor de que los ratones F1(NZB x NZW) tienen un defecto en los genes que codifican para la cadena  $\beta$  del receptor de los linfocitos T, lo cual ha sido relacionado con la predisposición genética de esos animales para producir autoanticuerpos

De todos modos, la literatura continúa reuniendo pruebas en favor de que existen varias asociaciones entre la expresión de ciertos antígenos de histocompatibilidad y la aparición de varias enfermedades autoinmunitarias. Algunas de las más importantes han sido reunidas en la Tabla 1. Las asociaciones encontradas con las moléculas Clase II, codificadas en los genes DR, DQ y DP de los humanos, indican claramente la participación de autoanticuerpos en la génesis de la enfermedad. Mientras que las asociaciones con las HLA Clase I (codificadas en los genes A, B y C) parecen comprometer la participación de los LTC como los responsables de las lesiones. Este es el caso de las enfermedades asociadas al HLA-B 27, como la espondilitis anquilosante, en las cuales se presume que cuando los linfocitos T atacan un determinante antigénico propio lo hacen más eficientemente en presencia del B 27 que de cualquier otro tipo de HLA Clase I.

## CAPITULO 6 : OTROS MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

### 1) DEFECTOS INTRINSECOS DE LOS LINFOCITOS B

En algunas células tumorales que derivan de los linfocitos B, humanos y de ratón, ha sido posible demostrar una proteína de membrana, CD-5, que es característica de los linfocitos T maduros (62). Otros experimentos posteriores parecen indicar que también las personas y los ratones normales pueden tener una pequeña proporción de linfocitos B CD-5(+), cuyas cantidades aumentan considerablemente en el momento que se estudian los linfocitos B de la cavidad peritoneal (63). Aparentemente, se trata de una subpoblación de linfocitos B que tiene un desarrollo ontogénico independiente de las otras células de la misma estirpe.

El hallazgo de linfocitos B CD-5(+) en una cepa de ratones NZB con una incidencia elevada de enfermedades autoinmunitarias, permitió asociar esta línea de células con la producción de autoanticuerpos (64). Los linfocitos B CD-5(+) se han encontrado presentes al comienzo del desarrollo ontogénico de ratones normales de varias cepas. Pero, cuando la misma

subpoblación de linfocitos se encuentra en animales adultos, generalmente éstos están enfermos y tienen lesiones tisulares mediadas por mecanismos autoinmunitarios. In vitro, la producción de autoanticuerpos Ig M se ha encontrado significativamente aumentada en poblaciones celulares enriquecidas con linfocitos B CD-5(+). Al contrario, la misma subpoblación de linfocitos B está disminuida en aquellas poblaciones de células normales en donde predominaban los linfocitos B CD-5(-). Ha sido reconocido que los linfocitos B CD-5(+) tienen reducida su capacidad para producir anticuerpos contra los antígenos extraños. Talal y sus colaboradores han encontrado que los estrógenos estimulan la proliferación y la producción de autoanticuerpos de los linfocitos B CD-5(+) autorreactivos (65). La participación de estos linfocitos en la génesis de la autoinmunidad se encuentra actualmente sujeta a numerosos estudios (66).

Otros datos en favor de que la autoinmunidad tiene relación con un defecto intrínseco de los linfocitos B han sido las observaciones respecto a las hipergammaglobulinemias asociadas a numerosas enfermedades autoinmunitarias y respecto a la maduración acelerada de los linfocitos B de varias cepas de animales envejecidos. Por otra parte, en personas con enfermedades autoinmunitarias se ha demostrado que los linfocitos B tienen una deficiencia enzimática que se expresa por una disminución de los niveles de la galactosiltransferasa. La falta o la disminución de esta enzima impide ligar galactosa a los oligosacáridos de la región Fc de las Ig G. Estos oligosacáridos

sin galactosa son reconocidos por los linfocitos B autorreactivos que sintetizan las anti-Ig G conocidas como FACTORES REUMATOIDES. Sin embargo, algunos trabajos recientes han encontrado similitudes antigénicas entre el virus del herpes simple y el idiotipo del factor reumatoide (67), lo cual sugiere que al menos algunos factores reumatoides (inmunoglobulinas Ig M anti-Ig G) podrían ser anticuerpos dirigidos contra el idiotipo de otros anticuerpos antivirales.

## 2) DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS T SUPRESORES

Al revisar los mecanismos que han sido propuestos para explicar la tolerancia inmunológica hacia los antígenos propios, en el capítulo 2 se mencionaron las opiniones en favor de que, normalmente, varias subpoblaciones de linfocitos actuaban como supresoras de la autorreactividad de los linfocitos B o de la colaboración de los linfocitos Th. De esta manera, de acuerdo a las hipótesis mencionadas, el sistema inmunitario puede controlar o anular la respuesta de cualquier célula de las CLONAS PROHIBIDAS circulantes que tenga receptores capaces de reconocer determinantes antigénicos propios.

Una vez que se identificaron las diferentes subpoblaciones de linfocitos y se estableció el concepto de la modulación de la respuesta inmunitaria, varios autores sugirieron que la autoinmunidad era una consecuencia del mal funcionamiento de los linfocitos Ts. Durante varios años se aceptó que los linfocitos Ts, identificados por el marcador CD8, controlaban la



respuesta humoral contra los antígenos extraños e impedían una sobreproducción de anticuerpos contra los mismos (19). Para llevar a cabo esta función reguladora, primero debía ocurrir la proliferación de los linfocitos B y la producción de una gran cantidad de anticuerpos. Los complejos antígeno-anticuerpos formados a continuación serían los inductores de la respuesta de los linfocitos Ts. Sin embargo, en los últimos años se han publicado varias opiniones que rechazan la existencia de una subpoblación de linfocitos Ts que pueda ser caracterizada por el fenotipo  $\text{CD8}^+$ . Este punto de vista ha sido defendido y/o criticado por varios inmunólogos, sin que hasta ahora se haya logrado un consenso (20, 68). Algunos autores se han manifestado en favor de que las funciones supresoras son el resultado de la actividad de diversos mediadores liberados por diferentes células. Ellos opinan que no existe una subpoblación de linfocitos encargados exclusivamente de suprimir la respuesta del sistema inmunitario. Otros autores sostienen la opinión contraria y se manifiestan en favor de la existencia de linfocitos supresores aunque estas células no expresen el marcador CD8. Existe además un tercer grupo de inmunólogos que consideran prudente esperar los resultados de nuevas investigaciones ya que el conocimiento actual sobre la inmunomodulación no permite emitir un dictamen definitivo. Es probable que, por la naturaleza semántica de esta controversia, las discusiones se extiendan durante varios años más hasta que se purifiquen y caractericen completamente todos los péptidos que intervienen en la modulación de la inmunidad. De todos modos, actualmente no parece

conveniente descartar la existencia de células, T o no T, que expresan una actividad biológica francamente inmunosupresora. Después de todas estas discusiones y de las investigaciones realizadas hasta ahora para identificar un marcador de membrana característico de las células supresoras, es probable que los linfocitos Ts no puedan continuar siendo clasificados como células CD8<sup>+</sup>. Esta glicoproteína de membrana parece estar sistemáticamente presente en los LTC y, en cambio, puede faltar en algunas células que expresan una actividad biológica supresora. Hasta el momento, la literatura inmunológica continúa reuniendo pruebas en favor de que sí existen células linfoides capaces de sintetizar proteínas que tienen una actividad biológica francamente supresora (69). Pero todavía falta demostrar si ellas participan o no en el mantenimiento de la tolerancia y en la aparición de la autoinmunidad.

### 3) DEFECTOS EN LA SINTESIS DE INTERLEUCINAS

A medida que ha aumentado el conocimiento sobre las funciones de las diferentes citocinas como moduladoras de la competencia inmunológica, se han comenzado a explorar las tasas de producción de algunas interleucinas para conocer si se encuentran alteradas en personas y animales con enfermedades autoinmunitarias. Hasta ahora se tiene muy poca información al respecto, pero probablemente en los próximos años va a aumentar el número de trabajos publicados sobre este aspecto de la autoinmunidad. Los primeros resultados revelaron que varias cepas de ratones con enfermedades autoinmunitarias reducían

progresivamente la producción de IL-2 a medida que aumentaban su edad (70). Este defecto fue correlacionado con la gravedad de la enfermedad ya que también se observó que, en aquellas cepas con las manifestaciones más graves, los timocitos perdían gradualmente su capacidad de responder a la IL-2. Los autores propusieron que la inmunomodulación anormal de los ratones autoinmunes podían estar relacionada con una producción deficiente de IL-2. Como existía la posibilidad de que el defecto encontrado fuera una consecuencia de una deficiencia primaria en la síntesis de IL-1, se realizaron varios estudios para comprobar si estaba o no disminuída la producción de las dos interleucinas. Pero los resultados revelaron que solo estaba deprimida la síntesis de la IL-2. Además, si a un cultivo de células linfoides que no producían la suficiente cantidad de IL-2 se añadía IL-1, no se podía corregir el defecto y la síntesis de la segunda citocina continuaba deprimida. Asociada a esta deficiencia también pudo encontrarse que la expresión del receptor para la IL-2 estaba disminuída en las células de los ratones con enfermedades autoinmunitarias. Más adelante, en pacientes con lupus eritematoso sistémico, otros autores (71) realizaron los mismos hallazgos. Los estudios llevados a cabo hasta ahora no han distinguido si el defecto para producir IL-2 es la causa o una consecuencia de la autoinmunidad.

