



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD POR AGENTES  
BIOLÓGICOS.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

MATA GAMA IVONE TANESQUI

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2015



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 esta 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.



---

## Agradecimientos

A mis padres Alicia y Armando.

No tengo palabras, ni forma de expresar lo mucho que estoy agradecida con ustedes ya que a lo largo de mi vida me han apoyado y motivado de forma incondicional para llegar a culminar una meta más. Gracias por la paciencia, los consejos, por siempre estar ahí, por las desveladas y los regaños cuando fueron necesarios, por su ejemplo y por forjar parte de mi carácter, por siempre cuidar de mí. Por enseñarme que lo que vale la pena cuesta trabajo, dedicación y sacrificio, y que aunque no siempre es fácil, siempre se aprende algo; porque me han alentado a siempre ser mejor.

Gracias a ustedes hoy veo terminada una de las metas más importantes de mi vida, que aunque aún falta mucho camino por recorrer sé que siempre tendré su apoyo incondicional, gracias por la confianza y todo el amor que me han dado de todas las formas posibles. Esto es para ustedes y por ustedes, los amo.

A mi hermano Eduardo.

Gracias por ser esa pieza clave en todo, por ser uno de los pilares en mi vida, gracias por todas las risas, los consejos, el apoyo y por siempre confiar en mí, por ser quien me escucha y motiva, y sobre todo por nunca dejarme caer, por estar conmigo hombro a hombro, día a día y porque sé que pese a todo, siempre voy a poder contar contigo. Gracias por ser parte de mi inspiración y uno de mis ejemplos. Este logro también es para ti. Te amo.



A Juan Manuel.

A ti porque además de ser el amor de mi vida, eres mi mejor amigo, gracias por toda la motivación, por ser mi razón de seguir adelante y de esforzarme a siempre dar más y ser mejor. Gracias por tanta felicidad y por llegar a cambiarlo todo, por darle un verdadero significado a la palabra amor. Sé que nos queda mucho por delante y mucho más que compartir, por eso esto también es para ti y por ti. Te amo.

A Evelyn.

Gracias por tu amistad incondicional, por todos los momentos que hemos pasado juntas, por todas las pláticas y las risas, por siempre ser mi compañera. Agradezco a la vida el haberte conocido, por tantos días de alegría y por todo el apoyo incondicional, porque a pesar de la distancia y todas las circunstancias siempre has estado ahí. Te Quiero.

A la Universidad y a la Facultad de Odontología.

Por ser mí segundo hogar, mi *alma máter* durante todo este tiempo, por abrirme las puertas de sus aulas y clínicas para forjarme como profesional. Porque ahí he vivido momentos y experiencias inolvidables y porque nada es comparable con el orgullo que significa formar parte de esta institución. Por todo eso y más, gracias. "Por mi raza hablará el espíritu."

## Índice.

1. Introducción .....	5
2. Generalidades.....	9
3. Autotolerancia.....	15
3.1 Anergia.....	16
3.2 Supresión .....	17
4. Pérdida de la autotolerancia (Mecanismos autoinmunes) .....	18
4.1 Mimetismo molecular.....	19
4.2 Reacciones cruzadas .....	22
4.3 Epítipo desencadenante.....	25
4.4 Activadores de células B policlonales.....	26
4.5 Virus en la autoinmunidad.....	27
4.6 Antígenos secuestrados.....	28
4.7 Neoantígenos.....	30
4.8 Anticuerpos antinucleares.....	30
4.9 Base genética de la autoinmunidad.....	33
5. Enfermedades Autoinmunitarias.....	40
6. Conclusiones.....	45
7. Referencias Bibliográficas.....	47



---

## Introducción.

Una amplia variedad de microorganismos como bacterias y virus son una amenaza constante para el cuerpo humano. El sistema inmunitario humano (conjunto de mecanismos defensivos que identifican y neutralizan estas amenazas) es capaz de distinguir los microorganismos “extraños” frente a lo “propio”, que es todo aquello que pertenece al cuerpo. Las amenazas pueden entrar dentro del cuerpo desde el exterior (p. ej., microorganismos infecciosos o agentes tóxicos) o bien pueden producirse a partir de cambios potencialmente dañinos dentro del organismo (ejemplo, una célula normal que experimenta una transformación maligna se convierte en una célula cancerígena). Afortunadamente el sistema inmunitario consta con tres líneas de defensa.

La primera línea de defensa consiste en una serie de barreras mecánicas, químicas y biológicas que protegen al organismo. Si estas barreras sufren una ruptura, se activa la segunda y tercera líneas protectoras: primero el sistema inmunitario innato y después, el sistema inmunitario adaptativo.

Para detectar posibles amenazas, el sistema inmunitario innato y adaptativo utilizan receptores en la superficie de las células.

Si se tuviera que describir qué nos hace únicos como individuos, puede ser que se hiciera una lista con las características que nos definen por ejemplo, color de ojos, cabello, piel, grupo sanguíneo, también se podría hacer una lista de las características que nunca se tendrían (ejemplo, plumas, escamas, alas, lipopolisacáridos).

El sistema inmunitario hace distinciones similares. Por ejemplo, los receptores del sistema inmunitario innato se han seleccionado para recordar solo moléculas extrañas indicadoras de la presencia de un intruso, tales como los lipopolisacáridos presentes en la superficie de numerosos tipos de bacterias. Por otro lado, los receptores de la respuesta inmunitaria adaptativa, generados



*de novo* en ciertas células somáticas del individuo, reconocen tanto lo propio como lo extraño.

El reconocimiento de lo propio.

Las células del cuerpo utilizan el reconocimiento de lo propio para determinar si una molécula o célula que acaba de ser detectada dispone de las estructuras adecuadas que demuestran que es una parte del propio cuerpo. La habilidad de reconocer lo propio permite que las células de los organismos sepan si otras células, con las cuales han entrado en contacto, pertenecen al mismo organismo y si es seguro interactuar con ellas. Estas estructuras propias normalmente están ausentes en las células microbianas invasoras y también pueden estarlo en algunas células del cuerpo anómalas (células cancerígenas).

La habilidad de reconocer algo que no es propio y contra lo que aún no se ha luchado previamente representa un importante reto biológico. El sistema inmunitario se enfrenta a este reto mediante la utilización de los receptores de reconocimiento de patrones y los receptores de origen somático<sup>1</sup>.

El sistema inmune tiene como función primordial la defensa del organismo, a través del reconocimiento de antígenos potencialmente patógenos y su eliminación mediante dos mecanismos efectores: inmunidad humoral y la inmunidad celular. Sin embargo, estos pueden fallar por una falta de respuesta a patógenos (inmunodeficiencia), por falta de reconocimiento a lo propio (autoinmunidad) o por una respuesta exagerada e inapropiada a un antígeno (hipersensibilidad).

Por lo tanto, el reconocimiento de lo propio y lo no propio por el sistema inmune es de capital importancia para el entendimiento de la autoinmunidad. Para prevenir la autoagresión, el sistema inmunológico cuenta con mecanismos que le permiten identificar los antígenos derivados extraños o de otras especies



(xenogénicos) y puede distinguirlos de los propios (singénicos), a esto se le denomina tolerancia.

La autoinmunidad es el resultado del rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y de una disfunción inmune, en la cual la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, nos conduce a una enfermedad autoinmune.<sup>2</sup>

El sistema inmunitario innato depende de un conjunto de receptores codificados e integrados (de forma estable) en el genoma que han evolucionado para distinguir lo propio de lo extraño. El sistema inmunitario adaptativo se enfrenta a un reto mucho mayor para poder hacer esta discriminación. Los receptores de los linfocitos B (BCR, B cell receptor) y los receptores de los linfocitos T (TCR, T cell receptor) del sistema inmunitario adaptativo se generan de forma aleatoria en el interior de cada individuo, sin que exista un “aprendizaje previo”. El resultado de este proceso es que algunos BCR y TCR reconocen lo propio y otros lo extraño. Se utilizan varios mecanismos para identificar y controlar o eliminar las células que son potencialmente autorreactivas. El fracaso de estos mecanismos para inactivar o eliminar células autorreactivas conduce a la autoinmunidad<sup>1</sup>.

Las cuestiones fundamentales sobre la autoinmunidad son como la tolerancia frente a lo propio fracasa y cómo se activan los linfocitos autorreactivos. Las respuestas a estas cuestiones son necesarias para entender la etiología y la patogenia de las enfermedades autoinmunes, que constituyen un desafío importante para la inmunología<sup>3</sup>.

No obstante, es necesario ser cauto al asignar una etiología autoinmune a toda enfermedad en la cual se puedan demostrar anticuerpos, ya que pueden formarse anticuerpos en respuesta a tejidos lesionados, con alteraciones antigénicas.





Por lo tanto la designación de un padecimiento como autoinmunitario debe basarse en 1) pruebas de reacción autoinmunitaria, 2) discernimiento de que los datos inmunitarios no son meramente secundarios y 3) falta de cualquier otra causa identificada para el trastorno.

A pesar de la falta de datos definitivos, diversas enfermedades se han designado como autoinmunitarias varían desde trastornos de órgano único o de célula única, que comprenden reacciones inmunitarias específicas contra algún órgano o tipo de célula particular, hasta enfermedades multisistémicas, caracterizadas por lesiones en muchos órganos, relacionadas por lo general con una multiplicidad de autoanticuerpos, reacciones mediadas por células o ambas.

