

© Inmunopatogenia de Lupus Eritematoso Sistémico

Soto-Vargas Javier^a

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una amplia variedad de anormalidades inmunológicas, clínicas y laboratoriales. El LES tiene un componente genético indiscutible, sin embargo, es generalmente aceptado que se requiere un factor ambiental como detonante para el desarrollo de la enfermedad. La anormalidad inmunológica fundamental en lupus es la pérdida de tolerancia a antígenos nucleares. Estudios en modelos animales con *knock-out* génica o transgénicos, nos han provisto de una base conceptual para el entendimiento de los defectos que llevan a la pérdida de tolerancia inmunológica. En general, estos defectos pueden ser clasificados dentro de tres amplias categorías: 1) aquellos que promueven la presentación de autoantígenos y la respuesta a restos apoptóticos de una forma inmunogénica; 2) aquellos que afectan la señalización de células B y/o T, resultando en estimulación anormal autorreactiva de los linfocitos; y 3) aquellos que promueven la supervivencia de linfocitos autorreactivos.

Palabras clave: *autoanticuerpos, citocinas, HLA, linfocito B, linfocito T, polimorfismo.*

Immunopathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with many immunological, clinical and laboratory abnormalities. SLE has a genetic component, however it is generally accepted that environmental factors play a key role in the onset and progression of this disease. The principal immunological abnormality is the intolerance to nuclear antibodies. Studies in knock-out models or transgenic animals have provided a conceptual base for understanding the way the organism loses immunologic tolerance to these antibodies. In general, these abnormalities are classified in three categories: 1) defects that promote auto-antigen presentation and the response to apoptotic cells 2) defects that affect the signaling of B and/or T cells causing and abnormal self-reactive stimulation of the lymphocytes and 3) defects that promote the survival of auto-reactive lymphocytes.

Key words: *auto-antibodies, B lymphocyte, cytokines, HLA, polymorphism, T lymphocyte.*

a. Médico interno de pregrado en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Instructor del laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Contacto al correo electrónico: soto010@gmail.com
Soto-Vargas J. Inmunopatogenia de Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Med MD* 2011; 2(3):170-179.

Abreviaciones utilizadas

DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
LES	Lupus eritematoso sistémico
APC	Célula presentadora de antígenos
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
ds-DNA	DNA de doble cadena
ds-RNA	RNA de doble cadena
ss-DNA	DNA de cadena simple
NMDA	N-metil-D-aspartato
SNC	Sistema nervioso central
TH	Linfocito T cooperador
TCR	Receptor de superficie de linfocito T
Treg	Linfocito T regulador
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
IL	Interleucina
INF α	Interferon alfa
GWAS	Escaneos de asociación del genoma completo
OR	Odds ratio
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
AIMs	Marcadores informativos ancestrales
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
NPSLE	LES neuropsiquiátrico

PTPN22	Proteína de tirosina fosfatasa no receptor tipo 22
Fc γ R	Receptor de baja afinidad para IgG
CTLA4	Antígeno de linfocito citotóxico 4
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos
TLR	Receptor tipo Toll
PDC	Células dendríticas plasmocíticas
AICD	Muerte celular activada-inducida
BCR	Receptor de superficie de células B
TGF- β	Factor de crecimiento transformador β
Ca $^{2+}$	Calcio intracitoplasmático incial
U-snRNP	Complejo nuclear de proteínas ribonucleicas ricas en uridina
DNMT	Metiltransferasa de DNA
SCLE	Lupus eritematosos cutáneo subagudo
HATs	Acetiltransferasa de histonas
HDACs	Desacetilasas de histonas
SAHA	Ácido suberoylanilide hidroxámico
CPR	Proteína C reactiva
EBV	Virus Epstein-Barr
Fc ϵ RI	Receptor de alta afinidad para IgE
GC	Centro germinal
AGA	Anticuerpos anti gangliósidos

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con una gran cantidad de anormalidades inmunológicas, clínicas y laboratoriales. El LES tiene un componente genético indiscutible, sin embargo, es generalmente aceptado que se requiere un factor ambiental como detonante para el desarrollo de la enfermedad.^{1,2} La prevalencia de LES varía entre 40 casos por 100,000 personas en el norte de Europa, y más de 200 por 100,000 entre personas de raza negra. La esperanza de vida a cuatro años ha aumentado, de ser en 1950 del 50% a una sobrevida a 15 años del 80% en la actualidad.³ Las diversas formas de presentación de lupus varían desde rash y artritis hasta anemia, trombocitopenia, nefritis, convulsiones y psicosis.³

La anormalidad inmunológica fundamental en lupus es la pérdida de tolerancia a antígenos nucleares. Estudios en modelos animales con *knock-out* genético o transgénicos, nos han provisto de una base conceptual para el entendimiento de los defectos que llevan a la pérdida de tolerancia. En general, estos defectos pueden ser clasificados dentro de tres amplias categorías: 1) aquellos que promueven la presentación autoantígenos y la respuesta a restos apoptóticos de una forma inmunogénica; 2) aquellos que afectan la señalización de células B y/o T resultando en estimulación anormal autorreactiva de los linfocitos; y 3) aquellos que promueven la supervivencia de linfocitos autorreactivos.⁴