Entre los factores que estimulan la diferenciación de los linfocitos B se encuentra la IL-6 (designada inicialmente BCDF y subsiguientemente BSF2). La actividad de esta citocina influye para que los linfocitos B se conviertan en células plasmáticas

productoras de anticuerpos. A diferencia de los linfocitos T normales, los linfocitos B que se encuentran en reposo no expresan los receptores para la IL-6. Pero una vez activadas las células B, sintetizan activamente las dos cadenas peptídicas del receptor y quedan dispuestas para recibir la estimulación que les va a permitir terminar su desarrollo hasta convertirse en células plasmáticas. La IL-6 es producida principalmente por los linfocitos TH activados, pero varias otras líneas celulares también parecen tener la capacidad para sintetizarla. Así por ejemplo, algunos tumores como el mixoma de corazón y los carcinomas de cuello y de la vesícula pueden producir grandes cantidades de IL-6 en una forma aberrante. Se ha observado que los pacientes con estos tumores frecuentemente producen grandes cantidades de autoanticuerpos y presentan algunos síntomas de enfermedades autoinmunitarias (72). Cuando algunos de estos pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente para extirparles el tumor, varios meses después de la operación se puede comprobar que los títulos de autoanticuerpos han disminuido y los síntomas de enfermedad autoinmunitaria han desaparecido. Estas observaciones han permitido proponer que la producción de IL-6 puede ser un factor más asociado a la síntesis de autoanticuerpos.

En el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide activa se han encontrado grandes cantidades de IL-6 (73). La producción de esta interleucina en las articulaciones ha sido asociada con un aumento en la síntesis de inmunoglobulinas, principalmente de aquellas que tienen especificidad para combinarse con los antígenos propios. Ha sido

interesante la observación de que en los líquidos sinoviales examinados no se ha encontrado IL-1. Este último hallazgo ha permitido proponer la existencia de un desorden más amplio en la producción de interleucinas y en la modulación de la respuesta del sistema inmunitario, lo cual seguramente tiene relación con la síntesis de autoanticuerpos y con las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmunitaria.

Además de estas investigaciones sobre la producción de las interleucinas, como los moduladores mejor conocidos de la inmunocompetencia, se han realizado varios trabajos más para conocer si también la producción de los interferones se encuentra disminuida. En algunas personas enfermas con LES se ha demostrado que la producción del IFN- $\gamma$  se encuentra aumentada. Sin embargo estos resultados no han coincidido completamente con los estudios realizados en varias cepas de animales con las mismas enfermedades autoinmunitarias. Así por ejemplo, cuando los linfocitos de algunos ratones con lupus son estimulados in vitro con la Con A, se ha observado que las células producen cantidades de interferón que son inferiores a las obtenidas con los linfocitos de animales sanos que sirven de control. De todos modos, la observación de que las personas con lupus aumentan su producción de IFN- $\gamma$  sí ha podido ser correlacionada con otros experimentos in vivo que han probado los efectos de la administración de esa citocina. Los ratones NZB/W que reciben un tratamiento con IFN- $\gamma$  o con agentes inductores de la síntesis de IFN- $\gamma$  presentan una aceleración en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria. En ellos las

manifestaciones de glomerulonefritis aguda aparecen más tempranamente que en los ratones sin tratamiento y, además, se ha podido observar que la administración del IFN- $\gamma$  provoca un acortamiento de las tasas de supervivencia de los animales. No obstante, los resultados continúan siendo discutidos ya que en diferentes enfermedades autoinmunitarias se ha podido encontrar una disminución en la producción de interferones (74) y un efecto benéfico después del tratamiento con estas sustancias.

## CAPITULO 7. INMUNODEFICIENCIAS E INFECCIONES

### 1) DEFICIENCIAS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

Las deficiencias primarias o congénitas del sistema complemento son eventos relativamente poco frecuentes. Los pocos niños que han sido estudiados porque tienen estas enfermedades presentan (a) infecciones recurrentes, (b) lesiones renales causadas por reacciones de hipersensibilidad tipo III o sea por el depósito glomerular de complejos antígeno-anticuerpo y (c) producción de autoanticuerpos con manifestaciones clínicas similares a las del LES. Hasta ahora no están claras las causas por las cuales las inmunodeficiencias del sistema complemento se encuentran asociadas con una elevada incidencia de reacciones y enfermedades autoinmunitarias (75).

La deficiencia congénita de C2 es la más común. Una buena parte de estos niños presentan un cuadro clínico y resultados de laboratorio compatibles con el LES (76). Sin embargo, las manifestaciones clínicas observadas en homocigotos con una deficiencia congénita de C2 son diferentes a las encontradas en los enfermos con el LES clásico. Por esta razón se ha introducido el término de LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO ATÍPICO (LECA), el cual se caracteriza por (a) una elevada incidencia de

lesiones discoides en la piel, (b) muy escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las lesiones de piel, (c) ausencia de daño renal por glomerulonefritis y (d) muy bajos niveles séricos de autoanticuerpos antinucleares y anti-DNA. La falta de autoanticuerpos antinucleares también ha sido observada en niños que tienen deficiencias de los primeros subcomponentes del sistema complemento (C1q, C1r y C1s) y que presentan manifestaciones clínicas de lupus eritematoso. Sin embargo, la autoinmunidad de estas deficiencias congénitas de C1 si se complica frecuentemente con glomerulonefritis. En los niños con deficiencias congénitas de C4 también predominan las lesiones de piel similares a las del lupus eritematoso y las infecciones recurrentes, con una baja incidencia de autoanticuerpos antinucleares y glomerulonefritis por complejos.

Aunque la relación existente entre las deficiencias del sistema complemento y las infecciones recurrentes es un fenómeno relativamente fácil de comprender (77), no sucede lo mismo cuando se ha tratado de explicar porqué estos niños tienen una incidencia tan elevada de LES o de cuadros clínicos similares al lupus. Diferentes autores (78, 79) han propuestos varias teorías al respecto.

Las primeras teorías señalan que los niños con deficiencias congénitas del sistema complemento tienen una elevada incidencia de infecciones virales prolongadas, las cuales pueden evolucionar con la formación de grandes cantidades de complejos antígeno-anticuerpo circulantes que, al depositarse en los



capilares de la piel y los riñones, pueden provocar la aparición de las principales manifestaciones de los cuadros clínicos similares al lupus eritematoso (78).

Otro punto de vista se apoya en el conocimiento de que la formación de complejos antígeno-anticuerpo es un evento normal que utiliza el sistema inmunitario tanto para eliminar antígenos como para modular la actividad de células que tienen receptores para los mismos. Normalmente los complejos formados aumentan su magnitud molecular al activar el sistema complemento y ligar algunos subcomponentes de C4 y C3. Ahora bien, en ausencia de algunos componentes del sistema se puede reducir la unión de los subcomponentes del sistema complemento al complejo antígeno-anticuerpo. Esta situación disminuye las posibilidades de que los complejos se unan al receptor (CR1) de los glóbulos rojos y por consiguiente aumenta la concentración de complejos solubles en la sangre. Por otra parte, la disminución en la síntesis de algunos componentes del sistema complemento se acompaña de una disminución en la expresión de receptores para sus subcomponentes (79). Por estas causas, al aumentar la cantidad de complejos circulantes, aumentan también las posibilidades de que se depositen en los capilares de diferentes tejidos en donde van a iniciar reacciones de hipersensibilidad de tipo III que provocan lesiones en los tejidos vecinos. Las reacciones inflamatorias de hipersensibilidad ocurren frecuentemente en los capilares glomerulares, en el hígado y en el bazo. Las lesiones tisulares en éstos y otros órganos generalmente causan una

liberación de autoantígenos que puede estimular la respuesta de autoanticuerpos, la cual ha sido observada frecuentemente en las personas con deficiencias del sistema complemento.

Otras teorías han intentado explicar el mismo fenómeno según un fondo genético que estaría dado por la existencia de genes para diferentes componentes del sistema en la región conocida como el principal complejo de histocompatibilidad (MHC). En esta región del cromosoma se localiza la información genética para la síntesis de las moléculas de histocompatibilidad que participan en el reconocimiento y la estimulación de la respuesta humoral de los linfocitos (moléculas Clase II) y también en los eventos citolíticos que dependen de los LTC (moléculas Clase I). Algunos autores han propuesto que la presencia de ciertos genes DR se asocia con la falta de expresión de alelos, nulos, para C2 y C4 y que esta relación parece ser un factor importante en la patogenia del LES y de otros cuadro autoinmunitarios similares.

