

Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, parte II: Rol de los Componentes del Sistema Inmune y de los Autoanticuerpos

Evelyn Silva C.

Sección de Inmunología y Alergología, Dpto. de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una diversidad de manifestaciones clínicas. Pese a que su etiología es desconocida, factores genéticos y factores ambientales contribuyen a la pérdida de la tolerancia. Todos los componentes clave del sistema inmune participan en los mecanismos inmunopatogénicos que subyacen a la enfermedad. Esta revisión describe el rol de estos componentes.

Palabras clave: Lupus, patogénesis, autoanticuerpos.

Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, part II: Role of Immune System Components and Autoantibodies

Summary

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies and a diversity of clinical manifestations. Although the etiology of systemic lupus erythematosus is unknown, both genetic and environmental factors contribute to the loss of self-tolerance. All key components of the immune systems are involved in the underlying mechanisms of the disease. This review describes the role of these components.

Key words: Lupus, pathogenesis, autoantibodies.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una diversidad de manifestaciones clínicas. A pesar de que su etiología es desconocida, deben combinarse múltiples susceptibilidades

genéticas con factores ambientales y hormonales para que la enfermedad se manifieste.^(1, 2) Estos factores, así como el rol de una apoptosis defectuosa que determina la liberación de autoantígenos modificados hacia la circulación y la sobrevida de linfocitos T y linfocitos B autorreactivos, fueron discutidos en una edición previa. A continuación se discute el rol del sistema inmune innato, linfocitos B (LB) y sus autoanticuerpos y linfocitos T (LT) en la inmunopatogenia del LES.

I. SISTEMA INMUNE INNATO EN LA PATOGENIA DEL LES

El sistema inmune innato actúa como la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores, pero también tiene funciones importantes en la regulación de la respuesta inmune adaptativa. Un rol clave en la etiopatogenia del LES se ha asignado al sistema inmune innato en los últimos años debido a que la mayoría de los pacientes con LES muestran un aumento de la expresión de los genes reguladores de interferones (IFN) tipo I.^(1, 4)

El DNA y RNA viral son los típicos activadores de la producción de IFN tipo I (IFN α , IFN β , IFN ω , IFN κ , IFN ϵ), los que actúan sobre la célula blanco para inducir la producción de proteínas que inhiben la replicación viral.⁽⁴⁾ Diversos tipos de células producen pequeñas cantidades de IFN tipo I, pero son las células dendríticas plasmocitoides (DCp), también llamadas células naturales productoras de IFN, las que producen grandes cantidades de IFN α en respuesta a infecciones virales, algunas bacterias y protozoos. La síntesis de IFN tipo I se logra a través de la activación de receptores tipo Toll (TLR) de membrana (TLR3) y TLR intracelulares endosomales (TLR7 y TLR9) que reconocen RNA y DNA. Los TLR4 (receptores de membrana para lipopolisacárido) también inducen la expresión de IFN tipo I a través del reconocimiento de ciertas proteínas virales. Por otra parte, existen vías intracelulares independientes de los TLR que median

la producción de IFN tipo I a través de la entrada de RNA al citosol. En el LES las DCp son activadas a través de la unión de complejos inmunes (que contienen ácidos nucleicos) a los receptores FcγRIIa expresados sobre su superficie, siendo internalizados para alcanzar los endosomas y estimular vía TLR la activación de factores de transcripción que resulta en una masiva producción de IFNα.^(6, 7)

En base a sus propiedades antivirales, los IFN tipo I tienen profundos efectos inmunomoduladores en el sistema inmune adaptativo, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1. EFFECTOS INMUNOMODULADORES DE LOS IFN TIPO I	
Célula blanco	Efecto
Células dendríticas	Sobrevida, maduración y activación, favoreciendo la presentación antigénica. Ej.: aumentando la expresión de MHC I y MHC II
Células dendríticas plasmocitoides	Prolonga su supervivencia, aumentando la producción de IFN tipo I
Monocitos/macrófagos	Aumenta la expresión de TLR1, TLR2, TLR3 y TLR7. Modula su actividad antimicrobiana, estimula la expresión de iNOS Diferenciación hacia células dendríticas mieloides e inhibición de su producción de IL-12
LT helper	Promueve la vía Th1, por ej., aumentando la expresión del receptor de IL-12, IFNγ y T-Bet. Aumenta la activación y supervivencia de LT <i>naive</i> y de memoria
LT citotóxicos	Prolonga su supervivencia y aumenta su actividad citotóxica
LB	Favorece su activación y diferenciación a células plasmáticas, cambio de clase de inmunoglobulinas y la producción de anticuerpos
Células NK	Aumenta su citotoxicidad y producción de IFNγ

iNOS = óxido nítrico sintetasa; NK = *natural killer*
 Obtenida de Rönnblom *et al.* Arthritis & Rheumatism 2006; 54:408-420.