Factores genéticos y epidemiológicos

El LES es una enfermedad autoinmune que afecta primordialmente a mujeres. Aunque información exacta de su incidencia y prevalencia es escasa, existen numerosos indicadores de que el LES es menos frecuente en europeos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad muestran además una variación geográfica ó étnica, siendo menos severa en europeos que en africanos, asiáticos, algunos hispanos o mestizos y poblaciones indígenas. En particular, el daño renal es más común en pacientes afroamericanos. Factores genéticos así como ambientales, sociodemográficos

y socioculturales contribuyen a esta expresión clínica del LES.¹

El 90% de los pacientes con lupus son mujeres, parece probable un importante rol de las hormonas femeninas, y un papel protector de las hormonas masculinas, también es posible un efecto en los genes del cromosoma X. En un estudio realizado por Buyon y col., aleatorizado, ciego, controlado, en mujeres menopáusicas con lupus que recibían terapia de reemplazo hormonal que contenía estrógenos y progesterona tenían un riesgo de medio a moderado de sufrir una activación de la enfermedad, 1.34 veces comprado con aquellas con placebo ($P=0.01$). La probabilidad de reactivación dentro de los primeros 12 meses del grupo con terapia de reemplazo fue 0.64 comparado contra placebo los cuales tenían 0.51.^{5,6}

La tasa de concordancia para lupus entre gemelos monocigotos es del 25% al 58%, y aproximadamente 2% entre gemelos dicigotos, esto asociado al incremento de otras enfermedades autoinmunes en miembros familiares de pacientes con LES comparados con la población general. La frecuencia familiar de LES parece estar en el rango de 8 a 10%.¹ Esto indica un importante papel genético, pero no suficiente para causar la enfermedad.

Genes HLA

La primer asociación genética descrita para LES fue con la región del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) en el cromosoma 6p21.3, que contiene más de 200 genes, muchos con roles inmunológicos. La región HLA se subdivide en la clase I y la clase II, contiene genes que codifican para glicoproteínas que procesan y presentan péptidos para el reconocimiento por las células T, y la región clase III que contiene otros genes inmunes importantes (como *TNF*, *C2*, *C4A*, *C4B* y *CFB*).⁷

Un riesgo mayor en todos los Escaneos de Asociación del Genoma Completo (GWAS) se asocia con el complejo mayor de histocompatibilidad y un mapeo fino señala a la región del MHC de clase II, que contiene a *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* en

europeos y chinos, *HLA-DQB1* en europeos, *HLA-DRB1*0301* en latinoamericanos, como factor de susceptibilidad, mientras que *HLA-DRB1*1101* es un factor protector en latinoamericanos.¹ Un incremento de *DR3* ha sido reportado en latinoamericanos con LES. El gen *HLA-DR3-DQ2* tiene un factor de riesgo 2.93 veces mayor que los no portadores en población latinoamericana. *DR8* ha mostrado proporcionar susceptibilidad en hispanoamericanos principalmente de México, mientras que otros reportes de *DR8*, específicamente *DRB1*0802*, se ha visto disminuido en pacientes con LES en México.⁸ El gen *DRB1*0301* es el principal alelo del MHC clase II asociado con susceptibilidad genética en pacientes mexicanos, y la presencia de un haplotipo específico en pacientes con *DRB1*0407-DQA1*03-DQB1*0302* y *DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602* tienen un efecto aditivo en la susceptibilidad de la enfermedad. La baja frecuencia de *DRB1*0301* y *DRB1*1501* en la población control sugiere que la mezcla entre indios mexicanos y población caucásica fue un evento que aumentó el riesgo de los pacientes mexicanos para el desarrollo de LES.⁹

Varios estudios han indicado que los alelos de HLA se asocian no tanto con la susceptibilidad a LES *per se*, sino a la producción de ciertos auto anticuerpos, los que se relacionan a su vez con manifestaciones específicas de la enfermedad. Por ejemplo, en un cohorte europeo, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se asociaron con haplotipos con *DR3*; asociado con pleuritis, daño pulmonar, enfermedad renal y psicosis. Sin embargo, a pesar de su correlación positiva con *DRB1*03* anti-La/SSB se asoció negativamente con enfermedad renal.¹

Las deficiencias completas de C2 ó C4 son raras y se asocian con un alto riesgo de desarrollo de LES. Cerca del 75% de los pacientes con deficiencia de C4 y aproximadamente 20% de aquellos con deficiencia de C2 desarrollarán una enfermedad parecida al lupus. *C4A* y *C4B* codifican para las proteínas del complemento C4A y C4B, respectivamente, las cuales tienen características funcionales diferentes C4-A tiene una mayor afinidad por los complejos inmunes y una mayor evidencia de relación con lupus que C4-B.⁷

Genes no HLA

Otros genes candidatos con fuerte evidencia han sido identificados mediante GWAS incluyendo *IRF5*, *BLK*, y *STAT4*. El gen *IRF5* codifica para el factor regulador 5 del Interferón (INF), un factor de transcripción envuelto en la expresión de genes inducibles por INF, citocinas inflamatorias y genes envueltos en apoptosis.⁷ Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SPN) dentro de este gen como un factor de riesgo para LES en europeos, americanos, afroamericanos, argentinos, mexicanos, coreanos, japoneses y chinos. Sin embargo, la fuerza de la asociación de SNP específicos muestra una variación etnográfica sustancial. Por ejemplo, la presencia del alelo de riesgo rs2070197 tiene un odds ratio (OR) de 3.19 en pacientes mexicanos, comparado con un OR menor a 2 en otros estudios.¹⁰ Asociaciones similares entre SNP de *STAT4* y LES han sido reportados en poblaciones suecas, chinas, europeas, africanas, asiáticas e hispanoamericanas. El gen