## **2) DEFICIENCIAS EN LA SÍNTESIS DE ANTICUERPOS**

Aunque parezca paradójico, se ha observado que la incapacidad de un individuo para sintetizar ciertas clases de anticuerpos contra antígenos extraños está asociada con un aumento en la producción de autoanticuerpos contra antígenos propios. A pesar de que existen varias publicaciones que refieren la aparición de diversas enfermedades autoinmunitarias en el curso de inmunodeficiencias congénitas que comprometen tanto la respuesta

humoral como la celular (80), de todos modos se puede decir que la mayor parte de la literatura relaciona la autoinmunidad con las deficiencias inmunológicas que reducen la producción de Ig A, particularmente las Ig A de secreción (81).

Las inmunodeficiencias selectivas o combinadas de Ig A son los trastornos inmunológicos más frecuentes. Se ha informado que aproximadamente uno de cada 400 a 700 donantes sanos de sangre tienen una deficiencia selectiva de Ig A. Es decir, una parte de estos defectos son asintomáticos o cursan con largos periodos durante los cuales no presentan complicaciones que ameriten su atención médica (82).

Las deficiencias en la producción de Ig A parecen estar relacionadas con defectos en la diferenciación final de los linfocitos B (83). Aunque aproximadamente un 30% de las personas con deficiencias selectivas en la producción de Ig A tienen autoanticuerpos contra los determinantes de esta clase de inmunoglobulinas (84), no parece probable que la inmunodeficiencia sea una consecuencia de la autoinmunidad. Más bien, se ha observado que los enfermos con deficiencias en la producción de Ig A presentan una larga serie de complicaciones autoinmunitarias, tales como tiroiditis, LES, artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad celiaca, anemia hemolítica, síndrome de Sjögren y varias más (80). No se tiene una explicación clara para los mecanismos por los cuales la falta de Ig A podría facilitar el desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, es

probable que estas inmunodeficiencias se acompañen de una mayor penetración de antígenos al organismo con las consiguientes reacciones inflamatorias y desequilibrios en la red de idiotipos. Otro aspecto interesante de estos pacientes es que también presentan una mayor incidencia de neoplasias malignas, particularmente enfermedades linfoproliferativas como linfomas y mielomas (85).

### 3) ENVEJECIMIENTO Y AUTOINMUNIDAD

Las personas y animales de laboratorio que llegan a una edad avanzada presentan otra interesante paradoja inmunológica. Por una parte disminuyen su producción de anticuerpos contra los antígenos extraños y por la otra aumentan la síntesis de autoanticuerpos contra los antígenos propios. Como una consecuencia, los cambios inmunológicos del envejecimiento implican una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones y una mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias. Esta situación ha sido interpretada como sugestiva de que el envejecimiento provoca alteraciones en los mecanismos encargados de establecer y conservar la tolerancia inmunológica contra lo propio. En este momento es conveniente recordar que algunos inmunólogos han propuesto que la aparición natural de autoanticuerpos es un mecanismo defensivo capaz de inhibir la aparición de enfermedades autoinmunitarias (43).

A medida que aumenta la edad de las personas se eleva la concentración de autoanticuerpos en el suero. Así por ejemplo,

## ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

el factor reumatoide (Ig M anti-Ig G) puede estar presente en el 20-42% de las personas con una edad avanzada, mientras solamente se puede demostrar en el 2% de los individuos jóvenes (86). Un aumento similar ha sido observado al estudiar los autoanticuerpos anti-DNA, anti-tiroglobulina y varios más. El significado biológico de estos hallazgos ha sido sumamente discutido (87, 88). Algunos consideran que el aumento de los autoanticuerpos es una señal de deterioro inmunológico o una consecuencia de la inmunodeficiencia secundaria del envejecimiento. Otros, en cambio, opinan en favor de que los límites de la normalidad son diferentes en las distintas etapas de la vida y de que, por consiguiente, la presencia de autoanticuerpos representa un evento fisiológico que es necesario y benéfico para una persona envejecida (89). En los capítulos anteriores ya se había mencionado que este punto de vista ha sido apoyado por diferentes autores (11, 23, 24, 36).

A pesar de todo lo anterior, el problema de la autoinmunidad de los ancianos ha sido extensamente estudiado para tratar de aclarar cuáles son los mecanismos, fisiológicos o no, que elevan la concentración de los autoanticuerpos y aumentan la incidencia de enfermedades autoinmunitarias en las personas que tienen una edad avanzada. Algunos de los resultados obtenidos han sido considerados sumamente interesantes. Así por ejemplo, algunos investigadores han observado que la vejez por sí misma no causa un aumento de los autoanticuerpos ya que existen numerosos ancianos sanos, mayores de 90 años, que no los producen (90). Según este punto de vista, solamente cuando la edad avanzada se

acompaña de enfermedades crónicas, aunque sean asintomáticas, entonces sí este factor agregado estimula la síntesis policlonal de autoanticuerpos y puede propiciar la aparición de enfermedades autoinmunitarias. La mayor incidencia de anticuerpos antitiroglobulina sería una consecuencia de tiroiditis focales asintomáticas que solo van a ser demostradas después de la muerte del individuo (91). Otro punto de vista similar atribuye el aumento de los autoanticuerpos en los ancianos a diversos factores ambientales como ciertas infecciones virales. En favor de este último argumento se encuentran los resultados que revelan cambios significativos en los títulos de autoanticuerpos de una misma persona cuando las determinaciones se practican con intervalos de 10 meses aproximadamente. En algunos casos los títulos de anticuerpos antinucleares pueden elevarse y en otros sucede lo contrario. Los aumentos transitorios de autoanticuerpos han sido considerados como parte de reacciones inmunitarias defensivas que se desarrollan en el curso de diversas infecciones, algunas de ellas inaparentes clínicamente.

Otros trabajos han encontrado que la edad avanzada sí está caracterizada por alteraciones inmunológicas sugestivas de que los linfocitos T tienen un deterioro funcional y no pueden producir las cantidades adecuadas de IL-2 (92). En los ancianos también ha sido observada una disminución de la concentración del zinc en la sangre y este hallazgo ha sido relacionado con la aparente incompetencia de algunas subpoblaciones de linfocitos que no pueden llevar a cabo las mismas respuestas que tienen los

linfocitos de las personas jóvenes. De todos modos, nueve veces se debe insistir en la necesidad de comprender que la "normalidad" inmunológica puede ser un estado distinto para los recién nacidos, los jóvenes o los ancianos. En algunos casos de enfermedades autoinmunitarias experimentales se ha observado que la síntesis de autoanticuerpos se puede controlar disminuyendo la ingesta de zinc. De modo que, es conveniente considerar la posibilidad de que la disminución del zinc en el suero o la producción de autoanticuerpos, puedan representar adecuaciones fisiológicas características de la edad avanzada y no cambios patológicos de un sistema inmunitario deficiente o comprometido.

No obstante, también es conveniente reconocer que el envejecimiento implica ciertos riesgos inmunológicos como una consecuencia de varias alteraciones bioquímicas que son inherentes a una edad avanzada. Una de ellas es el aumento en la concentración de radicales libres en los organismos envejecidos. Se ha propuesto que este aumento influye sobre la actividad de la adenil ciclasa y provoca cambios en la concentración de los nucleótidos cíclicos intracitoplasmáticos. De esta manera se ha tratado de explicar porqué los linfocitos de las personas jóvenes tienen respuestas in vivo e in vitro diferentes a las de los linfocitos de los ancianos. Otro punto de vista similar destaca la importancia de los cambios en la fluidez de la membrana de los linfocitos de la sangre periférica de las personas que tienen una edad avanzada. Aparentemente, esto es el resultado del rompimiento de los canales iónicos y tiene como consecuencia

una serie de alteraciones en la concentración de los iones intracelulares. Algunos autores consideran que por esta razón se eleva la producción de autoanticuerpos. Es probable que la vejez se acompañe de una alteración en la modulación inmunológica comparable, en cierto sentido, a las otras alteraciones que también pueden causar las infecciones, un defecto genético, el cáncer, el embarazo, etc. En cualquier caso, conviene destacar que, independientemente de la causa, los desórdenes de la inmunomodulación propician la aparición de fenómenos y enfermedades autoinmunitarias.