En casi todas estas últimas, los cambios patológicos se encuentran principalmente en el tejido conectivo y en los vasos sanguíneos de los diversos órganos afectados<sup>4</sup>.

La artritis reumatoide, algunas formas de diabetes, la esclerosis múltiple, la psoriasis y el lupus eritematoso sistémico, por nombrar sólo algunas, son enfermedades autoinmunitarias.

La autoinmunidad es compleja, puede desencadenarse de diferentes modos y el riesgo de padecerla depende de una amplia variedad de factores ambientales y genéticos, muchos de los cuales están por identificar. Sin embargo, todos estos factores contribuyen a la pérdida de la autotolerancia, es decir, la habilidad del sistema inmunitario para distinguir de forma eficiente lo propio de lo extraño y evitar destruir lo primero<sup>1</sup>.



---

## Generalidades.

El sistema inmunológico está preparado para enfrentar una inmensa variedad de agentes lesivos, y las respuestas desarrolladas generalmente pasan inadvertidas por el ser humano; es decir la lucha constante del cuerpo humano por mantener el equilibrio (homeostasis), esta va más allá de las ocasiones en que nos sentimos enfermos, porque en realidad el sistema inmunológico nunca descansa. Bacterias, virus, hongos, parásitos, crecimientos tumorales y daños por agentes físicos y químicos son, entre otros factores, causas de un sinnúmero de enfermedades y están presentes en todo momento. Para resolver de manera favorable estos problemas se encuentra el sistema inmunológico.

En un principio, los mecanismos inmunitarios innatos (incluida la inflamación) aparecen en el escenario; sin embargo la evolución de diversos microorganismos y el desarrollo de nuevos mecanismos de evasión del sistema inmunológico del hospedero por parte de las células neoplásicas y la aparición de nuevos antígenos (drogas, fármacos y contaminantes) provocan el desarrollo de respuestas de hipersensibilidad o autoinmunidad y hacen que la defensa del organismo sea un verdadero reto para la naturaleza.

El sistema inmunológico del hombre ha evolucionado de manera tan sorprendente que prácticamente cualquier agente lesivo puede ser mantenido al margen, excepto cuando el sistema inmunológico empieza a fallar y las respuestas no son tan efectivas o son muy exageradas<sup>5</sup>.

La función principal del sistema inmunitario es proteger al hospedero de la invasión de los agentes extraños. Las respuestas inmunitarias pueden ser provocadas por un espectro amplio de agentes entre los que se incluyen toxinas, fármacos, sustancias químicas, virus, bacterias, parásitos y tejidos trasplantados. Las respuestas inmunitarias se caracterizan por su capacidad para:



- 1) Distinguir lo propio de lo extraño
- 2) Discriminar entre los invasores potenciales (especificidad)
- 3) Generar memoria inmunitaria y respuestas amplificadas

Los seres humanos poseen barreras físicas como un epitelio con adaptaciones regionales (por ejemplo, piel gruesa, epitelio respiratorio ciliado, etc.) barreras químicas y mecánicas (ejemplo, lípidos y moco antibacterianos, saliva). Las defensas del hospedero que no son específicas contra el antígeno son componentes del sistema inmunitario innato. El sistema inmunitario específico del antígeno, o adaptativo, incluyen a los linfocitos, las células plasmáticas, las células presentadoras de antígeno (CPA), las moléculas específicas (por ejemplo, inmunoglobulinas) y una gran cantidad de mediadores reguladores<sup>6</sup>.

Dentro de la inmunidad adquirida habrá que comprender algunos conceptos, como antígeno, hapteno, epítipo, etc.

Literalmente, antígeno significa antigenerador; así un antígeno, es cualquier sustancia capaz de unirse de manera específica a una molécula de anticuerpo. Prácticamente cualquier tipo de molécula biológica puede ser un antígeno; sin embargo solo las macromoléculas son capaces de iniciar la respuesta inmune que dará lugar a la producción de anticuerpos.

El término antígeno se utiliza en dos sentidos: para describir a una molécula que genera una respuesta inmune y para explicar una molécula que reacción con un anticuerpo o linfocito T. La inmunogenicidad es una propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmunitaria detectable y que puede ser humoral o celular.

Las sustancias que generan esta respuesta son inmunógenos; se acepta que todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos.



Un hapteno son moléculas que son antígenos de bajo peso molecular o una estructura molecular sencilla. Por esta razón, los haptenos son incapaces de inducir por sí solos una respuesta inmune. Para inducir una respuesta inmune, el hapteno debe unirse a una molécula acarreadora o transportadora, que generalmente es una proteína sérica como la albúmina.

Epítomos. Dentro de cada macromolécula pueden existir determinantes antígenos o epítomos que son los sitios moleculares del antígeno, reconocidos específicamente por los distintos anticuerpos. Se considera que un inmunógeno debe poseer al menos dos determinantes antígenos para estimular la formación de un anticuerpo.

#### Inmunidad Celular. (Linfocitos T)

Los tejidos especializados donde se forman y maduran las diversas células con capacidad inmunocompetente son la médula ósea y el timo. Los linfocitos representan el 30% de los leucocitos en adultos sanos.

La población de linfocitos en la sangre está dominada por células T, los precursores de estas células aparecen en la séptima semana de gestación. El primer marcador de las células T en aparecer es el CD2, seguido por el CD3 (molécula encargada de transmitir la señal de reconocimiento antígeno en el interior celular); los linfocitos T poseen receptores específicos para los antígenos, estos receptores se denominan TCR (T Cell Receptor)

Los tres tipos de linfocitos T funcionalmente distintos son: células T de colaboración o T helper (Th), que son CD3+ y CD4+, células T citotóxicas (Tc), que son CD3+ y CD8+, y células T supresoras o reguladoras (Ts o T reg), que son CD3+ y CD8+.



---

## Inmunidad Humoral (linfocitos B)

Los factores principales de dicha respuesta son los linfocitos B, los cuales se diferencian y proliferan a partir de una serie de señales recibidas por otras células de la misma estirpe u otras células inmunitarias.

Durante la vida fetal en humanos, la diferenciación de las células B ocurre en el hígado y en la vida adulta sucede en la médula ósea.

La característica más importante de los linfocitos B para contribuir a su actividad funcional es el hecho de que posee inmunoglobulinas unidas a su membrana citoplasmática, cuando se realiza la unión antígeno-inmunoglobulina de superficie, se activa el linfocito B y se transforma en célula plasmática.

Las inmunoglobulinas son proteínas de la familia de las gammaglobulinas que se combinan de manera específica con la sustancia que indujo su formación y conforman la rama humoral de la respuesta inmune; además se forman en respuesta a sustancias extrañas que ingresan al organismo.

Las dos características principales de las inmunoglobulinas son su especificidad hacia una estructura antigénica en particular y su diversidad. La unión entre el antígeno y la inmunoglobulina es específica, de tal modo que una inmunoglobulina sólo se unirá al antígeno que por medio de un determinante antigénico dio lugar a su formación o en todo caso a antígenos con grupos determinantes muy similares.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

El CMH o MHC (major histocompatibility complex) comprende una familia de genes polimórficos que incluyen aquellos que codifican a las moléculas de clase I y II de humanos, por lo que se les llamó HLA (human leukocyte antigens). Inicialmente fueron identificados por el papel que desempeñan en el rechazo de trasplantes. Hoy se sabe que estas proteínas participan en



muchos aspectos del reconocimiento inmunológico. Los HLA se codifican en el brazo corto del cromosoma 6.

Las moléculas del HLA son de tres clases: I, II, III. Las moléculas de HLA clases I y II son glicoproteínas generalmente ubicadas sobre la membrana celular y son miembros de la familia de las inmunoglobulinas.

La expresión de las moléculas de clase II se encuentra fundamentalmente restringida a macrófagos, monocitos, NK activados, linfocitos T y B, y células APC. La función de las moléculas de clase II consiste en presentar los péptidos antígenos a los linfocitos T CD4<sup>5</sup>.

#### Respuesta Inmunitaria.

Toda respuesta inmunitaria es una secuencia regulada de procesos que afecta varios tipos celulares. Se desencadena cuando un antígeno ingresa al cuerpo y se encuentra a una clase de células especializadas, las cuales son las CPA (células presentadoras de antígeno), estas capturan una cantidad diminuta del antígeno y la exhiben, de manera que puede ser reconocido por los linfocitos T cooperadores específicos del antígeno. Las células T cooperadoras se activan y, a su vez promueven la activación de otros tipos de linfocitos, como las células B o las células T citotóxicas. A continuación, los linfocitos activados proliferan y realizan sus funciones secretoras específicas; en la mayor parte de los casos, éstos inactivan o eliminan exitosamente al antígeno. En cada etapa de este proceso, los linfocitos y las CPA se comunican entre sí a través de contacto directo o mediante la selección de citosinas reguladoras. También pueden interactuar de modo simultáneo con otros tipos celulares, lo cual origina la activación de los fagocitos, la coagulación o la cicatrización de las heridas.



---

Las respuestas inmunitarias pueden ser tanto localizadas como sistémicas, pero casi siempre son específicas, en gran medida, y centran su fuerza total contra el antígeno mientras originan poco o ningún daño a los tejidos normales del huésped. Las respuestas también se controlan de manera precisa y terminan poco después de que se elimina el antígeno en cuestión<sup>7</sup>.