De esta manera, los IFN tipo I actúan como puente entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa y pueden ser vistos como una “hormona de estrés” en el sistema inmune, señalando peligro y contribuyendo a su activación. Sin embargo, esto puede también promover y mantener una respuesta inmune autorreactiva.^(4, 6)

En la mayoría de los pacientes con LES los niveles séricos de IFNα se encuentran aumentados y en correlación con la actividad y severidad de la enfermedad. Así, los marcadores de activación inmune característicos de LES, como los títulos de anticuerpos anti DNA de doble hebra (anti-dsDNA), niveles de IL-10 y factores del complemento, se relacionan con el aumento de los niveles séricos de IFNα. Además, varias de las manifestaciones clínicas indicadoras de actividad, tales como fiebre, leucopenia y *rush* cutáneo, están también en relación con los niveles séricos de IFNα. Este aumento de los niveles séricos de IFNα es común en etapas tempranas de la enfermedad, lo que sugiere un rol para IFNα en los eventos iniciales del desarrollo de la enfermedad. Por otra parte, IFNα favorece la diferenciación de LB a células plasmáticas secretoras de autoanticuerpos, perpetuando el círculo patogénico.^(4, 6, 7)

Estudios genéticos muestran asociación entre polimorfismos en los genes del factor 5 regulador de IFN (IRF5) y la quinasa asociada al receptor de IFN, necesaria para la transducción de señales en la célula blanco y susceptibilidad al desarrollo de LES.⁽²⁾

En la Figura 1 se muestra un modelo etiopatogénico del LES que integra el rol de los IFN tipo I. La exposición a infecciones virales (por ejemplo, a virus Epstein-Barr), la luz ultravioleta y/o las alteraciones en la apoptosis descritas en los pacientes con LES, llevan a la liberación y exposición de antígenos nucleares. Estos antígenos nucleares, en un individuo susceptible genéticamente, inducen la formación de autoanticuerpos que reconocen DNA o RNA. La unión de estos autoanticuerpos al DNA o RNA de los restos apoptóticos lleva a la formación de complejos inmunes llamados interferónicos, que van a unirse a receptores FcγIIa presentes en las DCp, induciendo a través de la vía de TLR intracelulares (TLR7 y TLR9) la síntesis de IFNα. El IFNα promueve la maduración de DC, activación de LT (incluidos LT autorreactivos que pueden haber escapado a la tolerancia central) y diferenciación de LB a células plasmáticas, aumentando la producción de autoanticuerpos con mayor formación de complejos inmunes interferónicos. Las disregulaciones en la apoptosis, la disminución del barrido de restos apoptóticos en pacientes con LES y la activación de LT citotóxicos (LTc) (que liberarán ácidos nucleicos y proteínas por mecanismos de citotoxicidad dependientes de

granzimas) entregan autoantígenos y mantienen el círculo vicioso.^(4, 6)

Es importante mencionar que en modelos murinos de LES la excesiva producción de IFN sólo induce enfermedad en ciertas cargas genéticas, e interacciones entre varios genes pueden ser necesarias para que la enfermedad ocurra. Esto podría explicar por qué en pacientes que reciben terapia con IFN por otras patologías sólo una fracción desarrollan anticuerpos antinucleares y anti dsDNA y sólo una pequeña minoría desarrolla LES.⁽²⁾