#### 4) CANCER Y AUTOINMUNIDAD

Lo mismo que las personas con una edad avanzada, los individuos cancerosos tienen una incidencia de autoanticuerpos superior a la de los grupos control de personas jóvenes y sanas (93). Así mismo, en los individuos con cáncer son frecuentes las manifestaciones de enfermedades reumáticas y de otras condiciones autoinmunitarias. También se puede decir que los pacientes con algunas enfermedades autoinmunitarias tienen una mayor incidencia de neoplasias que el resto de la población (94). Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo es independiente del tratamiento inmunosupresor que pueda ser administrado a los pacientes con artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunitarias. Las diferentes hipótesis que han sido propuestas para explicar estas asociaciones (95) no permiten hasta ahora definir si existen



causas o mecanismos inmunológicos compartidos en los dos casos.

## 5) INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD

Como los linfocitos autorreactivos y los autoanticuerpos se encuentran presentes tanto en las personas enfermas como en las normales, algunos autores se han preguntado qué es entonces lo que determina las diferencias entre las personas sanas y las que tienen enfermedades autoinmunitarias. Es decir, hasta qué límite es fisiológico el autorreconocimiento y cómo y porqué este fenómeno inmunológico se puede convertir en la causa de una enfermedad ? Algunos han considerado sorprendente que existan pacientes con mielomas que son capaces de producir grandes cantidades de autoanticuerpos monoclonales anti-DNA sin llegar a presentar ningún síntoma de enfermedad autoinmunitaria. Shoenfeld e Isenberg (96) consideran conveniente tener presente la posibilidad de que puedan existir algunos mecanismos DISPARADORES que representarían la señal necesaria para que la autoinmunidad dejara de ser un fenómeno fisiológico y se convirtiera en un mecanismo de daño tisular capaz de provocar la aparición de enfermedades.

Existe una gran cantidad de experimentos y observaciones clínicas que demuestran una clara asociación entre varias infecciones y las enfermedades autoinmunitarias. Conviene tener presente que los capítulos anteriores sobre las inmunodeficiencias y su asociación con ciertas enfermedades autoinmunitarias tienen todos ellos como denominador común el aumento en la

susceptibilidad a las infecciones. Por todas estas razones, algunos inmunólogos opinan que, mediante varios mecanismos que todavía se mantienen en el terreno de las hipótesis, las infecciones causadas por ciertos microorganismos pueden ser consideradas como la señal que DISPARA el comienzo de la autoinmunidad en algunas personas que se encuentran predispuestas genéticamente.

Un primer mecanismo que parece relacionar las infecciones con la autoinmunidad es el que deriva de la existencia comprobada de numerosos cruces antigénicos entre los microorganismos y las personas hospederas de los mismos (97). En el Capítulo IV ya se mencionaron brevemente algunas de las opiniones en favor de que esta situación propicia la aparición de la autoinmunidad. Ahora podemos señalar que las lesiones cardíacas de la fiebre reumática aparecen a continuación de infecciones por estreptococos (98) y que los autoanticuerpos contra el citoesqueleto de las células aumentan su concentración después de las infecciones por el virus del sarampión y por el virus tipo I del herpes, a causa de una fosfoproteína viral que resulta inmunogénica en el curso de estas dos infecciones (99). Los fosfolípidos de la pared celular de algunas mycobacterias estimulan la producción de autoanticuerpos anti-DNA (100). Existen francas similitudes antigénicas entre los determinantes de varias bacterias gram-negativas como Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Escherichia coli, etc. y la subunidad  $\alpha$  del receptor para la acetilcolina. Las mismas similitudes han sido demostradas entre Yersinia enterocolitica y

la glándula tiroides, entre retrovirus tipo I y las células de varias glándulas de secreción interna, entre algunas estructuras de Mycobacterium tuberculosis y los determinantes antigénicos de la miosina, la actina, la colágena, la tiroglobulina y varias moléculas más que están presentes en los humanos (101). Otras similitudes antigénicas incluyen aquellas que han sido demostradas entre el citomegalovirus humano IE2 y el antígeno de histocompatibilidad DR de los linfocitos humanos, entre el poliovirus VP2 y el receptor para la acetilcolina, entre el virus del papiloma E2 y el receptor para la insulina, entre el adenovirus 12E1B y la A-gliadina, entre la glicoproteína P24 del virus de la inmunodeficiencia humana y la región constante de las Ig G humanas, entre el virus del sarampión y la corticotropina, entre el virus del sarampión y una proteína aislada de la mielina, etc.

La lista de las similitudes antigénicas que han sido encontradas entre microorganismos y humanos resulta sumamente larga. Algunas de ellas han sido objeto de numerosos estudios porque parecen explicar la patogenia de algunas enfermedades. Otras no pasan de ser, hasta ahora, simples curiosidades inmunológicas.

Conocidas las similitudes antigénicas, se ha propuesto que en una gran cantidad de infecciones (por ejemplo, por herpes zooster, sarampión, paperas, vaccinia y otros) la encefalopatía que puede aparecer como una complicación es el resultado de un mecanismo que ha sido llamado "hit-and-run". En estos casos se

ha propuesto que, aunque el inmunógeno viral desaparece después de la infección, continúa presente la respuesta inmunitaria contra sus determinantes hasta que logra lesionar aquellos tejidos del hospedero que los comparten. Este último evento contribuye para que se liberen más autoantígenos compartidos y entonces aumente la tasa de producción de los autoanticuerpos (102). Un mecanismo de "hit-and-run" similar ha sido propuesto para explicar las lesiones de muchas otras enfermedades de los humanos, como por ejemplo la miastenia gravis, la diabetes insulino-dependiente y el síndrome de Guillain Barre. En todos estos casos, el origen del ataque inmunológico sobre los tejidos propios radica en las similitudes antigénicas entre microorganismos y humanos.

Además de los cruces antigénicos descritos entre diferentes virus y personas susceptibles a enfermedades autoinmunes, también se ha propuesto que los productos de algunas bacterias gram negativas pueden provocar una activación policlonal de los linfocitos B autorreactivos. Esta segunda teoría ha tratado de explicar la aparición de autoanticuerpos en el curso de varias infecciones bacterianas graves (103). No obstante, conviene tener presente que los microorganismos pueden actuar sobre el sistema inmunitario provocando tanto la estimulación, como la supresión y aún la lisis de diferentes subpoblaciones de linfocitos T.

Esta última observación ha servido para proponer una tercera teoría. Según ésta, los cruces antigénicos solamente explican la aparición de fenómenos autoinmunitarios transitorios,

mientras que las enfermedades autoinmunitarias se observan después de aquellas infecciones que provocan una alteración de los antígenos propios en el curso del fenómeno inflamatorio secundario a la infección. La alteración de los antígenos propios también puede estar causada por la incorporación de genes virales en los cromosomas humanos y la consiguiente expresión de material antigénico viral formando parte de las proteínas de membrana de algunas células de los enfermos. Sin embargo, en el caso de que estos antígenos virales estimulen la respuesta del sistema inmunitario y conduzcan a la destrucción de tejidos propios, esta última posibilidad no podría ser considerada como una verdadera autoinmunidad en el estricto sentido que se le ha venido aplicando al término.

Una cuarta teoría, relacionada también con la participación de las infecciones en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias, propone que algunos microorganismos pueden alterar la expresión de las moléculas HLA Clase II en los tejidos del hospedero. Este mecanismo de autoinmunidad también ha sido revisado en un capítulo anterior (51, 52). En varias enfermedades autoinmunitarias se ha demostrado un exceso en la expresión de moléculas HLA-DR, -DP y -DQ sobre la membrana de células que normalmente no las tienen y que se encuentran en los sitios donde aparecen las lesiones de varias enfermedades autoinmunitarias. En estos casos, se ha propuesto que probablemente un agente infeccioso estimula la producción de IFN- $\gamma$ , el cual a su vez estimula la expresión de las moléculas HLA

Clase II en las células vecinas al sitio de la infección. Diferentes autores han intentado el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias experimentales con anticuerpos dirigidos contra los productos del gene I-A que codifica para las moléculas de histocompatibilidad Clase II en los ratones (74) y han obtenido resultados satisfactorios.

Como un complemento a todo lo anterior se pueden mencionar, además, los trabajos publicados recientemente por Oldstone. En cierto sentido, sus resultados representan la otra cara de la moneda, ya que demuestran como un virus linfotrópico que infecta ratones no-obesos (NOD) impide la aparición de la diabetes que regularmente se presenta en estos animales a los seis meses de edad (104). Por consiguiente, parece que los virus no solo tienen una participación importante en la etiología de la autoinmunidad sino que, además, representan un potencial terapéutico que podría llegar a ser sumamente útil para controlar el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunitarias.

Después de todo lo que se ha mencionado, se puede concluir que las infecciones, virales o bacterianas, han sido propuestas como los factores que disparan una gran cantidad de mecanismos inmunológicos que, potencialmente, pueden ser considerados como los responsables de una gran cantidad de enfermedades autoinmunitarias. Esto implica que, posiblemente, el control futuro de la autoinmunidad puede tener un aspecto profiláctico mucho más amplio del que actualmente se ha considerado.