STAT4 codifica para la proteína señalizadora de transducción y activación de transcripción 4 (STAT 4). El alelo menor T de rs7574865, en el tercer intrón de *STAT4*, se asocia fuertemente con LES con un odds ratio de 1.5 a 1.7.^{1,7} El gen *PTPN22* codifica para la proteína de tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (PTPN22), una fosfatasa específica de linfocito que inhibe la activación de los linfocitos T. El SPN no sinónimo rs2476601 (Arg620Trp) se asocia con riesgo para LES, esta substitución incrementa la actividad intrínseca de la fosfatasa específica de linfocito, que reduce el umbral para la señalización del receptor de células T (TCR) y promueve la autoinmunidad. Los genes que codifican para el receptor de baja afinidad para IgG (FcγR), *FCGR2A*, *FCGR3A*, *FCGR3B*, y *FCGR3B*, se asocian al desarrollo de LES, este receptor participa en la respuesta dependiente de anticuerpos. Otros genes candidatos son los genes de C1q, *TREX1*, *IRAK1*, *MECP2*, *TNFSF4*, e *IL-10*.⁷

El gen *IFNK* codifica para el precursor de IFN-κ, una subclase recientemente descubierta de IFN tipo I. El IFN-κ es un miembro de la familia del IFN I, en humanos consiste de IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-ω e IFN-κ. El IFN-κ induce autoinmunidad cuando es transgenéticamente expresada en las células β de los islotes pancreáticos del ratón. El IFN-κ es inducido mediante infección viral o tratamiento de células con ds-RNA, su señalización induce una serie de genes (*IRF1*, *MXA*, *PKR*, *OAS1*) comunes en la señalización del receptor del interferón tipo 1. A diferencia de otros miembros de la familia de IFN I, IFN-κ es constitutivo y altamente expresado en queratinocitos. En un estudio realizado por Harley y cols., donde se realizó un GWAS para SNP del gen *IFNK* en afroamericanos concluyó que si bien las variantes del *IFNK* no confieren susceptibilidad confiable o alteran la expresión clínica LES, si juegan un papel importante en la vía de modulación de IFN I en suero y otras citocinas. El IFN-κ ejerce influencia local actuando en la piel de pacientes con lupus.¹¹

Un mapeo fino del locus *ITGAM-ITGAX* (CD11b) en el cromosoma 16p11.2, el segundo más fuertemente relacionado con LES por el GWAS metaanálisis, identificó como un gen candidato a *ITGAM*. Este gen codifica para la integrina αM que dimeriza con la integrina β2 para formar el receptor del complemento 3. Se identificó al rs1143679 como el SNP más probable dentro del gen *ITGAM* asociado a LES en pacientes europeos e hispanoamericanos (principalmente mexicanos).¹² Otro GWAS realizado por *The International Consortium for SLE Genetics (SLEGEN)* identificó evidencia de asociación en otras tres áreas además de la región del gen *ITGAM*, las cuales fueron el locus 11p15.5 (KIA A1 542), el locus 3p14.3 (PXK) y 1q25.1 (rs10798269).¹³

Estudios de mezcla genética (*admixture studies*) constituyen otro acercamiento para entender la contribución genética a la susceptibilidad para lupus. Este acercamiento se basa en el reconocimiento de que ciertas secuencias de polimorfismos difieren entre grupos étnicos (por ejemplo europeos, africanos, amerindios y asiáticos del este y el sur). Estos marcadores, denominados Marcadores Informativos Ancestrales (AIM's), pueden ser usados para establecer la contribución de estos grupos étnicos a un ancestro de un

individuo y para determinar si los diferentes grados de mezcla se asocian con un riesgo para el desarrollo de LES. Usando 107 AIMs, un estudio mostró que el ancestro de pacientes hispanoamericanos (principalmente mexicanos) consiste de cuatro poblaciones, 49-51% europeos, 35-41% amerindios (usando Pima y Maya como poblaciones), 8% Yoruba en Ibadan, Nigeria y 3-5% de poblaciones no identificadas. El ancestro amerindio confiere un factor de riesgo substancial para LES, resultados similares han sido reportado de estudios realizados en pacientes argentinos con lupus. Existen todavía cuatro contribuciones mexicanas no identificadas que confieren un factor protector (OR 0.03). Existen otras observaciones que sugieren que la mezcla europea introdujo el alelo rs1143679 en la población mexicana.¹

Wakeland y cols., han identificado loci genéticos que promueven lupus en modelos murinos. Estos loci designados Sle 1, Sle 2, y Sle 3, contienen genes que median la pérdida de tolerancia inmunológica para auto antígenos nucleares, hiperreactividad de células B y disrregulación de células T, respectivamente. El Sle 1 contiene genes que son similares en las regiones 1q21-23 y 1q41 del cromosoma 1 humano, que han sido relacionados al desarrollo de lupus en humanos.¹⁴ El locus pentraxin localizado en el cromosoma 1, 1q23-24 que codifica para la proteína C reactiva (CPR), se ha visto relacionado con la fisiopatogenia del LES. Russell y cols., reportaron un fuerte desequilibrio dentro de la CPR y genes de la proteína sérica amiloide P. Dos haplotipos se relacionan con la expresión basal reducida de CRP –CRP 2 y CRP 4. Un alelo de CRP 4 se asoció con la producción de anticuerpos antinucleares.²