### Tolerancia Inmunológica.

La falla de un individuo para responder a antígenos propios se debe a la tolerancia inmunológica; así un individuo inmunológicamente inmaduro expuesto a antígenos propios crea tolerancia. Tanto los linfocitos T como los B pueden volverse tolerantes, pero los T mantienen su tolerancia durante un tiempo más largo y se vuelven más sensibles en bajas dosis del antígeno.

La tolerancia puede ser reversible conforme maduran nuevos linfocitos, el individuo debe reconocer lo que es extraño o no propio de lo que si lo es; por ende la incapacidad para distinguir entre lo propio y lo no propio puede llevar a la síntesis de anticuerpos dirigidos contra componentes de organismo.

Así, se han estudiado los mecanismos que permiten al organismo distinguir lo propio de lo no propio, y se postuló que los componentes circulantes del organismo capaces de llegar hasta el sistema linfoide en el periodo prenatal podrían reconocerse como propios al ser presentados a los linfocitos no comprometidos y generar una falta de respuesta o tolerancia inmunológica permanente. En el momento en el que el individuo alcanza la madurez inmunológica, en condiciones normales existirá la incapacidad para responder a los componentes propios, por lo que no podrán generar una respuesta contra ellos (respuesta autoinmune)<sup>5</sup>.



## Autotolerancia

Existen mecanismos que explican la tolerancia y el reconocimiento de los antígenos propios al fallar estos mecanismos, en especial si el antígeno semeja a los componentes propios del organismo, la respuesta inmune podría resultar en enfermedad autoinmune.<sup>2</sup>

La tolerancia es la ausencia de una respuesta de defensa del sistema inmunitario frente a un epítopo. La autotolerancia es el resultado de la inactivación o destrucción de forma deliberada de los linfocitos que expresan los BCR y los TCR que reconocen y se unen a epítopos propios. Estos procesos de inactivación y destrucción pueden llevarse a cabo durante el desarrollo inicial de los linfocitos (tolerancia central) o pueden suceder en la periferia (tolerancia periférica)<sup>1</sup>.

### Tolerancia central.

La tolerancia central se lleva a cabo durante las etapas iniciales del desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea y de los linfocitos T en el timo. Normalmente tanto los linfocitos B como los T que se unen a epítopos propios mueren por apoptosis durante las etapas iniciales del desarrollo. De esta forma, se eliminan grandes cantidades de linfocitos potencialmente autorreactivos antes de que entren en el torrente circulatorio.

Los linfocitos B expresan en la superficie IgM en forma de BCR. El reconocimiento de los epítopos presentes en la médula ósea por parte de los BCR de los linfocitos B en desarrollo desencadena la muerte por apoptosis de estas células, proceso que se conoce como selección negativa. De forma parecida, el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) por el TCR de los timocitos CD4+ CD8- provoca la muerte por apoptosis de estos últimos. Estos fenómenos eliminan la mayoría de los linfocitos B y T





potencialmente autorreactivos antes de que salgan de la médula ósea y del timo (periferia).

Existen unos cuantos mecanismos adicionales, en conjunto se denomina tolerancia periférica, encargados de controlar y eliminar los linfocitos B y T autorreactivos que salen de la médula ósea y del timo.

La tolerancia periférica es importante para la regulación de los linfocitos T que escapan de la selección negativa intratímica. Estos linfocitos T y B se someten a control en la periferia a través de un estado de falta de respuesta provocado en los linfocitos tras su unión con el antígeno (linfocitos B) o con el CMH (linfocitos T) conocido como anergia<sup>1</sup>, o por inhibición o muerte celular inducida por activación<sup>6</sup>, también conocida como supresión; mediante el cual los linfocitos reguladores inhiben la actividad de otras células<sup>2</sup>.

#### Anergia.

La unión del TCR a un CMH I o CMH II en la superficie de una célula presentadora de antígeno (CPA) provoca la primera señal de activación de los linfocitos T, pero para que la activación tenga un lugar en los linfocitos T necesitan recibir una segunda señal de las CPA. Los linfocitos vírgenes CD8+ pueden reconocer y unirse al propio CMH I de una célula no CPA, así como de una CPA. Durante la interacción con las células no CPA, la unión del TCR con el CMH I genera la primera señal, pero no las segundas señales. La recepción de la primera señal pero no la segunda provoca que los linfocitos T vírgenes entren en un estado de inactivación conocido como anergia.

Este estado de inactivación es tan intenso que los linfocitos T CD8+ anérgicos normalmente no pueden ser activados en los encuentros posteriores que generen tanto la primera como la segunda señal. Sin embargo en algunas circunstancias la anergia puede eliminarse de forma que los linfocitos T CD8+ pueden ser activados y desencadenar una enfermedad autoinmunitaria.



Todavía no están claros los mecanismos equivalentes de inducción de anergia en los linfocitos T CD4+, ya que todos los TCR de los linfocitos T CD4+ se unen a CMH II en las CPA.

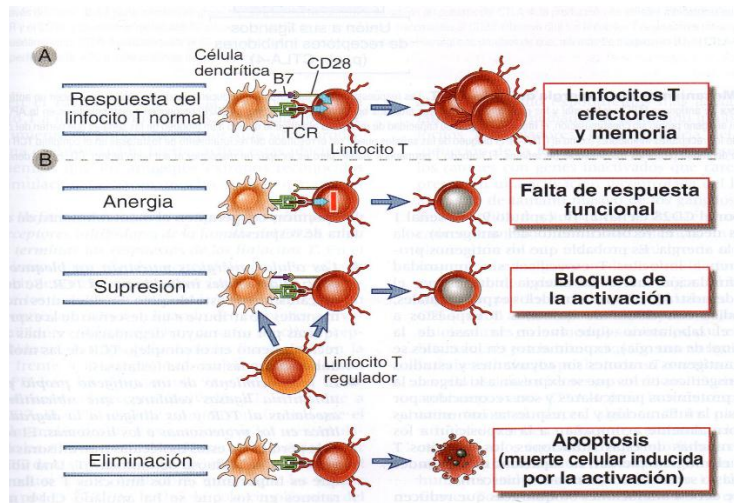
Los linfocitos B también pueden entrar en anergia. Algunos linfocitos B vírgenes autorreactivos abandonan la medula ósea. Su activación en los ganglios linfáticos requiere de la interacción con linfocitos T, que les suministran señales solubles y los ligandos de superficie necesarios. De forma parecida a los linfocitos T CD8+, los linfocitos B vírgenes, pueden entrar en estado anérgico si sus inmunoglobulinas de superficie se unen a antígenos propios en ausencia de la señales adicionales necesarias que provienen de los linfocitos T.

### Supresión.

La tolerancia hacia los epítomos propios también puede ser inducida por la acción de las células reguladoras. Las bases moleculares que rigen estas acciones reguladoras todavía no están del todo definidas, pero en muchos casos las células reguladoras son linfocitos T (fig. 2); como en los siguientes ejemplos

- Los linfocitos CD4+ y CD25+ regulan la actividad de los linfocitos T estimulados por los epítomos. Se ha demostrado que estas células tienen un papel importante en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias (ej. Enfermedad inflamatoria intestinal).
- Algunos linfocitos CD8+ son capaces de inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T CD4+, entre ellos aquellos que desencadenan las respuestas autorreactivas de hipersensibilidad tipo IV
- En varios modelos experimentales, algunas subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ inhiben la producción de anticuerpos.

Fig. 2 Respuesta normal y de supresión de los linfocitos T



3. Abbas A.K. Litchman A. Inmunología celular y molecular. 7° ed. Barcelona, España. 2012 Editorial Elsvers.

Las patologías inducidas por las respuestas autoinmunitarias son variables y algunas veces dependen del equilibrio Th1/Th2 existentes en dichas respuestas frente a un antígeno propio en particular. Por ejemplo una respuesta Th2 a un antígeno propio puede provocar patología leve o, en algunos casos, puede que no aparezca ningún tipo de reacción, mientras que una respuesta Th1 puede producir una respuesta inflamatoria celular aguda, como la hipersensibilidad retardada. El resultado es que la enfermedad autoinmunitaria puede estar determinada por el equilibrio relativo entre las respuestas Th1 y Th2 activadas contra el epítipo y los factores que influyen sobre este equilibrio pueden alterar el riesgo.

Perdida de la autotolerancia. (Mecanismos autoinmunes)

Pese a la existencia de diversos mecanismos para evitar las respuestas contra epítopos propios, la autoinmunidad se sigue produciendo de forma ocasional.



¿Por qué sucede? ¿Qué tipos de situaciones permiten que las células inmunitarias autorreactivas escapen de los mecanismos de selección y permanezcan libres para destruir a los tejidos y las células del organismo? En efecto, existen diversas situaciones que hacen que ello sea posible.

### Mimetismo molecular.

Con frecuencia, las infecciones (bacterianas y virales) suelen estar asociadas al desarrollo de la autoinmunidad. Existen datos experimentales *in vitro* que demuestran que bajo determinadas circunstancias, la adición de concentraciones elevadas de citosinas exógenas puede activar los linfocitos T vírgenes en ausencia de interacciones con las CPA y, en algunos casos, incluso pueden llegar a activar los linfocitos T anérgicos. La inflamación en los puntos de infección, originada por la acción de los fagocitos activados en respuesta a la presencia de agentes infecciosos, puede inducir niveles elevados de citosinas proinflamatorias que podrían reproducir los efectos observados *in vitro*. En este contexto, los linfocitos T autorreactivos pueden recibir suficientes estímulos para activarse, incluso si no están interactuando directamente con las CPA, aunque este mecanismo todavía no se ha demostrado *in vivo*, la tendencia al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias tras episodios de infección indica que tiene importancia.