## CAPITULO 8 : OTROS TRANSTORNOS DE LA MODULACION INMUNOLOGICA

### 1) HORMONALES

Numerosos trabajos experimentales realizados en personas y animales de laboratorio han permitido demostrar varias interrelaciones entre los sistema gonadal e inmunológico (105). Una de ellas consiste en que, tanto in vivo como in vitro, la respuesta de algunas subpoblaciones de linfocitos puede ser modificada por las hormonas sexuales masculinas y femeninas (106). Se ha observado que, de acuerdo a la concentración de esteroides utilizada, los linfocitos pueden aumentar o disminuir sus diferentes actividades y por lo tanto se ha propuesto que el sistema gonadal es un modulador del sistema inmunitario.

El concepto anterior se encuentra apoyado por el hallazgo de receptores para los esteroides gonadales sobre la membrana de algunas subpoblaciones de linfocitos T (107). Todo parece indicar que los linfocitos T<sub>H</sub> tienen receptores para las hormonas sexuales femeninas. Esto explicaría la actividad facilitadora de los estrógenos cuando tienen las concentraciones séricas fisiológicas. Sin embargo, otros investigadores han observado que las relaciones inmuno-gonadales pueden seguir una dirección inversa a la anterior. Esta afirmación se basa en el

descubrimiento de que los linfocitos tambien pueden producir varias hormonas que, en una forma similar a las hipofisarias, pueden influir sobre algunas actividades de las glándulas sexuales. No obstante, los experimentos realizados in vitro no permiten todavía asignar un significado biológico concreto a esta última actividad hormonal de las células linfoides.

Los sistema inmunológico y gonadal tambien han quedado relacionados entre sí por los resultados de experimentos que muestran como los cambios hormonales, fisiológicos o patológicos, de cualquier persona pueden influir sobre la competencia inmunológica y pueden propiciar la aparición de enfermedades para las cuales existe una predisposición genética o ambiental (108). Entre estas últimas se encuentran las enfermedades autoinmunes, las cuales tienen una mayor incidencia en las mujeres que en los varones (105). Este hecho ha sido considerado sugestivo de que las hormonas gonadales pueden facilitar la aparición de este transtorno inmunológico. Tomando en cuenta esta posibilidad y pensando también que la autoinmunidad representa un desequilibrio en la modulación de la tolerancia hacia los antígenos propios, algunos han utilizado las propiedades inmunomoduladoras de las hormonas gonadales para intentar el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias.

## 2) EMBARAZO

El embarazo provoca un aumento fisiológico en la producción de varios esteroides sexuales, los cuales, como se



acaba de mencionar en los párrafos anteriores, pueden modificar algunas actividades inmunológicas y facilitar la aparición de fenómenos y/o enfermedades autoinmunitarias en personas que tienen una predisposición genética (109). Así por ejemplo, durante la gestación aumenta significativamente la concentración de los estrógenos en la sangre y en los tejidos. Este hecho ha sido relacionado con una elevación en la síntesis de anticuerpos y con la presencia de una mayor cantidad de complejos inmunes circulantes. Otras hormonas, como la HGC (gonadotropina coriónica) también aumentan su concentración en la sangre durante el embarazo, pero en este caso, sin embargo, la HGC tiene un efecto contrario porque más bien disminuye la producción de anticuerpos (110). En las personas que tienen LES se ha encontrado que la concentración de la HGC en la sangre está disminuida.

Durante el embarazo, el incremento en la producción de estrógenos influye sobre la síntesis de la hormona prolactina. Aunque no se han encontrado niveles séricos diferentes entre los pacientes con artritis reumatoide y sus controles sanos donadores de sangre, de todos modos se ha propuesto que los enfermos tienen disminuida la actividad biológica de esta última hormona. Las probables relaciones entre la prolactina y las enfermedades autoinmunitarias parecen estar confirmadas por otros estudios que demuestran un aumento significativo en la concentración sanguínea de la prolactina en pacientes varones con LES. Probablemente, la prolactina influye para que disminuya la síntesis de andrógenos

en los varones con lupus, bien sea porque disminuye la producción de hormonas gonadotróficas hipofisarias o bien porque bloquea las actividades de las mismas a nivel de las gónadas.

Los resultados de otros trabajos han permitido proponer que el embarazo generalmente se acompaña de una atenuación de las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunitarias y que este fenómeno se debe a la producción de grandes cantidades de alfa fetoproteína (111). Las enfermedades autoinmunitarias no están asociadas a esterilidad o infertilidad. El embarazo puede complicar la evolución de un lupus según el daño que exista en el corazón y los riñones (112). Algunos han informado cifras altas de mortalidad materna en el curso de los embarazos de mujeres con lupus. Sin embargo, parece probable que si las pacientes conciben durante un periodo de remisión de la enfermedad autoinmunitaria, entonces no se presentan exacerbaciones y el embarazo termina con éxito.

Algunos niños recién nacidos pueden presentar manifestaciones clínicas transitorias de miastenia gravis, púrpura trombocitopénica y otras enfermedades autoinmunitarias de la madre a causa del paso transplacentario de los autoanticuerpos. En una mujer sana, el embarazo normal puede estar asociado a la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares (113).

### 3) ANORMALIDADES EN LA GLICOSILACION

Todas las inmunoglobulinas son glicoproteínas que tienen varios grupos de oligosacáridos unidos a la porción Fc de la molécula. La falta de estos carbohidratos provoca que los anticuerpos pierdan o tengan disminuidas algunas de sus actividades biológicas, como por ejemplo su unión a los receptores para el Fc que se encuentran sobre la membrana de los macrófagos o de las células K y NK. En cambio, otras funciones de los anticuerpos se pueden conservar a pesar de la pérdida de los oligosacáridos, como por ejemplo la propiedad de ligar el C1q o la capacidad de unirse a la Proteína A. Los estudios que han sido realizados hasta ahora sobre el perfil de la glicosilación de los anticuerpos han demostrado que las Ig G de los pacientes con artritis reumatoide son las que presentan los cambios más evidentes y contrastantes respecto a las Ig G de los controles sanos. En líneas generales, las Ig G de los pacientes con artritis reumatoide tienen aumentadas sus cantidades de oligosacáridos ligados a la porción Fc. Otros autores han informado que la falta de galactosa en la porción terminal del Fc de las Ig G podría contribuir a expresar la antigenicidad, generalmente oculta, de esta parte terminal de la molécula. Los antígenos expuestos del Fc que ha perdido sus oligosacáridos parecen tener determinantes antigénicos compartidos con Mycobacterium tuberculosis. Esto ha sido demostrado en pacientes con artritis reumatoide y en personas de edad avanzada y ha sido un hipótesis razonable para explicar los mecanismos de daño articular (100).

#### 4) FARMACOS

Algunos medicamentos pueden inducir la aparición de fenómenos y enfermedades autoinmunitarias, cuando se administran a personas que tienen una predisposición genética (114). No obstante, por lo general existen varias diferencias entre el LES idiopático y el lupus inducido por fármacos. Entre los medicamentos más conocidos como factores inductores del lupus se encuentran las sulfas, la hidralazina (115), la isoniacida (116) y la procainamida. Este último medicamento es de uso común en personas mayores de edad que tienen enfermedades cardíacas y, por esta razón, es la causa más frecuente del lupus inducido por fármacos en los adultos. Es natural que, en estos casos, no se observe la predominancia de la enfermedad en el sexo femenino que se menciona regularmente en el caso del lupus idiopático.

Los anticuerpos antinucleares se pueden encontrar en el 50-80% de los pacientes a los cuales se les administra procainamida. Sin embargo, solamente 10-15% de estos pacientes manifiestan síntomas de una enfermedad autoinmunitaria. La hidralazina provoca la aparición de autoanticuerpos antinucleares en el 25% de los pacientes que no tienen síntomas de lupus y en el 100% de los que sí los manifiestan. En la mayoría de los pacientes, los síntomas desaparecen pocos días o semanas después de dejar de administrar el fármaco. De los varios mecanismos que han sido propuestos para explicar la inducción de la autoinmunidad por fármacos, destaca la posibilidad de que el

medicamento o sus metabolitos compartan antígenos con el núcleo de las células o que se ligen a las histonas o al DNA. Otros autores han propuesto que algunos medicamentos también pueden provocar una alteración de la competencia inmunológica del individuo e inhibir algunos mecanismos que normalmente modulan la respuesta del sistema inmunitario.

## CAPITULO 9. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Las causas de las enfermedades autoinmunitarias no se conocen completamente hasta ahora, aunque existen diferentes hipótesis que tratan de explicar su incidencia. Por consiguiente, la aparición de las enfermedades autoinmunitarias generalmente tiene que ser estudiada en relación a los factores que facilitan su expresión. En este trabajo se ha revisado y comentado la importancia de los factores que tienen la participación más importante en la aparición de las enfermedades autoinmunitarias.