Otras variantes anormales y defectos genéticos

Recientemente, se ha prestado especial atención en el receptor tipo Toll 9 (TLR 9) por su posible rol en el inicio de autoinmunidad contra la cromatina en LES, en el contexto de apoptosis masiva disparada por factores ambientales. El CpG-DNA ha sido mostrado como un fuerte activador del sistema inmune innato, ya que se une al TLR9, que además es un modulador de la respuesta inmune adaptativa, por su capacidad de activar a las células dendríticas plasmocíticas (PDC). Una interacción cooperativa ha sido descrita entre anticuerpo anti-ds-DNA en su unión con Fc γ RIIa (CD32) y el TLR9. Las PDC activadas secretan numerosas citocinas inmunomoduladoras y quimiocinas que activan la presentación antigénica a las células T. Variaciones genéticas dentro de los genes del TLR9 se han asociado con un incremento en el riesgo de enfermedades inflamatorias en el humano.¹⁵

Experimentos ex vivo han demostrado que las plaquetas aisladas de pacientes con LES están activadas, por la sobre expresión de CD154, y estos niveles de CD154 se correlacionan con la severidad de la enfermedad. En adición, las plaquetas aisladas de controles sanos expuestos a suero de pacientes con lupus fueron activadas dependiendo de la dosis. Notablemente esta activación puede ser inhibida por el anti-CD32 o mediante la depleción de IgG sérico. Duffau y cols. demostraron mediante citometría de flujo y microscopio confocal que las plaquetas activadas se agregan con las APC,

incluidos monocitos y células dendríticas plasmocitoides (PDC). Además, la incubación de PDC con complejos inmunes inducía la formación de IFN, pero la presencia simultánea de plaquetas activadas incrementaba la producción varias veces más. La depleción de plaquetas reduce los infiltrados inflamatorios y signos de glomerulonefritis en el ratón. Estos hallazgos resaltan la importancia de las plaquetas y su nexo con el IFN- α , una importante citocina envuelta en la patogenia de LES.^{16,17}

Factores ambientales

La luz ultravioleta es el factor ambiental más evidente que exacerba la enfermedad. Otros factores relacionados con trabajos específicos es la exposición a sílice, pesticidas, y mercurio. El virus Epstein-Barr (EBV) ha sido identificado como un posible factor en el desarrollo de lupus. Este virus puede residir e interactuar dentro de las células B. En el trabajo realizado por Gross y col., se reportó una alta frecuencia de células B infectadas por EBV en pacientes con lupus, comparada con controles. Y aunque otros trabajos han sugerido un rol causante del EBV en LES, Gross y col. no han interpretado sus resultados como evidencia de participación directa del virus en el establecimiento de la enfermedad. En contraste, en modelos murinos en los que se ha introducido la proteína viral antigénica 1 pueden incitar la producción de IgG dirigido contra Sm y ds-DNA. La paradoja es que a pesar de que aproximadamente el 90% de la población adulta se encuentra infectada por EBV, la prevalencia de LES es baja, lo que enfatiza la naturaleza multifactorial de esta enfermedad.²

Autoanticuerpos en lupus

Los anticuerpos contra ds-DNA son altamente específicos para lupus, se presentan en el 70% de los pacientes con lupus, pero en menos del 0.5% de personas sanas o con otra enfermedad autoinmune como artritis reumatoide. Los niveles de anticuerpos ds-DNA en el suero tienden a reflejar la actividad de la enfermedad, pero no en todos los pacientes. Entre aquellos que tienen elevación de anticuerpos ds-DNA y una enfermedad clínicamente pasiva, 80% de ellos tendrán una enfermedad activa en un lapso de 5 años posterior a la detección de estos anticuerpos.³

Aunque los anticuerpos ds-DNA son los más extensamente estudiados, otros juegan un papel en las manifestaciones clínicas, particularmente en anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, enfermedad cutánea, y lupus neonatal. Aunque prácticamente el 100% de los pacientes con LES presentan anticuerpos anti antígenos nucleares, solo 30-50% de los pacientes tendrán anticuerpos contra uno de los dos antígenos que se consideran patognomónicos en lupus, anti-ds-DNA y el antígeno Sm del Complejo Nuclear de Proteínas Ribonucleicas Ricas en Uridina (U-snRNP). Un porcentaje mayor tendrá anticuerpos contra DNA de cadena simple, e histonas, aunque la presencia de estos anticuerpos no es específica para LES. La presencia de anticuerpos antinucleares puede ser detectada meses o años antes del desarrollo de LES; no obstante, la aparición de ciertos anticuerpos como aquellos contra ribonucleoproteínas, Sm y ds-DNA se ligan cercanas temporalmente al establecimiento

de la enfermedad.¹⁸

La presencia de anti-Ro (un complejo ribonucleoprotéico), anti-La (una proteína unidora a RNA), o ambos durante el embarazo, confiere un riesgo de 1 a 5% mayor de bloqueo cardíaco fetal y 18% de probabilidad de presentarse en embarazos subsecuentes. Antígenos Ro son expuestos en la superficie fetal (pero no materna) de los miocitos cardíacos mientras el corazón se remodela mediante apoptosis, los anticuerpos anti-Ro que cruzan la placenta interactúan con estos antígenos. La presencia de anti-Ro también se ha relacionado con manifestaciones neuropsiquiátricas como intentos suicidas en pacientes con LES, aunque estos resultados son controversiales.¹⁹ El receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) es un heterómero formado por la subunidad 1 de NMDAR (NR1), que se une a lisina y la subunidad 2 de NMDAR (NR2 A, B, C, o D) que se une a glutamato.²³ Los anticuerpos contra el receptor NMDA juegan un papel importante en las manifestaciones neuropsiquiátricas de LES (NPSLE). NMDA es un aminoácido excitador liberado por las neuronas, en un estudio realizado por Kawal y col., mostró que el suero con anticuerpos anti-NMDA y DNA en pacientes con LES, causaba alteraciones cognitivas y daño hipocampal cuando se daban intravenosamente en modelos murinos. Además la presencia de estos autoanticuerpos transferidos a la circulación fetal lleva a anomalías histológicas en el cerebro fetal produciendo alteraciones cognitivas.¹⁹