El mimetismo molecular es un proceso por el cual la infección por un determinado microorganismo está asociada al subsiguiente desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria. Las moléculas antigénicas de algunos agentes infecciosos, como bacterias y virus son suficientemente similares a algunas moléculas del propio hospedador, de modo que las respuestas de los linfocitos B y T generadas contra los antígenos del microorganismo pueden dañar a las células del hospedador que contienen moléculas similares.

Algunos antígenos microbianos poseen epítopos que son similares o idénticos a algunos de los epítopos de las moléculas del hospedador. Las potentes



---

respuestas contra los epítomos microbianos pueden ser suficientes para unirse a los epítomos del hospedador y causar una lesión medida por el sistema inmunitario.<sup>1</sup>

La autoinmunidad, definiéndola como la pérdida de la autotolerancia, es decir de la capacidad del sistema inmunológico de respetar los tejidos propios, podría decirse que es una definición incompleta pues no contempla que puede existir autoinmunidad sin alteración de los mecanismos de autotolerancia.

Como se mencionó anteriormente la tolerancia a los tejidos propios se desarrolla pronto. En la fase de maduración del sistema inmune en el feto, durante la generación de los linfocitos, ocurre un hecho crucial en el devenir futuro del sistema inmune de cada individuo, es la fase de recombinación genética, que permite que los pocos genes que almacenan la información necesaria para la síntesis de inmunoglobulinas, se combinen entre si permitiendo de esta manera la creación de millones de inmunoglobulinas capaces de reconocer infinidad de antígenos. Este proceso es totalmente aleatorio y determina que con las múltiples combinaciones posibles surjan anticuerpos que reconocen antígenos propios dando lugar a linfocitos reactivos.

Pero es posible que se desarrollen fenómenos de autoinmunidad sin necesidad de que se alteren estos mecanismos, mediante la aparición de intolerancia inmunológica, y es a este nivel donde juegan un papel fundamental los microorganismos.

Se ha probado que la respuesta inmune dirigida contra un organismo infeccioso, puede por similitud antigénica condicionar una agresión sobre tejidos humanos con los que guardan similitud, y por otra parte también se ha comprobado experimentalmente que algunos virus y bacterias inducen cambios en la superficie celular y que una estructura propia deja de ser reconocida como tal y es objeto de ataque por nuestro sistema inmune.



Sin embargo muy pocas personas que son infectadas por estos microorganismos desarrollan autoinmunidad y no todas las personas que se exponen al mismo agente desarrollan la misma respuesta. Esto nos lleva a concluir que solo en individuos susceptibles y por lo tanto genéticamente predispuestos es posible el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Lo que nos lleva a cuestionarnos, ¿Cuáles son los agentes que en contacto con estos sujetos susceptibles pueden desarrollar una agresión contra los tejidos propios? Entre los agentes descritos, hay sustancias químicas (medicamentos), agentes físicos (luz ultravioleta), células neoplásicas, pero el más universal de todos los agentes, lo constituyen los agentes infecciosos que poseen una serie de características que les convierten en los agentes ideales.

La asociación entre infección y autoinmunidad no es un concepto que haya surgido en los últimos años, esta se ha evidenciado desde hace décadas, el ejemplo clásico es la relación entre la infección por *Streptococo* del grupo A y la fiebre reumática.

En 1968 Gobstein y cols. Publicaron en *Nature* la existencia de anticuerpos dirigidos contra polisacáridos del *Streptococo* grupo A que reaccionaban de forma cruzada por su similitud antigénica con una glicoproteína situada en las válvulas cardiacas humanas<sup>8</sup>; las cepas  $\beta$  hemolíticas del *S. pyogenes* del grupo A expresan grandes cantidades de un antígeno conocido como proteína M, una molécula que comparte algunas similitudes estructurales con las moléculas que se encuentran en las válvulas y membranas del corazón. Si las concentraciones de IgM e IgG generadas contra la proteína M durante el proceso infeccioso alcanzan determinados valores, pueden producirse una unión a las células del hospedador suficiente como para inducir una lesión tisular y una reducción de la función cardiaca. Además de las células del corazón, los anticuerpos contra la proteína M pueden tener cierta reacción cruzada con las moléculas expresadas por las células del hospedador en las articulaciones y riñones.<sup>1</sup>



---

El *Streptococo* nos permite ver, por un lado cómo un mismo microorganismo puede dar diversas respuestas autoinmunes al ser atacado por diferentes anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con los tejidos humanos y por otro lado estableciendo una posible base genética que determina que se dé con más frecuencia en aquellos sujetos que tienen un CMH específico.<sup>8</sup>

### Reacciones cruzadas.

Estas pueden ocurrir entre algunos antígenos humanos y ciertos microorganismos si comparten especificidades hapténicas. Bajo condiciones normales, no se forman autoanticuerpos contra haptenos propios, debido a la tolerancia de las células T auxiliares. No obstante los microorganismos pueden activar una respuesta al presentar haptenos que reaccionan en forma cruzada en relación con su propio portador, que podría ser reconocido por las células T auxiliares no tolerantes. Así se formarían autoanticuerpos capaces de reaccionar con los microorganismos y con los tejidos normales. Este sería el caso de la cardiopatía reumática, que sigue a la infección por ciertos estreptococos. La proteína M estreptocócica parece ser un hapteno que reacciona de forma cruzada como antígeno del sarcolema del músculo cardíaco<sup>4</sup>.

Esta forma de respuesta autoinmune está adquiriendo cada vez mayor importancia tal y como se desprende de numerosas publicaciones que avalan este modelo, y que engloba a la mayoría de las enfermedades autoinmunes.

Lunardi y cols. Evidenciaron en 10 pacientes que cursaban con episodios de artritis sistémica catalogados como artritis reumatoide, la existencia de anticuerpos (IgM) frente a parvovirus B-19, indicador de infección aguda por este virus. Los autores del trabajo sintetizaron anticuerpos frente a este germen tomando como base péptidos víricos obtenidos de la región que codificaba la proteína 1 y 2 del virus. En una segunda fase, cruzaron los



anticuerpos obtenidos con células humanas, reconociendo y fijando queratina, colágeno tipo 2, ADN monocatenario.

En esta misma línea Hemmerich y cols. han demostrado la relación existente entre lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) con la infección por *Clamydia trachomatis*. Los autores de este trabajo destacaron la existencia de una alta homogeneidad entre la secuencia 265-268 del ARN polimerasa de la *Clamydia* y la proteína ribosomal L7. Esta proteína es una de las dianas más frecuentes en las enfermedades autoinmunes y los anticuerpos anti-L7 no serían sino anticuerpos frente a *Clamydia trachomatis*.

Otro ejemplo lo constituye el virus de la hepatitis C. La hepatitis C es una de las enfermedades que se asocia a fenómenos de autoinmunidad; crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membrano-proliferativa, poliartritis, etc. Existen secuencias análogas entre las proteínas del core, la envoltura y la región NS5 del VHC y el citocromo P450/2D6, (estructuras del virus) lo que lleva a establecer que los anticuerpos contra el citocromo intervienen en el origen de estos procesos.

Pero sin lugar a dudas, dos son las enfermedades donde este mecanismo se pone más claramente de manifiesto. La enfermedad de Behcet tiene más incidencia entre los sujetos que presentan mayor frecuencia a infecciones en orofaringe. En estos pacientes se han aislado cepas de *Streptococo sanguis*, sobre todo KTH1 3 y 4 no presentes en la población general. Estas cepas comparten secuencias aminoacídicas con proteínas de la mucosa oral que se comportarían como antígenos. Así la administración de antígenos procedentes de esta cepa en pacientes con Behcet, desencadena brotes cutáneos mucosos, oculares y articulares, lo que confirma, el papel que desarrollan los anticuerpos generados frente a estos en la aparición de la enfermedad.





La otra enfermedad o conjunto de enfermedades son las polirradiculopatías inflamatorias desmielinizantes autoinmunes, tanto en su forma aguda denominada Síndrome de Guillain-Barre (SGB), como en forma crónica. 2/3 de los pacientes, tienen antecedentes de infección respiratoria o gastrointestinal entre la 1° y 3° semana antes del inicio del cuadro el cual se desarrolla coincidiendo con la elevación de los anticuerpos. De hecho puede ser consecuencia de la inmunidad generada tras la vacunación frente a enfermedades como; gripe, sarampión, poliomielitis, rubéola, o fiebre tifoidea.

Son muchos microorganismos que se han relacionado con estos síndromes, destacando *Mycoplasma pneumoniae*, éste es uno de los agentes que se han relacionado con más procesos de autoinmunidad sobre todo en el sistema nervioso. Estos cuadros se preceden en el 80% de los casos de infecciones respiratorias sintomáticas, desarrollándose la clínica neurológica 1-4 semanas después coincidiendo con la elevación de los autoanticuerpos. Existe similitud de proteínas de la esfingomielina con glicoproteínas de la envoltura de *Mycoplasma*.

Otras enfermedades en las que se implica este mecanismo son: la espondilitis anquilosante, estableciéndose una similitud antigénica de la *Klebsiella pneumoniae* y estructuras articulares en sujetos susceptibles HLA-B27. La artritis reactiva que aparece tras gastroenteritis por *Salmonella enteritidis*, *Y. enterocolitica* o *Shigella sonnei*, o tras una infección genitourinaria con *Clamidia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*, es el llamado síndrome de Reiter.