Al final de la presente actualización se puede concluir que, en los últimos años, ha ocurrido un avance significativo en el conocimiento del significado que tienen los antígenos externos como inductores de la respuesta autoinmunitaria. De la misma manera, las modificaciones introducidas a la teoría de la red de idiotipos y antiidiotipos de Jerne, el reconocimiento del fenómeno de la apoptosis (muerte celular programada) y los experimentos que revelan algunos de los mecanismos por los cuales el timo elimina las células con receptores autorreactivos, son todos ellos sugestivos de que la pérdida de la tolerancia inmunológica y la aparición de la autoinmunidad pueden estar causadas por diferentes mecanismos que, a su vez, pueden ser estimulados por diversos factores.

## CAPITULO 10. RESUMEN.

En el presente trabajo monográfico de actualización, primero se revisa la literatura publicada en los últimos años respecto a los mecanismos por los cuales normalmente se establece la tolerancia hacia los antígenos propios. En seguida se procede a separar, en diferentes capítulos, las opiniones publicadas respecto a la participación de algunos factores que parecen influir en la pérdida de la tolerancia y la aparición de la autoinmunidad. De acuerdo al conocimiento que se tiene actualmente, no se puede descartar la importancia de ninguno de estos factores. De modo que, probablemente, la facilitación de la aparición de las enfermedades autoinmunitarias resulte un proceso multifactorial. El mayor o menor significado biológico de cada uno de esos factores debe depender de varias circunstancias, entre las cuales las más importantes pueden ser la carga genética del individuo, su exposición a diferentes estímulos externos como las infecciones y la sensibilidad del sistema inmunitario a los mediadores que modulan su respuesta.

CAPITULO 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. SINHA, A.A.; LOPEZ, M.T.; McDEVITT, H.O. :  
Autoimmune diseases : the failure of self tolerance.  
Science, 1990, 248 : 1380.
2. ADA, G.L.; NOSSAL, G. :  
The clonal-selection theory.  
Scientific Amer., 1987, 257 (2) : 50.
3. ZABRISKIE, J.B.; FREIMER, E.H. :  
An immunological relationship between the group A streptococcus and mammalian muscle.  
J. Exp. Med., 1966, 124 : 661.
4. BLALOCK, J.E.; HARBOUR-McMENAMIN, D.; SMITH, E.M. :  
Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems.  
J. Immunol., 1985, 135 : 858.
5. TONEGAWA, S. :  
Somatic generation of antibody diversity.  
Nature, 1983, 302 : 575.
6. SHOENFELD, Y.; ISENBURG, D.A.; RAUCH, J.; MADAIO, M.P.; STOLLAR, B.D.; SCHARTZ, R.S. :  
Idiotypic cross-reactions of monoclonal lupus autoantibodies.  
J. Exp. Med., 1983, 158 : 718.
7. BALKWILL, F.R.; BURKE, F. :  
The cytokine network.  
Immunol. Today, 1989, 10 : 299.
8. TALAL, N. : Autoimmunity. En : Basic and Clinical Immunology, editado por Fudenberg, H.H.; Stites, D.P.; Caldwell, J.L.; Wells, J.V. Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1980. Pag. 220.
9. ZANETTI, M.; ROGERS, J.; KATZ, A.H. :  
Induction of autoantibodies to thyroglobulin by antiidiotypic antibodies.  
J. Immunol., 1984, 133 : 240.



10. DAVIDSON, A.; SHEFNER, R.; LIVNEH, A.; DIAMOND, B. :  
The role of somatic mutation of immunoglobulin genes in autoimmunity.  
Ann. Rev. Immunol., 1987, 5 : 85.
11. GRABAR, P. :  
Autoantibodies and physiological role of immunoglobulins.  
Immunol. Today, 1983, 14 : 337.
12. JANSSEN, O.; WESSELBORG, S.; HECKL-ÖSTREICHER, B.; PECHHOLD, K.; BENDER, A.; SCHONDELMAIER, S.; MOLDENHAUER, G.; KABELITZ, D. :  
T cell receptor/CD3-signaling induces death by apoptosis in human T cell receptor  $\gamma\delta^+$  T cells.  
J. Immunol., 1991, 146 : 35.
13. DAVIDSON, A.; SHEFNER, R.; LIVNEH, A.; DIAMOND, B. :  
The role of somatic mutation of immunoglobulin genes in autoimmunity.  
Ann. Rev. Immunol., 1987, 5 : 85.
14. KOFLER, R.; NOONAM, D.J.; LEVY, D.E.; WILSON, M.C.; MOLLER, N.P.H.; DIXON, F.J.; THEOPHILOPOULOS, A.N. :  
Genetic elements used for a murine lupus anti-DNA autoantibodies are closely related to those for antibodies to exogenous antigens.  
J. Exp. Med., 1985, 151 : 850.
15. JERNE, N.K.; ROLAND, J.; CAZENAVE, P.A. :  
Recurrent idiotypes and internal images.  
EMBO J., 1982, 1 : 243.
16. RAMSDELL, F.; FOWLKES, B.J. :  
Clonal deletion versus clonal anergia : the role of the thymus in inducing self tolerance.  
Science, 1990, 248 : 1342.
17. KAPPLER, J.W.; ROEHRM, N.; MARRACK, P. :  
T cell tolerance by clonal elimination in the thymus.  
Cell, 1987, 49 : 273.
18. FINK, P.J.; SHIMONKEVITZ, R.P.; BEVAN, M.J. :  
Veto cells.  
Ann. Rev. Immunol., 1988, 6 : 115.
19. GERSHON, R.K. : Suppressor T cell dysfunction as a possible cause for autoimmunity. En : Autoimmunity : genetic, immunologic, virologic, and clinical aspects, editado por Talal, N. Academic Press, Inc., New York, 1977, Pag. 171.
20. MÖLLER, G. :  
Do suppressor cells exist?  
Scand. J. Immunol., 1988, 27 : 247.

21. IWATA, M.; KATAMURA, K.; MORI, A.; YAMAGUSHI, K.; GREY, H.; ISHIZAKA, K. :  
Association of glycosylation-inhibiting factor with plasma membranes of T suppressor cell hybridomas.  
J. Immunol., 1990, 145 : 3578.
22. TUNG, K.S.K. :  
Human sperm antigens and antisperm antibodies. I. Studies on vasectomy patients.  
Clin. Exp. Immunol., 1975, 20 : 93.
23. KAY, M.M.B. :  
Role of physiologic autoantibody in the removal of senescent human red cells.  
J. Supramol. Struct., 1978, 2 : 555.
24. DIGHIERO, G.; LYMBERI, P.; HOLMBERG, D.; LUNDQUIST, I.; COUTINHO, A.; AVRAMEAS, S. :  
High frequency of natural autoantibodies in normal newborn mice.  
J. Immunol., 1985, 134 : 765.
25. MILLER, J.F.A.P. :  
Immunological functions of the thymus.  
Lancet, 1961, 2 : 748.
26. BACH, J.F.; BACH, M.A.; CARNAUD, C.; DARDENNE, M.; MONIER, J.C. : Thymic hormones and autoimmunity. En : Autoimmunity ; genetic, immunologic, virologic, and clinical aspects, editado por Talal, N. Academic Press, Inc., New York, 1977, Pag. 207.
27. SMITH, C.A.; WILLIAMS, G.T.; KINGSTON, R.; JENKINSON, E.J.; OWEN, J.J.T. :  
Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induce death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures.  
Nature, 1989, 337 : 181.
28. PRUD'HOMME, G.J.; PARFREY, N.A. :  
Biology of disease. Role of T helper lymphocytes in autoimmune diseases.  
Lab. Invest., 1988, 59 : 158.
29. PELLETIER, M.; HINGLAIS, N.; BACH, J.F. :  
Characteristic immunohistochemical and ultrastructural glomerular lesions in nude mice.  
Lab. Invest., 1975, 32 : 388.
30. NIAUDET, P.; BACH, M.A. :  
Thymic function in NZB mice. I. Duration of thymic function in NZB mice.  
Clin. Exp. Immunol., 1976, 23 : 328.