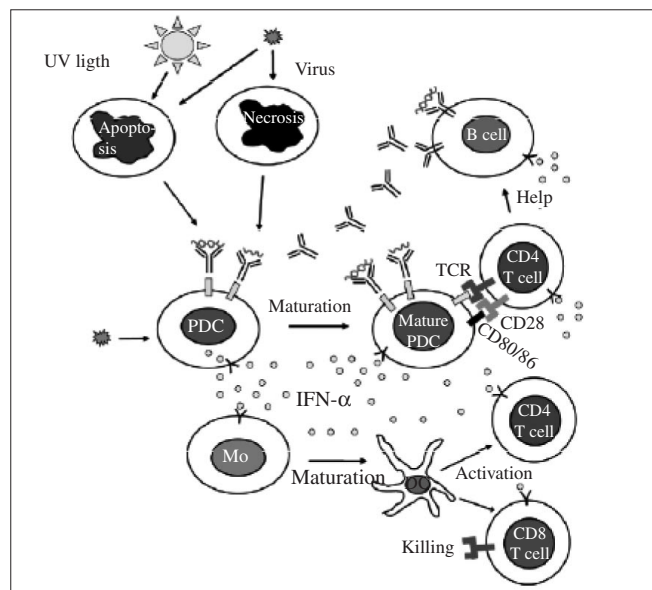


Figura 1. Esquema de la etiopatogenia del LES que integra el rol de IFN (ver texto). Obtenida de Rönnblom y Pascual. Lupus 2008; 17:394-399.

II. LINFOCITOS B Y LES

Los LB participan en la patología del LES a través de la síntesis de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios, que mediarán el daño tisular, y a través de mecanismos no asociados a autoanticuerpos.⁽²⁾ Existen en el LES alteraciones en la selección de LB, alteraciones en la señalización del LB activado y alteraciones en la supervivencia de los LB.

Alteración en la selección de LB

Normalmente durante el proceso de rearrreglo genético de la región variable de las inmunoglobulinas en el desarrollo de los LB, se producen LB autorreactivos. Para evitar la autoinmunidad, los LB autorreactivos son eliminados a nivel central en la médula ósea y, subsiguientemente, en diversos puntos de chequeo a nivel periférico. El primer punto de chequeo ocurre en la médula ósea en la etapa de LB inmaduro, donde los LB que expresan alta afinidad a antígenos propios pueden morir por apopto-

sis o no completar su maduración (selección negativa), cambiar especificidades mediante edición del receptor, o permanecer en estado de anergia. Los LB inmaduros abandonan la médula ósea y completan su maduración en los tejidos linfáticos secundarios.⁽⁷⁾ El segundo punto de chequeo importante ocurre en la periferia antes de su paso a LB *naive* maduro; sin embargo, los mecanismos por los que se establece la tolerancia en este punto no están claramente entendidos. De esta manera, el porcentaje de LB autorreactivos disminuye significativamente a medida que progresa el desarrollo de los LB. Normalmente, después del primer punto de chequeo la frecuencia de LB autorreactivos disminuye a un 40%, y después del segundo punto, a un 20%. Los clones de LB autorreactivos que sobreviven permiten a través de la síntesis de IgM opsonizar y facilitar el barrido de células y restos apoptóticos, previniendo el desarrollo de LT y LB potencialmente patogénicos para antígenos propios.⁽²⁾

En el LES se han propuesto defectos a nivel de estos dos principales puntos de chequeo en la generación de la tolerancia para LB. Se describen mutaciones en los genes que codifican para las cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas que formarán parte del receptor de LB (BCR). El fracaso en el punto de chequeo a nivel periférico se debería a factores independientes de la tolerancia central y podría atribuirse a anomalías intrínsecas de los LB, de moléculas coestimuladoras, citoquinas, DC e interacciones con LT. Los autoanticuerpos característicos del LES son del tipo IgG, reflejando procesos de mutación somática y maduración en los centros germinales.^(2, 8)

Alteraciones en la señalización de LB

En el LES los LB presentan una respuesta de hiperreactividad frente a la estimulación inmunológica, llevando a la producción de anticuerpos patológicos. Esto se debería a una disfunción del receptor inhibitorio FcγRIIb, que incluye defectos en su expresión en LB de memoria, disminución de la disponibilidad de la proteína SHIP intracelular asociada al receptor, y polimorfismos que evitan su adecuada distribución en la membrana lipídica donde usualmente se asocia al BCR.

Otra alteración en la señalización de LB descrita en dos tercios de los pacientes con LES, es la disminución de la proteína tirosinquinasa Lyn, resultando en hiperrespuesta del LB.^(1, 2)

Sobrevida de LB autorreactivos

Alteraciones en las moléculas BAFF, CD40 y CD40L se asocian al rescate de LB autorreactivos generados por deficiencias en los puntos de chequeo, como se describió previamente. La molécula BAFF (*B lymphocyte*

stimulator, también llamada BlyS), miembro de la familia de TNF, participa en la maduración y supervivencia de LB a través de su unión a varios receptores, como BCMA, BAFF-R y TACI. En modelos animales, ratones que sobreexpresan BAFF desarrollan una enfermedad tipo lupus. En humanos, BAFF es codificado en un locus con susceptibilidad para LES, y elevados niveles de séricos de esta molécula son reportados en pacientes con LES.