Clásicamente se considera que los anticuerpos anti-Ro y anti-nucleosomas juegan un papel en el lupus cutáneo, aumentando el riesgo (1.63, es decir, 95% CI 1.07-2.50) de desarrollar fotosensibilidad y rash.²⁰ Esto ha sido discutido por varios trabajos aunque, no se ha llegado a una conclusión concreta. Un estudio de cohorte realizado por Paz y col., con 169 pacientes no mostró una relación directa significativa entre la presencia de anti-Ro/SS-A, SS-B y fotosensibilidad, sin embargo, si existió relación estadísticamente significativa de la presencia de fotosensibilidad y los niveles séricos de anti-Sm.²¹

Daño tisular mediado por autoanticuerpos

Existen dos teorías que ligan el daño tisular con la presencia de autoanticuerpos en pacientes con lupus; ambas señalan que la unión del anticuerpo ds-DNA por sí mismo no es el determinante más crítico del daño tisular. La existencia de ds-DNA ocurre principalmente en la forma de nucleosomas, que son fragmentos de cromatina que las células liberan cuando sufren apoptosis. Berden y col., han propuesto que los anticuerpos anti-ds-DNA en pacientes con lupus se unen a los nucleosomas que entran al torrente sanguíneo; estos complejos inmunes se establecen en la membrana basal glomerular llevando a la activación del complemento, que inicia la glomerulonefritis. El segundo modelo propone que los anticuerpos anti-ds-DNA, anti-nucleosoma o ambos provocan una reacción cruzada con las proteínas del riñón; por lo tanto, tienen un efecto patogénico directo sobre las células renales. Esto es un ejemplo de polirreactividad, mientras que el mismo anticuerpo puede unirse a antígenos con diferentes estructuras ya que tienen una superficie similar

(llamado compartición de epítopes) o áreas de carga similar.³

En un 40-50% de pacientes con LES se encuentran anticuerpos unidos a los canales iónicos en posición abierta, alterando la transmisión sináptica causando neurotoxicidad. Este mecanismo obtenido en cortes de hipocampo en modelos murinos, parece ser la causa de las manifestaciones neuropsiquiátricas de LES. Los síntomas de la enfermedad, generalmente son el resultado de reactividad cruzada de estos anticuerpos con otros autoantígenos. Uno de estos es el receptor de NMDA a través del cual el flujo de cationes es controlado por voltaje y unión a glutamato y lisina. Las neuronas piramidales del hipocampo expresan subunidades de NMDAR a las que se unen los autoanticuerpos y son el sitio más frecuente de neurotoxicidad. La unión prolonga el estado abierto del canal iónico, lo que incrementa el flujo de ingreso de iones de Ca⁺⁺. Estos cambios mediados por el receptor en la concentración intracitoplasmática controla la respuesta de transcripción génica y los niveles tóxicos causan el mPT. Los niveles séricos de autoanticuerpos anti-NMDAR no se correlacionan con los síntomas neuropsiquiátricos, pero puede explicarse por su restringido acceso al líquido cefalorraquídeo. Aunque recientemente un trabajo realizado por Gono y cols., demostró mediante medición por ELISA de anticuerpos anti-NR2A usando un péptido con un centro DWEYS o DWDYS, que los niveles de anti-NR2A se pueden asociar con las complicaciones NPSLE. Así como que el anti-NR2A puede estar también asociado con la afección de otros tejidos no nerviosos, como las células sanguíneas y el riñón.^{19,22,23}

Los anticuerpos contra gangliosidos (AGA), un compuesto de glucolípidos encontrados principalmente en el sistema nervioso central tienen un valor predictivo, aunque no son específicos de LES. Los AGA encontrados en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Otros anticuerpos relacionados con estas alteraciones son los anticuerpos anti-neurofilamentos que se dirigen a los microtúbulos, en particular los filamentos de 205 a 160 kDa, anticuerpos contra la proteína asociada a microtúbulos 2 (MAP) que interactúan con los microtúbulos del citoesqueleto celular. Estos anticuerpos disminuyen la integridad y actividad neuronal y anticuerpos anti proteína ácida glial fibrilar expresada en los astrocitos.¹⁹

La nefritis lúpica merece especial mención por ser la manifestación predominante de LES, a pesar de ser una patología multisistémica. La nefritis lúpica se caracteriza por el depósito de complejos inmunes en el glomérulo formados por autoanticuerpos IgG, IgM e IgA. Estos autoanticuerpos son dirigidos contra antígenos nucleares, particularmente ds-DNA. El papel de los basófilos y mastocitos ha tomado recientemente importancia en la patogénesis de la nefritis lúpica. En un estudio realizado por Charles y col., se concluyó que la nefritis lúpica y la producción de anticuerpos antinucleares en el ratón deficiente de Lyn eran dependiente de IL-4 e IgE. Los autores observaron que la deficiencia inducida de mastocitos en el ratón deficiente de Lyn no modificaba el proceso autoinmune, mientras que la deplección de basófilos llevó a una reducción marcada en el número de