El ejemplo más claro ha sido publicado por M. See y J.G. Tiller. La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune en la cual existen anticuerpos dirigidos contra la células beta de los islotes de Langerhans, concretamente contra la proteína 64 Kda situada en estas células, denominándose a estos anticuerpos ICAs (anti-islotes pancreáticos). Esta proteína se ha aislado tanto en ratones como en humanos. Los autores de ese trabajo inocularon en cepa



de ratones susceptibles genéticamente (CD1) la variedad E<sub>2</sub> del virus coxsackie B<sub>8</sub>. En los días siguientes a la inoculación se redujeron los niveles de RNA viral en páncreas coincidiendo con la elevación de anticuerpos contra la proteína 64 Kda que se había expresado en la superficie celular y que inicialmente no tenían, apareciendo tras la infección. Todos los ratones desarrollaron diabetes<sup>8</sup>.

El epítipo desencadenante.

Otro proceso que puede contribuir a la influencia que los microorganismos infecciosos ejercen sobre la autoinmunidad es el fenómeno de epítipo desencadenante. El epítipo que inicia una respuesta da lugar a la autoinmunidad puede que no sea el epítipo contra el cual se dirija la respuesta inmunitaria más tarde responsable de la patogénesis de la enfermedad. Por ejemplo, las respuestas iniciales contra un agente infeccioso pueden dar como resultado una lesión que exponga epítipos propios y que estos últimos sean los responsables de desencadenar unas respuestas autoinmunitarias auténticas. En algunos modelos de animales de la esclerosis múltiple humana, las respuestas contra un epítipo vírico específico preceden, con frecuencia, al desarrollo de respuestas contra los epítipos asociados a la vaina de mielina que protege los axones de las neuronas.

Además durante una enfermedad autoinmunitaria el epítipo propio dominante causante de la respuesta no se mantiene necesariamente constante. En algunos modelos experimentales de enfermedades autoinmunitarias que presentan episodios de activación y remisión de los síntomas clínicos, dichos episodios pueden ser el resultado de una serie de respuestas independientes generadas contra diferentes epítipos propios, más que una única forma de respuesta contra un mismo epítipo que periódicamente aumenta y disminuye.

La posibilidad de que los epítipos que inician una enfermedad autoinmunitaria sean diferentes a de aquellos que están implicados en el proceso patogénico



---

complica los intentos de diseñar tratamientos adecuados. Se cree que el fenómeno del epítipo desencadenante participa en diversas enfermedades autoinmunitarias, entre ellas el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal (la enfermedad de Crohn) y la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple, el pénfigo vulgar y algunas formas de diabetes<sup>1</sup>.

### Activadores de células B policlonales.

Diferentes agentes biológicos son capaces de producir una activación policlonal de los linfocitos B, células con un gran potencial, capaces de generar anticuerpos, sobre todo la población B-1 muy implicada en la secreción de autoanticuerpos. Muchos de estos linfocitos pertenecen a aquellos linfocitos autorreactivos que no han sido eliminados<sup>8</sup>.

Estos microorganismos y sus productos (en especial endotoxinas) pueden actuar como poderosos estimulantes de células B. En modelos experimentales, la necesidad de las células T auxiliares puede ser evitada por estimulación inducida por lipopolisacáridos (endotoxinas) de células B específicas para hapteno. Ese fenómeno podría seguir a una infección por bacterias gramnegativas. La infección de células B por virus de Epstein-Barr (EBV) también podría alcanzar los mismos efectos, puesto que las células B humanas llevan receptores para EBV<sup>4</sup>.

Entre los agentes implicados se ha demostrado la importancia del *Mycoplasma*, aunque es el citomegalovirus el agente considerado con mayor capacidad de activación de clonas. Se ha relacionado con la inducción de anticuerpos frente a glicoproteínas de la mielina en el SGB, o con los anticuerpos antifosfolípido, etc. También el virus de la hepatitis C es un importante activador de clones, siendo este el mecanismo esgrimido como origen de la crioglobulinemia que aparece en pacientes con esta enfermedad.



## Virus en la autoinmunidad.

La sospecha de que los virus intervienen en la etiología de la autoinmunidad se deriva con mucho de estudios de la enfermedad autoinmunitaria espontánea, que afecta a ratones NZB y NZW y sus híbridos F<sub>1</sub>. Hay virus tipo C y sus antígenos en diversos tejidos de ratones NZB durante una parte importante de su vida y, más aun, se encuentran antígenos virales en los complejos inmunitarios en las lesiones glomerulares. En teoría, los virus podrían desencadenar una enfermedad autoinmunitaria mediante varios de los mecanismos ya descritos. Los virus que modifican autoportadores y ayudan a evitar la tolerancia de las células T, pueden ayudar como coadyudante de las células B (ej. EBV) o infectar e inactivar a las células T supresoras. De hecho, algunos genomas virales pueden incorporarse al ADN de las células huésped y así causar mutaciones somáticas y producción de células no reconocidas como “propias”<sup>4</sup>.

Las infecciones víricas provocan en el organismo una respuesta defensiva en la cual intervienen numerosas sustancias, entre ellas los interferones (IFN). El interferón alfa aumenta la expresión de las moléculas de clase I, y el IFN gamma las moléculas de clase II. Si tenemos en cuenta que el sistema HLA donde deben fijar los antígenos, si existe una sola sobreexpresión del mismo se facilita el acoplamiento y la presentación. Este fenómeno se ha implicado en los fenómenos de autoinmunidad que aparecen tras infecciones por virus con el desarrollo de miocarditis, pericarditis, etc<sup>8</sup>.

Si bien hay mecanismos posibles (y algunos plausibles) mediante los cuales los virus puedan iniciar autoinmunidad, aún no hay pruebas claras que apoyen esos fenómenos en seres humanos<sup>4</sup>.



---

## Antígenos Secuestrados.

Muchas moléculas propias están “secuestradas” y normalmente por diferentes motivos, nunca son expuestas al sistema inmunitario. En consecuencia, si estas moléculas llegan a estar expuestas por ejemplo como resultado de una lesión, el sistema inmunitario las puede reconocer como extrañas y tratar de eliminarlas.

Uno de los ejemplos que mejor se conoce de antígenos secuestrados es el relacionado con la espermatogonia y el desarrollo de los espermatozoides en la luz de los túbulos seminíferos. En el desarrollo embrionario, los túbulos se forman antes de que se desarrolle el sistema inmunitario y quedan alojados dentro de una funda formada por células de Sertoli unidas de forma hermética. Las células del sistema inmunitario nunca penetran esta barrera formada por las células de Sertoli; por lo tanto las moléculas que sólo son expresadas por las células del túbulo seminífero nunca son presentadas como propias al sistema inmunitario. Si, por una lesión (o por un procedimiento quirúrgico como la vasectomía), estas moléculas son expuestas, se desencadenarán respuestas inmunitarias contra ellas (por ser consideradas como extrañas). Se cree que algunos casos de esterilidad masculina están provocados por este mecanismo.

De forma generalizada, los lugares del cuerpo que presentan algún grado de aislamiento del sistema inmunitario reciben el nombre de lugares de privilegio inmunológico. Estos lugares, además de la luz de los túbulos seminíferos, incluyen la córnea y la cámara anterior del ojo, el cerebro y el entorno uterino durante el embarazo. La reducida vascularización de la córnea y de la cámara anterior del ojo, junto con otros mecanismos de inmunodepresión, pueden ayudar a proteger las delicadas estructuras del ojo de las posibles lesiones y daños irreversibles que se pueden suceder tras un proceso inflamatorio intenso.



Por ejemplo el líquido que rellena la cámara anterior del ojo contiene muchas moléculas antiinflamatorias. Además, las células de la parte anterior de la cámara expresan en su superficie la molécula ligando de Fas (CD178). Cuando el ligando de Fas se une a Fas (CD95), expresado en la superficie de los linfocitos T, se induce la muerte de éstos por apoptosis. De este modo las células de la cámara anterior se pueden proteger a sí mismas destruyendo los linfocitos T autorreactivos que pudieran interactuar con ellas.

La barrera hematoencefálica está formada por un endotelio vascular denso y unido de forma hermética, que limita el flujo de células y de grandes moléculas desde el sistema circulatorio hacia el cerebro, limitando así la capacidad del sistema inmunitario de infiltrarse en el cerebro. De nuevo, se cree que la barrera hematoencefálica es beneficiosa, ya que unas respuestas inflamatorias potentes podrían producir lesiones irreparables en el cerebro.

Algunas veces, las moléculas pueden tener un tipo de lugar de privilegio inmunológico. Las configuraciones tridimensionales de algunas moléculas pueden esconder epítomos en su interior, fuera del reconocimiento por el sistema inmunitario. Sin embargo, si la molécula es alterada por desnaturalización o fragmentación, los epítomos “escondidos” pueden quedar expuestos y ser accesibles al reconocimiento y unión por parte de los anticuerpos.

Estos epítomos se denominan epítomos crípticos. La presencia del factor reumatoide asociado a las enfermedades inflamatorias reumatoideas, es un ejemplo de este fenómeno.