La interacción entre CD40 y CD40L es esencial para la diferenciación de LB de memoria a células plasmáticas y la formación de centros germinales. De esta forma, LB inmaduros autorreactivos pueden ser rescatados de la apoptosis por la interacción CD40-CD40L debido a la sobreexpresión de CD40L en LT de pacientes con LES.^(1, 2)

Patogenicidad de los LB no asociada con la producción de anticuerpos

El rol esencial de los LB en el LES es independiente de su capacidad para producir anticuerpos. Esto queda demostrado en modelos de ratones MRL/lpr propensos a lupus, que al perder su capacidad para secretar anticuerpos presentan inflamación renal, activación de LT y aumento de la mortalidad; y por otra parte, la ausencia de enfermedad cuando presentan ausencia total de LB. Este rol esencial se debería a su función como célula presentadora de antígenos. Así, LB autorreactivos que han escapado a los mecanismos de tolerancia son probablemente presentadores de péptidos propios a LT autorreactivos. Estas observaciones son apoyadas por el hecho de que pacientes con LES tratados con terapia depleitiva de células B presentan mejoría en la actividad de la enfermedad y normalización de los compartimentos de LB, a pesar de la persistente elevación de los niveles séricos de autoanticuerpos.⁽²⁾

III. LINFOCITOS T Y LES

Los LT *helper* (LTh) contribuyen a la pérdida de la tolerancia al proveer de señales de colaboración (CD40L y citoquinas) a LB autorreactivos, facilitando la producción de mutaciones somáticas y alta afinidad de los autoanticuerpos patogénicos.

Estudios demuestran que los LTh de pacientes con LES y de ratones propensos a lupus presentan receptor de LT (TCR) específicos para péptidos derivados de histonas (autoantígenos), los que luego de ser estimulados dan señales de colaboración a LB que también responden a epítopes derivados de nucleosomas, llevando a la producción de autoanticuerpos patogénicos IgG de alta afinidad.⁽¹⁾

En el LES los LT presentan una sobreestimulación del TCR con un aumento en los marcadores de activación. Además, existe un incremento anormal del flujo de calcio intracelular debido a la sustitución de la cadena ζ del TCR por la cadena γ del receptor Fc. Sin embargo, pese al aumento del calcio intracelular después de la estimulación del TCR, la activación está alterada, lo que se refleja en una menor producción de IL-2. Los LT son adicionalmente menos susceptibles a la activación inducida por muerte celular.⁽²⁾

LT reguladores y LES

La alteración de la tolerancia a nivel de LT reguladores (LTreg) es un evento crucial en la patogénesis del LES en humanos y modelos murinos. Como los mecanismos de tolerancia central permanecen aparentemente inalterados en modelos murinos, se asume que el quiebre de la tolerancia es un evento principalmente periférico. En estos modelos existe una deficiencia de los LTreg en la patogénesis del LES que se debería a un reducido número de LTreg o de la expresión de Foxp3; o por un deterioro en su función, ya sea por defectos intrínsecos del LTreg o por resistencia a su acción supresora por parte de las células blanco. Sin embargo, muchas preguntas permanecen aún sin respuesta.

En estudios humanos se ha reportado un bajo número de LTreg CD4+CD25+ en sangre periférica de pacientes con enfermedad activa y una reducida capacidad para suprimir la proliferación de LTh. Más recientemente, se ha encontrado que los LTreg naturales están numéricamente disminuidos o funcionalmente defectuosos durante la enfermedad activa. Para explicar el reducido número de LTreg en el LES se ha propuesto que éstos serían más sensibles a la apoptosis mediada por Fas.

En contraste al reducido número de LTreg en enfermedad activa, un estudio mostró que los LTreg de pacientes con LES inactivo expresan más Foxp3 y mantienen su actividad supresora *in vitro* e intrigantemente también *in vivo*. De esta forma, es posible que la anormalidad de los LTreg en el LES se encuentre en el control de su homeostasis más que en factores intrínsecos.^(1, 2, 9)

IV. AUTOANTICUERPOS EN LES Y SU ROL PATOGENICO

En el LES se han reportado anticuerpos contra un gran número de autoantígenos (nucleares, de membrana celular, proteínas plasmáticas y de la matriz extracelular). Sin embargo, la mayoría de los autoanticuerpos en el LES se unen a antígenos nucleares.