31. THIVOLET, J.; MONIER, J.C.; RUEL, J.P. :  
Antinuclear antibodies in Swiss mice thymectomized at birth.  
Nature, 1967, 214 : 1134.
32. HARITOS, A.A.; TSOLAS, O.; HORECKER, B.L. :  
Distribution of pro-thymosin alpha in rat tissues.  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1984, 81 : 1391.
33. MOCCHEGIANI, E.; BOEMI, M.; FUMELLI, P.; FABRIS, N. :  
Zinc-dependent low thymic hormone level in type I diabetes.  
Diabetes, 1989, 38 : 932.
34. YOUNG, L.H.Y.; PETERSON, L.B.; WICKER, L.S.; PERSECHINI, P.M.; YOUNG, J.D. :  
In vivo expression of perforin by CD8<sup>+</sup> lymphocytes in autoimmune disease. Studies on spontaneous and adoptively transferred diabetes in nonobese diabetic mice.  
J. Immunol., 1989, 143 : 3994.
35. DZIARSKY, R. :  
Preferential induction of autoantibody secretion in polyclonal activation by peptidoglycan and lipopolysaccharide. II. In vivo studies.  
J. Immunol., 1982, 128 : 1026.
36. GRABAR, P. :  
Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins.  
Immunol. Today, 1983, 4 : 337.
37. CARROLL, P.; STAFFORD, D.; SCHWARTZ, R.; STOLLAR, B.D. :  
Murine monoclonal anti-DNA autoantibodies bind to endogenous bacteria.  
J. Immunol., 1985, 135 : 1086.
38. DATTA, S.K.; STOLLAR, B.D.; SCHWARTZ, R. :  
Normal mice express idiotypes related to autoantibody idiotypes inherited by lupus mice.  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1983, 80 : 2723.
39. ROWLEY, D.; JENKIN, C.R. :  
Antigenic cross-reaction between host and parasite as a possible cause of pathogenicity.  
Nature, 1962, 193 : 154.
40. INMAN, R.D.; CHIU, B.; JOHNSTON, M.E.; FALK, J. :  
Molecular mimicry in Reiter's syndrome : cytotoxicity and ELISA studies of HLA-microbial relationships.  
Immunology, 1986, 58 : 501.
41. FAURE-FONTENLA, M.A.; GARCIA-TAMAYO, F. :  
Un antígeno de enterobacterias en los linfocitos de sangre periférica humana.  
Bol. Med. Hos. Inf. Méx., 1989, 46 : 719.

42. SCHWIMBECK, P.L.; YU, D.T.; OLDSTONE, M.B. :  
Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome ; molecular mimicry with Klebsiella pneumoniae as a potential mechanism of autoimmune disease.  
 J. Exp. Med., 1987, 166 : 173.
43. COHEN, I.R.; COOKE, A. :  
Natural autoantibodies might prevent autoimmune disease.  
 Immunol. Today, 1986, 7 : 363.
44. KUNKEL, H.G.; MANNIK, M.; WILLIAMS, R.C. :  
Individual antigenic specificities of isolated antibodies.  
 Science, 1963, 140 : 1218.
45. OUDIN, J.; MICHEL, M. :  
Une nouvelle forme d'allotypie des gamma globulines du serum de lapin, apparemment liee a la fonction et a la specificite des anticorps.  
 C.R. Acad. Sci. (Paris), 1963, 257 : 805.
46. JERNE, N.K. :  
Toward a network theory of the immune system.  
 Ann. Immunol. (Paris), 1974, 125C : 373.
47. ZIEGLER, J.L.; STITES, D.P. :  
Hypothesis : AIDS is an autoimmune disease directed at the immune system and triggered by a lymphotropic retrovirus.  
 Clin. Immunol. Immunopathol., 1986, 41 : 305.
48. HAHN, B.H.; EBLING, F.M. :  
Suppression of murine lupus nephritis by administration of a syngeneic monoclonal antibody to DNA; possible role of anti-idiotypic antibodies.  
 J. Clin. Invest., 1983, 71 : 728.
49. RUBINSTEIN, L.J.; YEH, M.; BONA, C.A. :  
Idiotypic-anti-idiotypic network. II. Activation of silent clones by treatment at birth with idiotypes is associated with the expansion of the idiotype specific helper T cells.  
 J. Exp. Med., 1982, 156 : 506.
50. VALDERRAMA, R.; EGGERS, A.E.; MOOMJY, M. :  
Treatment of experimental myasthenia with autologous idiotypes linked to muramyl dipeptide.  
 Clin. Exp. Immunol., 1988, 73 : 123.
51. HANAFUSA, T.; PUJOL-BORRELL, R.; CHIOVATO, L.; RUSSELL, R.C.G.; DONIACH, D.; BOTTAZZO, G.F. :  
Aberrant expression of HLA-DR antigen on thymocytes in Grave's disease ; relevance for autoimmunity.  
 Lancet, 1983, 2 : 1111.

52. PUJOL-BORRELL, R.; TODD, I.; DOSHI, M.; BOTTAZZO, G.F.; SULTON, R.; GRAY, D.; ADOLF, G.R.; FELDMANN, M. :  
HLA class II induction in human islet cells by interferon- $\gamma$  plus tumor necrosis factor or lymphotoxin.  
 Nature, 1987, 326 : 304.
53. BALLARDINI, G.; MIRAKIAN, R.; BIANCHI, F.B.; PISI, E.; DONIACH, D.; BOTTAZZO, G.F. :  
Aberrant expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary biliary cirrhosis; relevance to pathogenesis.  
 Lancet, 1984, 2 : 1009.
54. BOTTAZZO, G.F.; DEAN, B.M.; McNALLY, J.M.; MACKAY, E.H.; SWIFT, P.G.F.; GAMBLE, R. :  
In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis.  
 New Engl. J. Med., 1985, 313 : 353.
55. MENGLE-GAW, L.; CONNER, S.; McDEVITT, H.O.; FATHMAN, C.G. :  
Gene conversion between murine class II major histocompatibility complex loci : functional and molecular evidence from the bml2 mutant.  
 J. Exp. Med., 1984, 160 : 1184.
56. ANDERSON, D.C.; VAN SCHOOTEN, W.C.A.; BARRY, M.E. :  
A M. leprae-specific human T-cell epitope cross-reactive with an HLA-DR2 peptide.  
 Nature, 1988, 242 : 259.
57. TERNYNCK, T.; BLEUX, C.; GREGOIRE, J.; AVRAMEAS, S.; KANELLOPOULOS-LANGEVIN, C. :  
Comparison between autoantibodies arising during Trypanosoma cruzi infection in mice and natural autoantibodies.  
 J. Immunol., 1990, 144 : 1504.
58. GREGERSEN, P.K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R.J. :  
The shared epitope hypothesis. AN approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis.  
 Arthr. Rheumat., 1987, 30 : 1205.
59. STEINBERG, A.D.; SANTORO, T.J. :  
Anti-I-A antibodies : a revolutionary therapy for immune-mediated diseases?  
 Immunol. Today, 1984, 5 : 13.
60. KUMAR, V.; KONO, D.H.; URBAN, J.L.; HOOD, L. :  
The T-cell receptor repertoire and autoimmune diseases.  
 Ann. Rev. Immunol., 1989, 7 : 657.

61. YANAGI, Y.; HIROSE, S.; NAGASAWA, R.; SHIRAI, T.; MAK, T.W.; TADA, T. :  
Does the deletion within T cell receptor  $\beta$ -chain gene of NZW mice contribute to autoimmunity in (NZBxNZW)F1 mice?  
 Eur. J. Immunol., 1986, 16 : 1179.
62. BOUMSELL, L.; BERNARD, A.; LEPAGE, V.; DEGOS, L.; LEMERLE, J.; DAUSSET, J. :  
Some chronic lymphocytic leukemia cells bearing surface immunoglobulins share determinants with T cells.  
 Eur. J. Immunol., 1978, 8 : 900.
63. CALIGARIS-CAPPIO, F.; GOBBI, M.; BOFILL, M.; JANOSSY, G. :  
Infrequent B lymphocytes express features of B-chronic lymphocytic leukemia.  
 J. Exp. Med., 1982, 155 : 623.
64. HAYAKAWA, K.; HARDY, R.R.; PARKS, D.R.; HERZENBERG, L.A. :  
The "Ly-1B" cell subpopulation in normal, immunodeficient, and autoimmune mice.  
 J. Exp. Med., 1983, 157 : 202.
65. ANSAR AHMED, S.; DAUPHINEE, M.J.; MONTROYA, I.; TALAL, N. :  
Estrogen induces normal murine CD5<sup>+</sup> B cells to produce autoantibodies.  
 J. Immunol., 1989, 142 : 2647.
66. HAYAKAWA, K.; HARDY, R.R. :  
Normal, autoimmune, and malignant CD5<sup>+</sup> B cells : the Ly-1 lineage?  
 Ann. Rev. Immunol., 1988, 6 : 197.
67. TSUCHIYA, N.; WILLIAMS, R.C.; HUTT-FLETCHER, L.M. :  
Rheumatoid factors may bear the internal image of the Fc $\gamma$ -binding protein of herpes simplex virus type.  
 J. Immunol., 1990, 144 : 4742.
68. JANEWAY, C.A. :  
Do suppressor T cells exist? A reply.  
 Scand. J. Immunol., 1988, 27 : 621.
69. GALLINA, M.J.; KUCHROO, V.K.; STEELE, J.K. :  
Serologic, biologic, and western blot analysis of a T suppressor factor with specificity for the hapten 4-hydroxy-3-nitrophenyl acetyl derived from serum-free medium.  
 J. Immunol., 1990, 145 : 3570.
70. DAUPHINEE, M.J.; KIPPER, S.B.; WOFSY, D.; TALAL, N. :  
Interleukin-2 deficiency is a common feature of autoimmune mice.  
 J. Immunol., 1981, 127 : 2483.