La unión de las moléculas de IgG a su antígeno desencadena cambios conformacionales en las regiones Fc, de manera que quedan expuestas estructuras previamente escondidas, algunas de las cuales facilitan la unión del complemento o de los receptores Fc; mientras que otras representan estructuras de carbohidratos crípticos que pueden ser reconocidas por los



anticuerpos IgM. Los anticuerpos IgM que reconocen estructuras de carbohidratos crípticas en las moléculas de IgG unidas al antígeno se denominan factores reumatoides. La unión de la IgM a IgG aumenta la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento. La presencia del factor reumatoide está asociada a diversas enfermedades inflamatorias autoinmunitarias<sup>1</sup>.

### Neoantígenos.

Las respuestas a neoantígenos pueden mimetizar respuestas autoinmunitarias. Los neoantígenos propios que han sido modificados por algún factor extrínseco (p.ej., por la unión de un reactivo químico) de modo que el sistema inmunitario lo reconoce como extraños. En realidad, no son auténticos autoantígenos y las reacciones que desencadenan no son verdaderamente autoinmunitarias. Sin embargo, los efectos de las respuestas a estos neoantígenos son prácticamente idénticos a los de las respuestas contra los antígenos propios. Algunas respuestas que normalmente se clasifican como autoinmunitarias son realmente debidas a neoantígenos. Una característica que distingue las respuestas a neoantígenos de las respuestas autoinmunitarias auténticas es que las respuestas a los primeros suelen desaparecer cuando el agente responsable de la aparición del neoantígeno es eliminado. Los autoantígenos verdaderos, por el contrario; persisten durante toda la vida y continúan estimulando las respuestas autoinmunitarias aunque sean destruidos y eliminados<sup>1</sup>.

### Anticuerpos Antinucleares.

Como se ha mencionado anteriormente una de las características en común de las enfermedades autoinmunes, es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y una de las consecuencias de esta disfunción inmune es la



---

producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son blanco de la producción de autoanticuerpos.

En 1948 Hargraves describió el “fenómeno LE” en sueros con pacientes con lupus eritematoso sistémico, el cual es inducido por anticuerpos anti-desoxirribonucleoproteínas que se fijan al material nuclear liberado por células traumatizadas de forma artificial y finalmente son fagocitadas por polimorfonucleares. Este fenómeno marco el punto de partida para el estudio de los anticuerpos antinucleares (AAN). Además de los pacientes con LES, los AAN se detectan en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, como son: la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjogren y la enfermedad mixta del tejido conectivo. El diagnóstico de estas enfermedades se establece con bases clínicas. Sin embargo, a menudo el médico se enfrenta a pacientes cuyos signos y síntomas son comunes a varias enfermedades reumáticas y en estos casos la detección de AAN es de gran utilidad como orientadores del diagnóstico para evaluar la efectividad del tratamiento.

En la detección de los AAN se utilizan diferentes técnicas inmunológicas. La inmunofluorescencia (IF) constituye el método más empleado. Ésta técnica permite determinar la estructura celular reconocida por los autoanticuerpos y el uso de líneas celulares mantenidas en cultivo ha demostrado ser la mejor opción para la determinación de estos; las células provienen de diversos órganos y tejidos de mamíferos, así como de líneas tumorales humanas y de células transformadas, generalmente por virus, que bajo esta condición tienen la propiedad de sobreexpresar antígenos particulares, lo que facilita su detección. Las técnicas inmunoenzimáticas, las de radioinmunoensayo y las más recientes de quimioluminiscencia y fluorometría, han permitido la medición precisa de los niveles de anticuerpos.

Finalmente, el Western blot y la inmunoprecipitación han contribuido a la caracterización molecular de diversos autoantígenos. De igual forma, el análisis bioquímico y funcional de los autoantígenos nucleares, ha permitido





establecer la naturaleza de las macromoléculas y en algunos casos se ha podido elucidar su función celular.

Los antígenos nucleares que son blanco de los AAN se pueden clasificar, de acuerdo a sus propiedades estructurales y funcionales, en dos grupos: el primer grupo está formado por las partículas ribonucleoproteicas (RNP) involucradas en la regulación del metabolismo del ARN. Los autoantígenos que pertenecen a este grupo son: las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNA), pequeños RNPs nucleolares (snRNP), el complejo Th/To RNP y la ribonucleoproteína Ro (RNP-Ro).

El otro grupo de autoantígenos está relacionado con las proteínas que son separadas por miembros de la familia de las caspasas (ICE). Estos incluyen a la enzima reparadora del ADN (poly A ribosa polimerasa), la snRNP U1 de 70 Kda, la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de DNA (DNA-PK), proteínas del aparato nuclear mitótico y lámina nuclear.

#### Antígenos RO/SS-A y LA/SS-B.

Los antígenos Ro (SS-A) y La (SS-B) son RNPs que forman un complejo antigénico de distribución nuclear y citoplasmática; los primeros antecedentes del sistema Ro/anti-Ro fueron reportados por Anderson en 1961, quien describió un sistema de precipitinas en el suero de pacientes con SS y estos anticuerpos reaccionaban contra extractos de diferentes tejidos.

El antígeno La es una proteína de 48kDa, que al ser purificada genera productos de degradación con pesos moleculares hasta de 40kDa, por lo que inicialmente sus características moleculares resultaron diferentes. Estos antígenos están asociados fundamentalmente a los anticuerpos detectados en pacientes con SS primario, en LES se reporta hasta un 60% y 15% en el



lupus cutáneo subagudo, mientras que en el BCC alcanzan una prevalencia hasta de un 89%.

En relación al antígeno Ro, Clark, Reichlin y Tomasi en 1969, encontraron en la fracción citoplasmática de algunos tejidos humanos, especialmente en el bazo y lo llamaron Ro. El nombre corresponde a las letras de la paciente con Lupus en la que por primera vez se detectaron estos anticuerpos reactivos contra el extracto del bazo humano. Años después, Alspaugh y Tan describen un antígeno nuclear soluble al que llaman SS-a con el reaccionaban los sueros de pacientes con SS. Posteriormente, Alspaugh y Madison utilizando sueros anti-Ro y anti-SS-A demuestran que Ro y SS-a eran inmunológicamente idénticos<sup>2</sup>.

### Base génica de la autoinmunidad.

Hay pocas dudas de que los factores genéticos son muy importantes en la predisposición a enfermedades autoinmunitarias. Esta conclusión se deriva de dos pruebas:

- Mayor frecuencia familiar de varias enfermedades autoinmunitarias humanas como el lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria y tiroiditis autoinmunitaria.
- Relación de diversas enfermedades autoinmunitarias con el HLA, en especial antígenos HLA-DR.

La presencia de genes de respuesta inmunitaria en la región D del complejo HLA, es concebible que ciertos genes de respuesta inmunitaria faciliten respuestas contra autoantígenos. En consecuencia quienes poseen esos antígenos tendrían mayor riesgo de enfermedad autoinmunitaria cuando se estimularan de forma apropiada con autoantígenos. Algunos genotipos también pueden ser propicios para la iniciación de respuestas inmunitarias



anormales por agentes ambientales. Entre éstos se encuentran los microorganismos, en particular virus, principales sospechosos en casi todas las enfermedades de etiología desconocida<sup>4</sup>.

Desde los primeros estudios de las enfermedades autoinmunes en pacientes y animales experimentales se ha apreciado que estas enfermedades tienen un fuerte componente génico. Por ejemplo, la diabetes tipo 1 muestra una concordancia del 35 al 50% en los gemelos homocigóticos del 5 al 6% en los gemelos dicigóticos, y otras enfermedades autoinmunes muestran signos similares de una contribución génica. El análisis del ligamento en familias, los estudios de asociación pangenómicos y la secuenciación a gran escala están revelando nueva información sobre los genes que pueden intervenir en el desarrollo de los trastornos autoinmunes e inflamatorios crónicos. A partir de estos estudios surgen varias características generales de la propensión génica.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son rasgos poligénicos complejos, en los que los sujetos afectados heredan múltiples polimorfismos génicos que contribuyen a la propensión a la enfermedad, y estos genes actúan junto a los factores ambientales para provocar la enfermedad. Algunos de estos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunes, lo que señala que los genes causales influyen en los mecanismos generales de la regulación inmunitaria y la tolerancia frente a lo propio.

Otros *loci* se asocian a enfermedades particulares, lo que indica que pueden afectar a la lesión de un órgano o a linfocitos autorreactivos de especificidades particulares. Cada polimorfismo génico realiza una pequeña contribución al desarrollo de enfermedades autoinmunes particulares, y también se encuentra en sujetos sanos, pero con una menor frecuencia que en los pacientes con la enfermedad.



Se he propuesto que en un paciente individual, tales polimorfismos se heredan juntos y son, en conjunto, responsables del desarrollo de la enfermedad. El conocimiento de la relación entre múltiples genes entre sí y con factores ambientales es uno de los desafíos continuos en este campo.

#### Asociación de alelos del CMH a la autoinmunidad.

Entre los genes que se asocian a la autoinmunidad, las asociaciones más fuertes son con los genes del CMH. De hecho, en muchas enfermedades autoinmunes, como la diabetes del tipo 1, se han identificado 20 o 30 genes asociados a la enfermedad; en la mayoría de estas enfermedades, el *locus* del HLA contribuye solo a la mitad o más de la propensión génica. La tipificación del HLA en grandes grupos de pacientes con varias enfermedades autoinmunes ha mostrado que algunos alelos de HLA aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes que en la población general. A partir de tales estudios, podemos calcular la razón de probabilidades del desarrollo de una enfermedad en sujetos que heredan varios alelos HLA.