IgG autorreactiva y los niveles de mediadores proinflamatorios, como IL-4 en los riñones.^{24,25} Los basófilos expresan el receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI) que al unirse con IgE lleva a la activación del basófilo, que comenzará la secreción de IL-4, que promoverá a su vez la diferenciación de Th2 mediante la amplificación de la respuesta humoral de memoria y la presentación de antígenos vía MHC II. Las células Th2, en cooperación con IL-6 y el factor activador de linfocitos B unidos en la membrana del basófilo, aumentarán la diferenciación de las células B y su supervivencia, así como la producción de anticuerpos autorreactivos.^{24,26} La perspectiva de LES como una enfermedad con un componente Th2 ha sido controversial. Existe evidencia considerable para la involucración de Th1 y posiblemente Th17 en LES, así como para la pérdida de la actividad de las células Treg. Sin embargo, existe menor evidencia de que modelos espontáneos murinos de LES tienen altos niveles de IgE, sugiriendo la posibilidad de un componente Th2 en la patogenia de estos modelos.²⁶

El rol de los linfocitos T y B

Linfocitos T

Los autoanticuerpos pueden estar presentes en personas sanas sin causar daño y pueden tener un rol protector. Los autoanticuerpos patogénicos en pacientes con LES tienen propiedades particulares que los ligan a la causa de la enfermedad. Investigaciones clínicas realizadas en modelos experimentales murinos han mostrado que anticuerpos IgG con alta afinidad a ds-DNA tienden a ser más fuertemente asociados a daño tisular que IgM o anticuerpos IgG de baja afinidad.³ La producción de anticuerpos IgG de alta afinidad es llamada conducida por antígenos. Uno de los dos paradigmas de la inmunología, consiste en que la afinidad de la maduración depende de la selección del antígeno-conductor.²⁷ El término “antígeno-conductor” se refiere al proceso mediante el cual los antígenos se unen a la inmunoglobulina en la superficie de los linfocitos B, estimulando a las células a proliferar. Mientras mayor sea la afinidad en la inmunoglobulina de superficie para el antígeno, mayor será la estimulación celular y mayor la proliferación. En la presencia de un antígeno estimulante, hay una presión positiva constante favoreciendo a las células B para mostrar en su superficie y secretar inmunoglobulinas con alta afinidad para aquel antígeno. En general, este proceso conducido por antígeno puede ocurrir solo en los linfocitos B que han sido estimulados por los linfocitos T, así como por antígeno. Este proceso es llamado cooperación del linfocito T.

El concepto de linfocito T cooperador (Th) es crítico para el entendimiento de la patogénesis de lupus. Cada célula T tiene un receptor de superficie (TCR) con la habilidad de interactuar mejor con un antígeno en particular cuando es presentado al TCR en un complejo MHC en la superficie de una célula presentadora de antígenos (APC). La presentación solo del complejo MHC-antígeno no es capaz de estimular al linfocito T.²⁸ La presentación antigénica celular debe llevar a cabo una segunda interacción molecular con el linfocito Th a través de una coestimulación. Existen diferentes moléculas coestimuladoras, incluidas CD40-CD40 ligando y CD28-

B27, que pueden generar una segunda señal requerida por las células T para la activación.³ Una pregunta crítica en el entendimiento del LES es cómo la autotolerancia inmunológica se ve sobrepasada en LES. Normalmente, las células autorreactivas son anérgicas o son conducidas a muerte celular activada-inducida (AICD) y son funcionalmente eliminadas. La exposición a epitopes crípticos de autoantígenos durante la apoptosis, procesamiento anormal, cooperación inapropiada de linfocitos Th o exceso de la coestimulación son mecanismos potenciales que pueden conllevar al desarrollo de LES.¹⁸

El procesamiento y la presentación antigénica en células T tiene efectos importantes en la ruptura de la tolerancia en células T. Existe evidencia de que durante la apoptosis, autoantígenos son modificados mediante escisión por proteasas como caspasas o granzima B, o mediante escisión oxidativa, lo que podría revelar epitopes crípticos o neoepitopes al sistema inmune. Estudios de mapeo de epitopes de células T mostraron un número limitado de epitopes en histonas (H2B, H3, y H4) y snRNP (Sm-B, Sm-D y U1-70kD) que pueden reflejar procesamiento antigénico selectivo y presentación de neoepitopes por las APC a las células T. Estudios recientes han indicado que los TLR4, TLR9 y TLR3 pueden sobreregular al MHC e influenciar las vías de procesamiento antigénico, potencialmente ligado a la selección de epitope y activación de TLRs vía CpG DNA (*Chromatin-containing CpG motif-rich DNA*) o ds-RNA a través de la unión de TLR9 a CpG DNA-cromatina o TLR3 a ds-RNA-snRNP respectivamente.¹⁸

Células T anormalmente activadas, proveen cooperación a las células B para producir anticuerpos en LES. Además, las células T despliegan un mayor grado de apoptosis y resistencia a la muerte celular activada-inducida (AICD), comparada con células T normales. A nivel bioquímico, las células T de LES muestran una respuesta de señalización mediada por TCR que incluye un umbral de excitación disminuido y una aumentada respuesta intracelular a calcio. Virando el TCR inducido por una expresión minimizada de la cadena TCR ζ y la aparición y asociación de una molécula más potente, la cadena Fc γ . Las alteraciones de otras proteínas han sido reportadas. Estas incluyen moléculas de superficie, cinasas señalizadoras y factores de transcripción cuya expresión alterada afecta la señalización del TCR de la superficie al núcleo. Ya que la expresión de la cadena Fc γ ha sido reportada en condiciones donde la expresión de la cadena TCR ζ se encuentra reducida, lleva al cuestionamiento si la expresión de estas dos moléculas se correlaciona con LES.²⁹ De hecho, la introducción de Fc γ dentro de células T normales resulta en la reducción en la expresión de TCR ζ , e induce un fenotipo hiperexcitable. Es interesante además, la adición de inhibidores de caspasa-3 que limita la escisión proteolítica de TCR ζ induce un decremento simultáneo en la expresión de Fc γ , sugiriendo la presencia de un interruptor “encendido-apagado” que recíprocamente regula la expresión de estas moléculas en las células T de LES.¹⁵