Los autoanticuerpos en el LES tienen valor diagnóstico, de seguimiento y patogénico. Independientemente

de la secuencia exacta por la que se forman los autoanticuerpos, son claramente los mediadores de la lesión tisular.^(2, 8)

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes sobre el 98% de los pacientes diagnosticados con LES. Sin embargo, su presencia no es específica de LES, ya que pueden estar presentes en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoídea, esclerodermia, enfermedad de Sjögren), neoplasias, infecciones (incluyendo virales como hepatitis y parasitarias como malaria) y en respuesta a gatillantes ambientales, por ejemplo, agentes terapéuticos. Más aún, los ANA se encuentran presentes en títulos bajos en el 5% de la población general, aumentando su prevalencia a mayor edad.^(2, 3) La especificidad de los ANA frecuentemente encontrados en el LES incluye dsDNA, DNA de una hebra (ssDNA), antígenos nucleares extractables (Sm RNP, Ro y La), histonas y cromatina. En general, los títulos de los autoanticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad, excepto los anticuerpos anti dsDNA, sugiriendo un rol patogénico para ellos.^(1, 2) La Tabla 2 resume ANA específicos para los que se ha evidenciado un rol patogénico.⁽¹⁾

Los **anticuerpos anti-dsDNA** son altamente específicos para LES y están presentes en el 70% de los pacientes con LES y en menos del 0,5% de individuos sanos o pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Existen dos teorías que atribuyen un mecanismo de daño a estos autoanticuerpos. Una de ellas, demostrada en modelos animales y humanos, plantea que estos autoanticuerpos se unen a dsDNA extracelular proveniente de nucleosomas liberados hacia la circulación desde células apoptóticas, formando complejos inmunes que se localizan en la membrana basal glomerular, causando daño (hipersensibilidad tipo III). Un segundo mecanismo patogénico propuesto para estos anticuerpos es su depósito directo por reactividad cruzada con distintas proteínas renales, principalmente con α actina, que es una proteína crucial en la función podocitaria.^(1, 10)

Los **anticuerpos anti Ro y los anticuerpos anti La** durante el embarazo confieren entre un 1% a 2% de riesgo para bloqueo cardíaco fetal. Los anticuerpos maternos anti-Ro cruzan la placenta alrededor de las semanas 16 a 20 de gestación y se unen al antígeno Ro expuesto sobre los miocitos cardíacos del feto que se encuentran en remodelación y sufren apoptosis, produciéndose el daño del tejido de conducción cardíaco del feto. Los anticuerpos anti Ro también se asocian con lupus cutáneo y fotosensibilidad.

Los **anticuerpos anti receptor para N-metil-aspartato** (NMDA, un aminoácido excitatorio liberado por las neuronas) son importantes en el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en el LES. Kawal y colaboradores demostraron que la administración endovenosa a ratones de anticuerpos anti-receptores para NMDA y anticuerpos anti-DNA provenientes del suero de pacientes con lupus causan deterioro cognitivo y daño a nivel del hipocampo. Además demostraron la presencia de anticuerpos anti-receptor para NMDA en el tejido cerebral de pacientes con lupus y compromiso del SNC.

Los autoanticuerpos presentes en el LES también pueden mediar anemia hemolítica y trombocitopenia a través de mecanismo de hipersensibilidad tipo II.⁽¹⁾

Anticuerpos antinucleosomas. Los nucleosomas son las unidades básicas de la cromatina y la forma de organización del DNA en las células eucariotas. Están formados por histonas y por doble hélice de DNA. Los nucleosomas son el principal agente inmunógeno y el principal blanco de los autoanticuerpos en el LES.⁽¹¹⁾ Los anticuerpos anti-dsDNA y los anticuerpos anti-histonas son subtipos de anticuerpos anti-nucleosoma contra antígenos específicos.

Especificidad antigénica	Prevalencia (%)	Principal efecto clínico
Anti DNA doble hebra	70-80	Enfermedad renal, enfermedad de piel
Nucleosomas	60-90	Enfermedad renal, enfermedad de piel
Ro	30-40	Enfermedad de piel, enfermedad renal, problemas cardiacos fetales
La	15-20	Problemas cardiacos fetales
Sm	10-30	Enfermedad renal
Receptor NMDA	33-50	Enfermedad sistema nervioso central
Fosfolípidos	20-30	Trombosis, abortos
α actina	20	Enfermedad renal
C1q	40-50	Enfermedad renal

Obtenido de Rahman e Isenberg. N Engl J Med 2008; 358:929-939.