71. ALCOCCER-VARELA, J.; ALARCON-SEGOVIA, D. :  
Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus.  
 J. Clin. Invest., 1982, 69 : 1388.
72. VAN SNICK, J. :  
Interleukin-6 ; an overview.  
 Ann. Rev. Immunol., 1990, 8 : 253.
73. HOUSSIAU, F.; DEVOGELAER, J-P.; VAN DAMME, J.; NAGANT DE DEUXCHAISNES, C.; VAN SNICK, J. :  
Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides.  
 Arthr. Rheumat., 1988, 31 : 784.
74. MALAISE, M.G.; FRANCHIMONT, P. :  
Defective in vitro  $\gamma$ -interferon production in rheumatoid arthritis.  
 Arthr. Rheumat., 1987, 30 : 230.
75. AGNELLO, V. :  
Lupus disease associated with hereditary and acquired deficiencies of complement.  
 Springer Sem. Immunopathol., 1986, 2 : 161.
76. RYNES, R.I.; URIZAR, R.E.; PICKERING, R.J. :  
Heterogeneity of the clinical syndrome in patients with systemic lupus erythematosus and genetic deficiency of the second complement component.  
 Clin. Exp. Immunol., 1978, 32 : 59.
77. ROSS, S.C.; DENSEN, P. :  
Complement deficiency states and infection : epidemiology, pathogenesis, and consequences of neisserial and other infections, in immune deficiency.  
 Medicine (Balt.), 1984, 63 : 243.
78. SCHIFFERLI, J.A.; NG, Y.C.; PETERS, D.K. :  
The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes.  
 N. Engl. J. Med., 1986, 315 : 488.
79. WILSON, J.G.; RATNOFF, W.D.; SCHUR, P.H. :  
Decreased expression of the C3b/C4b receptor (CR1) and the C3d receptor (CR2) on B lymphocytes and CR1 on neutrophils of patients with systemic lupus erythematosus.  
 Arthr. Rheumat., 1986, 29 : 739.

80. STEWART, S.R.; GERSHWIN, M.E. :  
The associations and relationships of congenital immune deficiency states and autoimmune phenomena.  
 Sem. Arthr. Rheumat., 1979, 9 : 98.
81. AMMANN, A.J.; HONG, R. :  
Selective Ig A deficiency and autoimmunity.  
 Clin. Exp. Immunol., 1970, 7 : 833.
82. BURKS, A.W.; STEELE, R.W. :  
Selective Ig A deficiency.  
 Ann. Allergy, 1986, 57 : 3.
83. CONLEY, M.E.; COOPER, M.D. :  
Immature Ig A B cells in Ig A deficient patients.  
 N. Engl. J. Med., 1981, 305 : 495.
84. HAMMARSTRÖM, L.; PERSSON, M.A.A.; SMITH, C.I.E. :  
Anti-IgA in selective Ig A deficiency. In vitro effects and Ig subclass pattern of human anti-Ig A.  
 Scand. J. Immunol., 1983, 18 : 509.
85. COHEN, M.G.; JANSSEN, B.; WEBB, J. :  
Response of rheumatoid arthritis to chemotherapy for Hodgkin's disease in a patient with Ig A deficiency and overlap connective tissue disease.  
 Ann. Rheumat. Dis., 1988, 47 : 603.
86. HEIMER, R.; LEVIN, F.M.; RUDD, E. :  
Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged.  
 Am.J. Med., 1963, 35 : 175.
87. CALLARD, R.E.; BASTEN, A.; BLANDEN, R.V. :  
Loss of the immune competence with age may be due to a qualitative abnormality in lymphocyte membranes.  
 Nature, 1979, 281 : 218.
88. WEKSLER, M.E.; INNES, J.D.; GOLDSTEIN, G. :  
Immunological studies on ageing. IV. The contribution of thymic evolution to the immune deficiencies of ageing mice and reversal with thymopoietin.  
 J. Exp. Med., 1978, 148 : 996.
89. LANDAHL, S.; JAGENBURG, R.; SUANBORG, A. :  
Blood components in a 70 years population.  
 Clin. Chim. Acta, 1981, 112 : 301.
90. GORDON, J.; ROSENTHAL, M. :  
Failure of detect age-related increase of non-pathological autoantibodies.  
 Lancet, 1984, 1 : 231.



91. WILLIAMS, E.D.; DONIACH, I. :  
The post-mortem incidence of focal thyroiditis.  
 J. Pathol. Bact., 1962, 83 : 255.
92. THOMAS, M.L.; WEIGLE, W.O. :  
Deficiency in suppressor T cell activity in aged animals.  
Reconstitution of this activity by interleukin 2.  
 J. Exp. Med., 1983, 157 : 2184.
93. VAINIO, E.; LENOIR, G.M.; FRANKLIN, R.M. :  
Autoantibodies in three populations of Burkitt's lymphoma patients.  
 Clin. Exp. Immunol., 1983, 54 : 387.
94. CANOSO, J.J.; COHEN, A.S. :  
Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus.  
 Arthr. Rheumat., 1974, 17 : 383.
95. ROUBINIAN, J.R.; TALAL, N. :  
Neoplasia, autoimmunity, and the immune response.  
 Adv. Int. Med., 1978, 23 : 435.
96. SHOENFELD, Y.; ISENBERG, D. : The mosaic of autoimmunity; the factors associated with autoimmune diseases. Elsevier, New York, 1989. Pag. 321.
97. LYAMPERT, I.N.; DANILOVA, T.A. :  
Immunological phenomena associated with cross-reactive antigens in microorganisms and mammalian tissues.  
 Progr. Allergy, 1979, 239 : 21.
98. ZABRISKIE, J.B. :  
Rheumatic fever ; a streptococcal-induced autoimmune disease ?  
 Pediatr. Ann., 1982, 11 : 383.
99. FUJINAMI, R.S.; OLDSTONE, M.B.A. :  
Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus : mechanism for autoimmunity.  
 Science, 1985, 230 : 1043.
100. SHOENFELD, Y.; ISENBERG, D. :  
Mycobacteria and autoimmunity.  
 Immunol. Today, 1988, 9 : 178.
101. THORNS, C.J.; MORRIS, J.A. :  
Common epitopes between mycobacterial and certain host tissue antigens.  
 Clin. Exp. Immunol., 1985, 61 : 323.
102. OLDSTONE, M.B.A. :  
Molecular mimicry and autoimmune disease.  
 Cell, 1987, 50 : 819.

103. GOODMAN, M.G.; WEIGLE, W.O. :  
Role of polyclonal B-cell activation in self/non-self discrimination.  
Immunol. Today, 1981, 2 : 54.
104. OLDSTONE, M.B.A. :  
Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection.  
Science, 1988, 239 : 500.
105. GROSSMAN, C.J. :  
Interaction between the gonadal steroids and the immune system.  
Science, 1985, 227 : 257.
106. STHOEGER, Z.; CHIORAZZI, N.; LAHITA, R. :  
Regulation of the immune response by sex hormones.  
J. Immunol., 1988, 141 : 91.
107. KOVACS, W.J.; OLSEN, N.J. :  
Androgen receptors in human thymocytes.  
J. Immunol., 1987, 139 : 490.
108. AHMED, S.A.; PENHALE, W.J.; TALAL, N. :  
Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases.  
Am. J. Pathol., 1985, 121 : 531.
109. TALAL, N.; AHMED, S.A. :  
Immunomodulation by hormones : an area of growing importance.  
J. Rheumatol., 1987, 14 : 191.
110. PURTILLO, D.T.; HALLGREN, H.M.; YUNIS, E.J. :  
Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in human pregnancy.  
Lancet, 1972, 1 : 769.
111. BRENWER, T.; BEITH, Y.; ABRAMSKY, O. :  
Inhibitory effect of alpha-fetoprotein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetyl-choline receptor.  
Proc. Natl. Acad. Sc. (USA), 1980, 77 : 3635.
112. HAYSLETT, J.P.; LYNN, R.I. :  
Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy.  
Kidney Int., 1980, 18 : 207.
113. MEURMAN, O.; TERHO, P.; SALMI, A. :  
Activation of rheumatoid factor during pregnancy.  
Lancet, 1978, 2 : 685.
114. TAN, E.M. :  
Drug-induced autoimmune disease.  
Fed. Proc., 1974, 33 : 1894.

115. ALARCON SEGOVIA, D. ;  
Drug induced lupus syndromes.  
Mayo Clin. Proc., 1967, 44 : 664.
116. ROTHFIELD, N.F.; BIEVER, W.F.; GARFIELD, J.W. :  
Isoniazid induction of antinuclear antibodies : a prospective study.  
Ann. Int. Med., 1978, 88 : 650.