Polimorfismos de la proteína de fosfatasa de tirosina N22 codificada por el gen PTPN22, que es una importante proteína que regula la señalización del TCR en células T con memoria,

limita la acción de LYP en la regulación negativa de la señalización del TCR, por lo que pierde su capacidad de prevenir la activación espontánea de las células T.¹⁵

El CTLA-4, un homólogo estructural de CD28, es un regulador negativo de las células T y juega un papel importante en la prevención de enfermedades autoinmunes mediante la promoción de anergia. Funciona mediante dos vías: mediante el bloqueo competitivo de la unión de la molécula activadora CD28-B7-1 y B7-2 y por la transducción de señales inhibitorias, posiblemente mediante la activación de fosfatases de serina/treonina. Varios estudios han encontrado una fuerte asociación entre lupus y polimorfismos de este gen, así como con otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1 y enfermedad de Graves.¹⁵

Las células reguladoras T (CD25⁺ CD4⁺ designadas como Treg) suprimen la activación de los linfocitos Th y las células B. La reducción en el número de Treg o función se ha reportado en pacientes con LES, en el trabajo realizado por Barreto y cols., se encontró una disminución significativa entre el grupo de pacientes con LES comparado con un control sano de células T CD25⁺ CD4⁺ CD45RO (P 0.00001). Las células Treg en pacientes con lupus tienen una reducción en la habilidad de suprimir la respuesta proliferativa de las células Th, comparada con células Treg de pacientes con lupus inactivo o controles sanos. La producción deficiente de IL-2 por las células T derivada de pacientes con LES sugiere un posible efecto en la producción y la función de Treg en LES.¹⁵

Linfocitos B

La ausencia de células B provee protección contra el desarrollo de LES. Mientras las células T autorreactivas pueden alentar a las células B, ciertos defectos en las células B son centrales para la patológica producción de autoanticuerpos por las células B.¹⁵ El mantenimiento de la auto-tolerancia en las células B es un proceso complejo que opera mediante diversos mecanismos. Anergia se describe como el estado funcionalmente silente inducido en las células B. Las células B anárgicas proliferan pobremente, secretan pocos anticuerpos después de la estimulación, y responden pobremente a la inmunización *in vivo*. Tienen una vida más corta, y poseen 90-95% menos inmunoglobulina de superficie M, pero no menos IgD de superficie. En contraste con la delección clonal y la edición de receptor, el estado de anergia es reversible y mantenido por una exposición crónica a un autoantígeno.³¹

Similar a las células T, las células B aisladas de pacientes con lupus muestran una fosforilación de tirosina mayor que lleva a un flujo intracelular de calcio y posterior activación. Estudios genéticos de *knock-out* con varias cinasas de tirosina y otros reguladores positivos y negativos de la señalización del receptor de superficie de linfocitos B (BCR) (como CD45, CD19, CD22, CD27, y Fc_γRIIb) han revelado que la pérdida de cualquiera de estos componentes puede inducir un estado tipo lupus en el ratón.¹⁵

El Fc_γRIIb es un regulador negativo de la señalización del BCR. Polimorfismos en la región de Fc_γRIIb puede afectar esta función y asociarse al desarrollo de LES. La reducción de

su expresión en la superficie de células B ha sido reportada en modelos murinos con lupus espontáneo. La expresión anormal de otras moléculas de superficie de la célula B que proveen señales coestimuladoras a la célula T puede alterar la función del linfocito T. La expresión reducida de B7 (CD80) en la superficie de células B, por ejemplo, es la responsable de una reducida señalización a través de CTLA-4 y por lo tanto, la falla en el control de la activación del linfocito T.¹⁵

La célula B muestra una respuesta significantemente mayor en el calcio intracitoplasmático inicial $[(Ca^{++})]$ ante la estimulación del BCR, asociada con un aumento en la fosforilación de tirosina, pero no correlaciona con la actividad de la enfermedad o el estado del tratamiento. Esto se relaciona a defectos en la señalización vía el receptor inhibitorio Fc_γRIIb para reclutar a la fosfatasa inhibitoria SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatasa (SHIP). Las células B de LES se caracterizan por un defecto en la expresión de múltiples moléculas, incluyendo Lyn y SHP-1 (PTP1C, PTPN6). Análogos a las moléculas señalizadoras de TCR como Lck. Lyn es además relativamente excluida de las células B de pacientes con lupus y es excesivamente ubiquitinizada, asociado con un aumento en el reclutamiento de c-Cbl y correlacionado con proliferación espontánea, producción de anti-ds-DNA e IL-10.³²

A parte de la producción de autoanticuerpos en respuesta a las células T, los linfocitos B se involucran en la inmunopatogenia de LES mediante otras funciones, como presentación de autoantígenos y activación de linfocitos T mediante coestimuladores; regulando la respuesta de otras células inmunes como células dendríticas y mediando el daño tisular.³²