La más fuerte de tales asociaciones se da entre la espondilitis anquilosante, una enfermedad inflamatoria, probablemente autoinmune, de las articulaciones vertebrales y el alelo B27 de la clase I del HLA. Los sujetos que expresan el HLA-B27 tienen una razón de probabilidades mayor de 100 de sufrir espondilitis anquilosante. No se conoce el mecanismo de esta enfermedad ni la base de su asociación al HLA-B27.

La asociación de los alelos de clase II del HLA- DR y del HLA-DQ a enfermedades autoinmunes ha recibido una gran atención, sobre todo porque las moléculas de clase II del CMH participan en la selección y activación de los linfocitos T CD4+, y estos regulan las respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a antígenos proteínicos.

En la asociación entre los alelos del HLA y las enfermedades autoinmunes destacan varias características.



- Una asociación entre el HLA y la enfermedad puede identificarse mediante tipificación serológica de un locus del HLA, pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados al alelo tipificado y que se heredan juntos. Por ejemplo, los sujetos con un alelo del HLA-DR particular tiene más probabilidades de heredar un alelo particular de HLA-DQ que la probabilidad de que estos alelos se hereden por separado y aleatoriamente (es decir, en equilibrio) en la población. Tal herencia es un ejemplo de desequilibrio del ligamento génico. Puede encontrarse que en una enfermedad se asocie al DR1 mediante tipificación del HLA, pero la asociación causal puede ser, en realidad con el DQ2 que se hereda a la vez.
- En muchas enfermedades autoinmunes, los polimorfismos de nucleótidos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos de la hendidura de unión a los péptidos de las moléculas del CMH. Esta observación no es sorprendente, porque los aminoácidos polimórficos de las moléculas del CMH se localizan dentro de las hendiduras y adyacentes a ellas, y la estructura de las hendiduras es determinante clave de las dos funciones clave de las moléculas del CMH, es decir, la presentación del antígeno y el reconocimiento de los linfocitos T. Esto apoya la idea general de que las moléculas del CMH influyen en el desarrollo de la autoinmunidad mediante el control de la selección y activación del linfocito T.
- Las secuencias del HLA asociadas a la enfermedad se encuentran en sujetos sanos. De hecho, si a todos los sujetos que portan un alelo HLA asociado a una enfermedad particular se les vigila de forma prospectiva, la mayoría nunca adquiriría la enfermedad. Por lo tanto, la expresión de un gen particular del HLA no es, por si misma, la causa de ninguna enfermedad autoinmune, pero puede ser uno de los diversos factores que contribuya a la autoinmunidad.



Cuando se observan asociaciones positivas de los alelos del CMH con la enfermedad, la molécula del CMH asociada a la enfermedad puede presentar un péptido propio particular y activar a los linfocitos T patogénicos, y esto se ha establecido en algunos casos. Cuando se demuestra que un alelo particular es protector (una asociación negativa con la enfermedad), se supone que este alelo podría inducir la selección negativa de algunos linfocitos T en desarrollo y en potencia patogénicos, lo que crearía un “agujero en el repertorio”, o podría promover el desarrollo de linfocitos T reguladores.

Polimorfismos en genes diferentes al HLA asociados a la autoinmunidad.

El análisis del ligamento génico de enfermedades autoinmunes ha identificado algunos genes asociados a enfermedades y muchas regiones cromosómicas en las que se sospechó, pero no se estableció, la identidad de los genes asociados. Antes de exponer los genes que se han validado con mayor claridad, es importante resumir algunas características generales de estos genes.

- Muchos polimorfismos asociados a varias enfermedades autoinmunes se dan en genes que influyen en el desarrollo y regulación de las respuestas inmunitarias.
- Diferentes polimorfismos pueden proteger contra el desarrollo de la enfermedad o aumentar la incidencia de la misma
- Los polimorfismos asociados a enfermedades se localizan, a menudo, en regiones de los genes no codificadoras. Este resultado inesperado indica que los polimorfismos pueden afectar la expresión de proteínas codificadas.

Estos son algunos de los genes asociados a enfermedades autoinmunes humanas, que se han definido por medio de estudios de ligamento génico y de



asociación pangenómicos, se describen brevemente a continuación, también resumidos en la Tabla 1.

**PTPN22.** Una variante con ganancia de función de la tirosina fosfatasa PTPN22, que sustituye una arginina en la posición 620 por un triptófano, se asocia a la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes. Esta fosfatasa activada da lugar a señales más débiles en el receptor del linfocito T y del linfocito B, y esto podría contribuir a una tolerancia central o periférica defectuosa en los linfocitos B y T. Un defecto parcial en la tolerancia en los sujetos con la variante del triptófano podría predisponerles a la autoinmunidad.

**Insulina.** Los polimorfismos en el gen de la insulina que codifican números variables de secuencias repetidas se asocian a la diabetes tipo 1. Estos polimorfismos pueden afectar a la expresión tímica de la insulina. Se cree que, si la proteína se expresa en bajas cantidades en el timo debido a polimorfismos génicos, los linfocitos T específicos frente a la insulina en desarrollo pueden no sufrir la selección negativa. Estas células sobreviven en el repertorio inmunitario maduro y son capaces de atacar a las células  $\beta$  del islote productoras de insulina y causar diabetes.

**CD25.** Los polimorfismos que afectan a la expresión del CD25, la cadena  $\alpha$  del receptor para la IL-2, se asocian a la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes. No está claro si estos cambios en la expresión del CD25 afectan al mantenimiento de los linfocitos T reguladores o a la generación inducida por las IL-2 de linfocitos T efectoras y de memoria; los defectos en la regulación y las respuestas efectoras y de memoria excesivas pueden contribuir a la autoinmunidad<sup>3</sup>.



Tabla 1. Asociaciones génicas a enfermedades autoinmunes no ligadas al HLA

Región cromosómica	Gen de interés	Función	Enfermedad
<b>Genes implicados en la regulación Inmunitaria</b>			
1p13	PTPN22	Tirosina fosfatasa de proteína; intervención en señales de receptores de linfocitos T y B	Artritis reumatoide, Diabetes mellitus tipo I, Enfermedad inflamatoria intestinal.
1p12	CD2/CD58	Coestimulación de linfocitos T	Artritis reumatoride, esclerosis múltiple
1q32	IL10	Reduce la expresión de coestimuladores, moléculas del MHC, IL-12 en células dendríticas, inhibe respuestas Th1	Enfermedad inflamatoria intestinal, Lupus eritematoso sistémico, Diabetes mellitus I
8p23	BLK	Tirosina cinasa de linfocito B, implicada en la activación del linfocito B	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.
<b>Genes implicados en las respuestas a los microbios.</b>			
16q12	NOD2	Detector citoplasmático de bacterias	Enfermedad inflamatoria intestinal
2q37	ATG16	Autofagia	Enfermedad inflamatoria intestinal
7q32, 2q24	IRF5, IFIH1	Respuestas con interferón del tipo I a virus	Lupus eritematoso sistémico.

3. Abbas A.K. Litchman A. Inmunología celular y molecular. 7° ed. Barcelona, España. 2012 Editorial Elsevier. Pp.338





## Enfermedades Autoinmunitarias.

A continuación describiremos algunas enfermedades autoinmunitarias. Estas enfermedades implican a muchas moléculas, células y tejidos que son dianas de las respuestas autoinmunitarias. Algunas enfermedades autoinmunitarias con sistémicas o difusas debido a la distribución de los antígenos diana. Por ejemplo en el LES y la artritis reumatoide se ven afectadas numerosas articulaciones y tejidos corporales. Otras enfermedades afectan a órganos y tejidos específicos (ver tabla 2); por ejemplo:

- La enfermedad de Crohn (intestino)
- El síndrome de Goodpasture (riñón y pulmones)
- La tiroiditis de Hashimoto (glándula tiroidea)
- La diabetes mellitus tipo I dependiente de insulina (células  $\beta$  del páncreas)
- La esclerosis múltiple (sustancia blanca del cerebro y de la medula espinal)
- Síndrome de Sjogren (canalículos lagrimales)

Tabla 2. Causas de las inmunodeficiencias secundarias.

Tejido afectado	Enfermedad	Antígeno diana
Parte anterior del ojo	Uveitis (anterior)	Beta B1- cristalino
<b>Tejido conjuntivo</b>	Escleroderma	Antígenos Scl-70
<b>Eritrocitos</b>	Anemia hemolítica autoinmune	Moléculas de la superficie del eritrocito



<b>Válvulas del corazón y membrana del sarcolema</b>	Fiebre reumática	Proteína M de <i>Streptococcus</i> , antígenos cardiacos.
<b>Articulaciones de las extremidades inferiores</b>	Enfermedad de Reiter (artritis reactiva)	Posible asociación con agentes infecciosos.
<b>Riñones y pulmones</b>	Síndrome de Goodpasture	Colágeno de tipo IV de las membranas basales
<b>Intestino delgado</b>	Colitis ulcerosa	Desconocido
<b>Parte baja de la médula espinal</b>	Espondilitis anquilosante	Desconocido
<b>Mielina del SNC</b>	Esclerosis múltiple	Proteínas mielínicas (varias)
<b>Células <math>\beta</math> de los islotes pancreáticos</b>	Diabetes mellitus tipo I insulino dependiente	Glutamato descarboxilasa, preproinsulina, otros productos de células $\beta$
<b>Plaquetas</b>	Púrpura trombocítica	Moléculas de integrinas en las plaquetas
<b>Músculo esquelético</b>	Miastenia grave	Receptor de la acetilcolina
<b>Músculo esquelético</b>	Polimiositis	Antígenos Jo-1, PM-Scl
<b>Piel</b>	Pénfigo vulgar	Desmogleina 3
<b>Piel</b>	Psoriasis	Desconocido, pero hay alguna asociación con infecciones por <i>Streptococcus</i>
<b>Piel, sistema vascular, músculo, articulaciones y riñón</b>	Lupus eritematoso sistémico (LES)	Ácidos nucleicos, proteínas nucleares
<b>Intestino delgado</b>	Enfermedad de Crohn	Desconocido
<b>Espermatogonia, esperma</b>	Esterilidad masculina	Desconocido
<b>Membranas sinoviales, articulaciones</b>	Artritis reumatoide	Desconocido
<b>Canalículos lagrimales</b>	Síndrome de Sjogren	Antígenos Ro/SS-A
<b>Glándula tiroidea</b>	Enfermedad de Graves	Receptor TSH
<b>Glándula tiroidea</b>	Tiroiditis de Hashimoto	Tiroglobulina