Las alteraciones en el proceso de apoptosis y/o el reducido barrido de los restos apoptóticos por los fagocitos presentes en el LES, llevan a un aumento de la exposición de nucleosomas apoptóticos al sistema inmune con un quiebre de la tolerancia y autoinmunidad por activación de LT y LB autorreactivos que producen anticuerpos anti-nucleosomas, anti-histonas y anti-DNA. Los anticuerpos IgG antinucleosomas son detectados tempranamente en el desarrollo de la enfermedad, y los anticuerpos antinucleosomas específicos para histonas y dsDNA se presentan en altas cantidades en el LES activo. La inmunogenicidad del nucleosoma está dada por la histona H1 y por la modificación de la cromatina y proteínas que ocurren fisiológicamente durante el proceso de apoptosis. Los nucleosomas son la fuente de antígenos en la patogénesis del LES.

El aumento de los nucleosomas circulantes en el plasma se correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad; los nucleosomas se depositan típicamente en el glomérulo y en la membrana basal epidérmica no lesionada de los pacientes con LES activo, existiendo así una correlación entre nefritis y la presencia de anticuerpos antinucleosomas.

Algunas subclases de anticuerpos antinucleosomas son patogénicas. En la Figura 2 se esquematizan los posibles mecanismos de daño de los anticuerpos antinucleosomas en la patogénesis del LES. Primero, para los anticuerpos anti-dsDNA se ha descrito un efecto directo a través del ingreso de estos anticuerpos a la célula donde inducirían apoptosis, afectando la expresión génica y la traslación por unión al factor de elongación E2. La vía de ingreso a la célula es desconocida; sin embargo, se ha sugerido como potencial receptor la miosina 1. Segundo, la unión de anticuerpos antinucleosomas llevaría a la opsonización de células y cuerpos apoptóticos, favoreciendo la fagocitosis a través de la unión a macrófagos y DC vía FcγR potenciando la respuesta inflamatoria. Tercero, los complejos inmunes nucleosoma-antinucleosoma pueden activar LB (vía BCR y TLR9) y DC. HMGB1 es una proteína de unión al DNA nuclear liberada por las células bajo necrosis y apoptosis y ha sido identificada como un componente clave de los complejos nucleosoma-antinucleosoma, permitiendo su unión a la célula a través de RAGE en asociación con TLR9. Un cuarto mecanismo patogénico de estos complejos inmunes es su unión a moléculas presentes en la membrana basal de piel y riñón, como heparán sulfato, laminina y colágeno tipo IV.^(1, 11)

Los **anticuerpos anti Sm** son altamente específicos para LES y se encuentran hasta en un 30% de los pacientes.⁽¹⁾

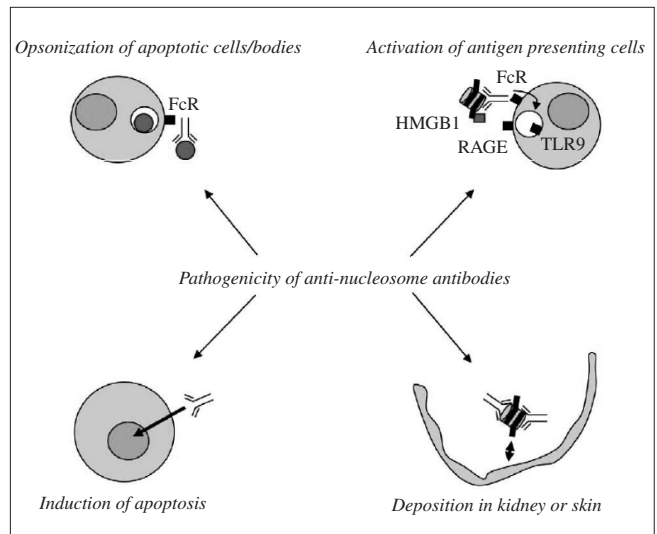


Figura 2. Esquema de los diferentes mecanismos patogénicos de los anticuerpos antinucleosomas en el LES.

Obtenida de Muller y col. Lupus 2008; 17:431-436.