1. Doan T., Melvold R. Viselli S., Waltenbaugh C. Inmunología. 1ª ed. Barcelona España. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Pp 248



Las enfermedades autoinmunitarias son el resultado de las lesiones en las células y tejidos infligidas por las respuestas humorales, por las respuestas celulares efectoras o por ambas. Se debe señalar que la clasificación de las lesiones medidas por un mecanismo humoral o celular se basa, algunas veces, en datos procedentes de modelos experimentales.

Enfermedades autoinmunitarias asociadas a una respuesta humoral.

Algunas enfermedades autoinmunitarias son el resultado de la unión de anticuerpos autorreactivos, lo que provoca respuestas de hipersensibilidad de tipo II y de tipo III. Los anticuerpos responsables del inicio de la enfermedad normalmente son del isotipo IgG, aunque también los anticuerpos del isotipo IgM pueden contribuir a este proceso. La activación del complemento y la opsonización de las células diana provocan respuestas inflamatorias que aumentan las lesiones infligidas a las células y los tejidos diana. También están presentes los linfocitos T autorreactivos, pero su papel principal, más que el ataque directo a las células del hospedador, es la activación de los linfocitos B autorreactivos. Ejemplos de este tipo de enfermedades autoinmunitarias:

- La anemia hemolítica autoinmunitaria: hipersensibilidad de tipo II
- El síndrome de Goodpasture: hipersensibilidad de tipo II
- La tiroiditis de Hashimoto: hipersensibilidad tipo II
- La fiebre reumática: hipersensibilidad tipo II
- La artritis reumatoide: hipersensibilidad de tipo III
- El lupus eritematoso sistémico: hipersensibilidad de tipo II y III



## Enfermedades autoinmunitarias asociadas a una respuesta celular.

Las respuestas de hipersensibilidad de tipo IV implican lesiones causadas por respuestas celulares que conducen a la enfermedad autoinmunitaria. Estas respuestas pueden incluir linfocitos T citotóxicos o macrófagos activados por respuestas DTH. La inflamación que se desencadena puede acabar implicando numerosas respuestas que tienen lugar de forma simultánea. En algunas enfermedades pueden aparecer determinados anticuerpos pero no se ha demostrado que estos contribuyan a las patologías de la enfermedad. Las siguientes enfermedades autoinmunitarias son ejemplos de enfermedades provocadas por respuestas de hipersensibilidad de tipo IV. La artritis reumatoide es un ejemplo de una enfermedad autoinmunitaria que implica lesiones provocadas tanto por una respuesta humoral como celular.

- La diabetes mellitus tipo I insulín dependiente
- La esclerosis múltiple
- La artritis reactiva
- La artritis reumatoide

## Asociación del antígeno leucocitario humano con las enfermedades autoinmunitarias.

El riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria en muchos casos está asociado a la presencia de determinados genes del antígeno leucocitario humano (HLA, human leukocyte antigen). En algunos casos (ej. HLA-B27 y HLA-DR3), un solo gen del HLA está asociado a un riesgo elevado de sufrir numerosas enfermedades autoinmunitarias. Los mecanismos moleculares que subyacen a estas asociaciones estadísticas todavía no se conocen, pero probablemente ejercen alguna influencia en el procesamiento y la presentación de epítomos propios a los linfocitos T autorreactivos.



La fiabilidad de la asociación estadística entre un determinado gen del HLA y una determinada enfermedad autoinmunitaria se expresa como el riesgo relativo. El riesgo relativo compara la frecuencia de una determinada enfermedad entre las personas portadoras de un gen particular del HLA con la frecuencia de dicha enfermedad en las personas no portadores. Por ejemplo, un riesgo relativo de 6 para la asociación del LES con el HLA-DR3 significa que el LES es tres veces más frecuente entre las personas DR3+ que entre las DR3-. Los cálculos de riesgo relativo se realizan con poblaciones definidas y los resultados pueden variar entre grupos de diferente origen étnico o geográfico.

Dado que el factor genético es solo uno de los posibles factores que contribuyen al riesgo de padecer una determinada enfermedad autoinmunitaria, la mayoría de los riesgos relativo son modestos entre un intervalo de 2 a 5. Sin embargo, algunos genes del HLA muestran unas asociaciones muy elevadas. Por ejemplo, el HLA-B27 y la espondilitis anquilosante tienen un riesgo relativo de 100, de manera que más del 90% de las personas padecen espondilitis anquilosante son B27+. El impacto de riesgo relativo debe considerarse también en el contexto de la frecuencia de la enfermedad. Una enfermedad que se desarrolla en una proporción de 3 por millón en un grupo de 1 por millón en el otro grupo tiene un riesgo relativo de 3, pero el impacto real queda diluido debido a la rareza de la enfermedad<sup>1</sup>.



---

## Conclusiones

El cuerpo siempre está expuesto a virus y bacterias que se encuentran en el ambiente, que aunque el cuerpo cuenta con mecanismos de defensa (innatos y adaptativos) como son barreras mecánicas, químicas y biológicas, algunas de las cuales encontramos en boca, si estas son insuficientes entonces se puede producir una respuesta inmune, donde células y moléculas del sistema inmunitario combaten al patógeno.

En esencia la respuesta inmune se esfuerza por eliminar del cuerpo los antígenos, es decir distingue lo extraño de lo propio y lo elimina del cuerpo para mantener así el equilibrio.

La normalidad es que el sistema inmunitario no ataque o trate de destruir a las estructuras propias del cuerpo como células, tejidos y órganos, lo que conocemos como autotolerancia, sin embargo cuando esta se pierde o algún aspecto de la respuesta inmunitaria adaptativa se dirige contra componentes normales del cuerpo, se conoce como autoinmunidad.

Es importante conocer que el cuerpo cuenta con mecanismos previos para evitar este tipo de fallas en el sistema, sin embargo puede ocurrir que estos mecanismos fallen y den lugar a otro tipo de mecanismos que produzcan autoinmunidad.

Conocer estos mecanismos de autoinmunidad nos permite a deducir que existen factores biológicos y genéticos, e incluso las infecciones, que llevan a que en algunos individuos exista la posibilidad de que el sistema inmunológico ataque o reaccione contra sí mismo y esto lleva a desarrollar alguna enfermedad autoinmune



---

Es importante reconocer que a diario tratamos con pacientes que deben ser vistos de forma integral, es decir sistémicamente, no solo en el área bucal, sino de manera general con enfermedades que repercuten en la cavidad oral como: Síndrome de Sjogren, el pénfigo vulgar, la artritis reumatoide o la Diabetes Mellitus tipo I, las cuales es importante saber identificar para brindarles una mejor atención y calidad de vida a las personas que padecen este tipo de enfermedades.



---

## Bibliografía.

1. Doan T., Melvold R. Viselli S., Waltenbaugh C. Inmunología. 1°ed. Barcelona España. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Pp 239- 250
2. Sanchez S., Barajas G.E. Ramirez E.D. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. Rev Biomed 2004; 15:1 49-55
3. Abbas A.K. Litchman A. Inmunología celular y molecular. 7° ed. Barcelona, España. 2012 Editorial Elsevier. Pp. 334-342
4. Stanley R. Patología e Inmunología. 4ta ed. México,D.F.1987 Editorial Interamericana
5. Leyva E.R. Patología General e Inmunología. México 2008. Editorial Trillas. Pp. 416-439
6. Rubin E. Strayer D. Patología. 6ta ed. Philadelphia PA. 2012. Editorial Panamericana.
7. Parslow G. T. Stites P. D. Inmunología básica y clínica. 10a ed. México 2002. Editorial El Manual Moderno. Pp. 71-73
8. Blasco P.F. La infección como origen y desencadenante de enfermedades autoinmunes. An.Med. Interna 2002; 19: 1; 56-60
9. Benson R.A., Brewer J. M., Platt A.M. Mechanisms of autoimmunity in a human diseases: a critical review of current dogma. Co-Rheumatology. 2014; 26: 197-203
10. Virtanen S.M., Takkinen H.M., Bright I.N. Microbial Exposure in Infancy and subsequent appearance of type 1 Diabetes Mellitus. Associated autoantibodies. JAMA Pediatr. 2014; 168(8) 755-763
11. Troncone R., Discepolo V. Celiac Disease and Autoimmunity. JPGN 2014; 59; 9-11
12. Parham P. El Sistema Inmune. 3ra. Ed. México. Editorial El Manual Moderno. 2011. Pp. 404-415