Los **anticuerpos anti-factores del complemento** también son producidos en el LES, principalmente contra C1q, los que se encuentran entre el 30% a 40% de los pacientes. Su presencia se asocia con compromiso renal en el 60% a 100% de los casos. Otros anticuerpos presentes en el LES están dirigidos contra C1s, MBL, C4, C3bBb (C3Nef) y CR1.⁽¹²⁾

Otros anticuerpos desarrollados en el LES con rol patogénico son los *anticuerpos antifosfolípidos*, los cuales tienen afinidad para fosfolípidos aniónicos que son expuestos en los cuerpos apoptóticos, pero que actúan contra diferentes proteínas plasmáticas, siendo de relevancia clínica su unión a β2glicoproteína I y sus manifestaciones tromboembólicas y complicaciones durante el embarazo (síndrome antifosfolípidos).⁽¹³⁾

V. DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTES DEL INICIO CLÍNICO DEL LES

Los autoanticuerpos están presentes muchos años antes del diagnóstico del LES y su aparición tiende a seguir un curso predecible. La Figura 3 resume las fases en el desarrollo hacia la autoinmunidad patogénica y la aparición de manifestaciones clínicas. Cada una de las fases está asociada al desarrollo de autoanticuerpos. La primera fase es clínicamente asintomática y no hay autoanticuerpos relacionados con el LES. En la segunda fase existen autoanticuerpos como ANA, anti-Ro, anti-La o antifosfolípidos, pero sin manifestaciones clínicas inmediatas. Estos autoanticuerpos pueden preceder varios años antes

el inicio de la enfermedad, en promedio tres años, según el estudio de Arbuckle y col. En la tercera fase, la autoinmunidad patológica es marcada por la presencia de anti-dsDNA, anti-Sm y anti-RNP y éstos aparecen sólo meses antes del diagnóstico, asociados a la aparición de manifestaciones clínicas.

El número de autoanticuerpos aumenta progresivamente hasta el diagnóstico de la enfermedad. El estudio de Arbuckle y col demostró que las manifestaciones clínicas aparecen en presencia de dos autoanticuerpos en promedio y el diagnóstico se hace en presencia de tres autoanticuerpos en promedio.^(14, 15)

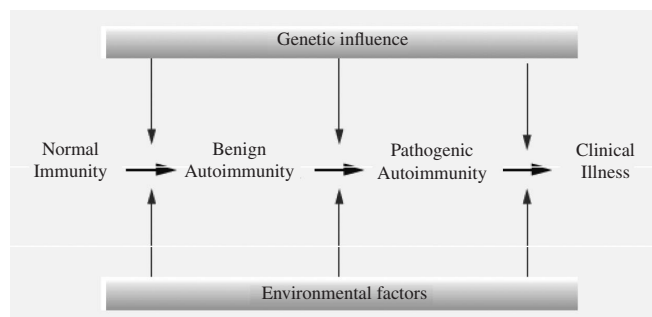


Figura 3. Fases en el desarrollo de la autoinmunidad patológica. Obtenida de Arbuckle y col. N Engl J Med 2003; 349:1526-1533.

VI. IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS DE LOS EVENTOS INMUNOPATOLÓGICOS

Los tratamientos en el LES tienen como objetivo detener la inflamación de los tejidos, prevenir y limitar el daño de los órganos y suprimir la respuesta inmune que conduce la inflamación.⁽²⁾

En base al entendimiento de los eventos inmunológicos que median el LES, la Figura 4 indica los blancos hacia los cuales debería dirigirse la intervención terapéutica. Si los anticuerpos son los agentes de daño tisular más próximos, entonces el tratamiento dirigido a reducir los niveles de autoanticuerpos debería ser efectivo.⁽¹⁾ Entre estos agentes está rituximab, que actúa sobre CD20 presente en todos los LB maduros (excepto células plasmáticas); abetimus sódico, diseñado para depletar sólo LB que expresan como BCR anti-dsDNA, epratuzumab, que actúa como anti CD22 presente en todos los LB, belimumab que es un anticuerpo anti-BAFF.

Otras potenciales terapias están dirigidas hacia las DC, como vitamina D, que bloquea su maduración y la activación de LT; abatacept, que bloquea CTLA-4, e hidroxiquina, que interfiere con la vía de señalización de los TLR7 y 9 al prevenir la acidificación del compartimento endosomal.

Otros blancos posibles son citoquinas como IFN α e IL-12; LT, a través de agentes que bloqueen la interacción CD40/CD40-L, y otros. Sin embargo, la eficacia, toxicidad y morbilidad de estos tratamientos deben ser aún determinadas para la mayoría de ellos.^(2, 16)

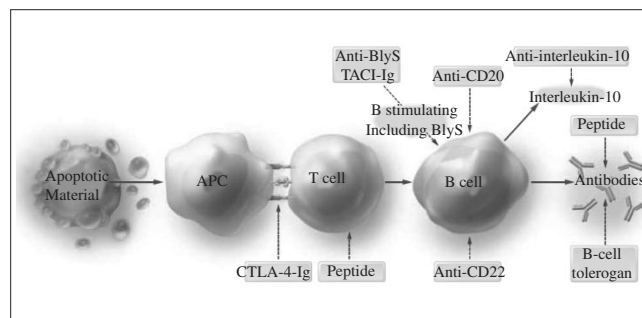


Figura 4. Posibles blancos de los agentes terapéuticos en base a la inmunopatología del LES. Obtenida de Rahman e Isenberg. N Engl J Med 2008; 358:929-939.

CONCLUSIONES

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una diversidad de manifestaciones clínicas y por la producción de autoanticuerpos que son el sello de la patología. Su origen es multigénico; sin embargo, para que la enfermedad ocurra deben asociarse factores ambientales y hormonales.

En su inmunopatología múltiples mecanismos están involucrados, destacando la pérdida de los mecanismos reguladores de la tolerancia, que llevan a la activación de LT y LB autorreactivos. En sus eventos iniciales se encuentran las alteraciones de la apoptosis y la falla en el barrido de los restos apoptóticos, lo que se traduce en la liberación constante de autoantígenos modificados que son expuestos a un sistema inmune con susceptibilidades genéticas para autoinmunidad.

En el sistema inmune innato, los IFN tipo I, producidos principalmente por las DC plasmocitoides, en respuesta a la unión de complejos inmunes que contienen ácidos nucleicos, promueven y mantienen una respuesta inmune autorreactiva debido a sus efectos inmunomoduladores sobre la respuesta inmune adaptativa.

Los LB participan a través de la formación de autoanticuerpos y a través de la presentación de péptidos propios a LT autorreactivos.

Los principales autoantígenos liberados son los nucleosomas que llevan a la generación de anticuerpos contra antígenos nucleares predominantemente.

A nivel de LT se ha descrito una disminución en el

número y función de los LTreg, los que no serían capaces de suprimir la presencia de LT *helper* autorreactivos.

Los autoanticuerpos constituyen el principal mecanismo de daño tisular. Éstos se unen principalmente a antígenos nucleares, pero pueden unirse a antígenos de membrana celular, proteínas plasmáticas y antígenos de matriz extracelular. La formación de complejos inmunes es el mecanismo de daño tradicionalmente descrito para el LES, principalmente aquellos formados por anticuerpos anti-dsDNA que participan en el daño renal y cutáneo. Sin embargo, una serie de otros mecanismos son propuestos como mecanismos de daño celular.

En relación a su tratamiento es interesante plantear alternativas desde las alteraciones inmunológicas descritas, principalmente a nivel de LB, si bien algunos de estos nuevos agentes se encuentran aún en estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahman A, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929-939.
2. Rich R. *Clinical Immunology, Principles and Practice*, third edition 2008:749-776.
3. Abbas A. *Enfermedades de la inmunidad*. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran *Patología Estructural y Funcional*. 7ª edición. Madrid. Elsevier, 2006, pp. 232-239.
4. Rönnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus* 2008; 17:394-399.
5. Rönnblom L, Eloranta M, Alm G. The type interferon system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54:408-420.
6. Rönnblom L, Eloranta M, Alm G. The type interferon system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54:408-420.
7. Tian J, Avalos AM, Mao S. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nature Immunology* 2007; 8:487-96.
8. Yurasov S, Wademann H, Hammersen J. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exper Med* 2005; 201:703-711.
9. La Cava A. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 421-425.
10. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338:1359-1369.
11. Muller S, Dieker J, Tincani A, Meroni PL. Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus* 2008; 17:431-436.
12. Daha MR. Pathogenic role of auto-antibodies against complement components in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17:385-388.
13. Salmon JE, Groot PG. Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2008; 17:405-411.
14. Arbuckle M, McClain M, Rubertone M. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-1533.
15. Bizarro N. Autoantibodies as predictors of disease: The clinical and experimental evidence. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6:325-333.
16. Wiesendanger M, Stanevsky A, Kovsky S. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:227-235.