El control de calidad y cantidad de la producción de anticuerpos es logrado mediante una serie de puntos de decisión, en el que los linfocitos B deben integrar una serie de insumos que influyen en su destino. Es generalmente aceptado que la generación de memoria por la célula B durante la reacción en el centro germinal (GC) requiere una serie de eventos, que incluyen la hipermutación somática, el cambio de la clase de cadena pesada y maduración. Aunque algunas de estas células se convertirán en células B de memoria, otras se diferenciarán en células plasmáticas. Las señales intrínsecas y extrínsecas que controlan la formación de estas células se mantiene en investigación. Se ha propuesto que las células B expresan el ligando PD-L1 y/o PD-L2 para la interacción con PD-1⁺ de las células Th foliculares, que es un receptor inhibitorio. Lo que regula la formación de células B de larga vida. En la ausencia de ligando de PD o PD-1, la formación de células plasmáticas es considerablemente disminuida.³¹

Epigenética en lupus

Epigenética se refiere a los mecanismos sobre los cuales se basa la cromatina, son hereditarios y actúan en la regulación de los genes sin cambiar la secuencia del DNA. Estos mecanismos incluyen la metilación del DNA, modificación de histonas y microRNA interferencia. El DNA es empacado como un complejo DNA-proteínas en el núcleo en una unidad básica llamada cromatina, que consiste en

nucleosomas que se compone de histonas centrales alrededor del cual es enrollado 146bp de DNA. Cada nucleosoma está compuesto por 2 moléculas de H2A, H2B, H3, y H4. Los nucleosomas adjuntos están conectados mediante la histona H1.³³

La metilación del DNA involucra la modificación covalente del 5º carbón en los residuos de cisteína de dinucleótidos CG. En mamíferos la metilación del DNA se lleva a cabo por tres metiltransferasas de DNA (DNMT), DNMT1, DNMT3 y DNMT3b. Aproximadamente el 70 a 80% de los dinucleótidos CG se encuentran metilados en las células, y esta metilación es especialmente estable.³³ Esta metilación se ve alterada en células T de pacientes con LES y artritis reumatoide. De hecho, la hipometilación del DNA en células T correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus. Varios estudios han revelado que el tratamiento de células T normales con 5-azaC (inhibidor de metilación de DNA 5-azacytidina) induce la sobre expresión de genes sensibles a la metilación, como TNFSF7 (CD70), PRF1 (perforina) y CD40LG (CD40L), mismos que se encuentran hipometilados en células T de pacientes con lupus. Un subtipo de células T sobre expresa LFA-1 y este suptipo es idéntico a las células T demetiladas.³⁴

Las células T tratadas con hidralacina, un fármaco usado para la reducción de la presión arterial, se vuelven hipometiladas, disminuye la expresión de DNMT1 y sobre expresa genes sensibles a la metilación presente en pacientes con lupus. Aunque la procainamida, otra droga que precipita una enfermedad tipo lupus, es un inhibidor potente de DNMT1, la hidralacina induce la hipometilación mediante la inhibición de la señalización de ERK en células T, la cual se encuentra relacionada con la expresión de DNMT1. La alteración de ERK en células T está claramente implicada en la patogenia de LES. La hidralacina, procainamida y la luz ultravioleta producen en la célula T la disminución de la metilación, incrementan la expresión de CD11a e inducen auterreactividad *in vitro*. Las células T adoptivas transferidas que se han vuelto auterreactivas por este mecanismo provocan una enfermedad tipo lupus. Estos eventos indican que los agentes o eventos que modifican la metilación del DNA pueden inducir autoinmunidad. Lu y cols., demostraron que secuencias específicas de la región promotora de CD11a se encuentran hipometiladas en células T de pacientes con LES activo. También confirmaron que el DNA de células T CD4⁺ de pacientes con lupus eritematosos cutáneo subagudo (SCLE) se encontraban hipometiladas. Otros genes sensibles a la metilación son el CD70, una molécula coestimuladora de células B, sobreexpresada en células T, así como PRF1 la cual codifica para una proteína formadora de poros expresada principalmente por las células natural killer y linfocitos CD8+.³³

Las modificaciones de las histonas alteran las propiedades físicas y la configuración estructural de la cromatina y modula la accesibilidad de los factores de transcripción a los sitios de unión del DNA. Las modificaciones de las histonas incluyen la acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinización, y sumoilación. Estos procesos son dinámicos y reflejan el balance entre enzimas competitivas que establecen o

remueven las marcas epigenéticas. La acetilación de lisina involucra la transferencia de 1 grupo acetil de moléculas de acetil-CoA a los residuos de lisina en cualquiera de las cuatro histonas dentro del nucleosoma. Esta reacción es catalizada por 3 acetiltransferasas de histonas (HATs) GNAT, MYST, y CBP/p300. La remoción de la acetilación de lisina es catalizada por cuatro familias de desacetilasas de histonas (HDACs). La acetilación de lisina se correlaciona con la activación transcripcional, sin embargo, la influencia de la metilación de lisina en la expresión de un gen depende de la localización del residuo de lisina. La metilación de lisina 9 en la histona H3 (H3K9) se asocia con represión de la transcripción, y la metilación de lisina 4 de H3 (H3K4) resulta en la activación transcripcional. Las histonas H3 y H4 se encuentran hipoacetiladas en células del bazo aisladas de ratones prone-lupus MRL/lrp, que cuando son tratados con un inhibidor de HDACs o ácido suberoylanilide hidroxámico (SAHA) demostraron mejora en la glomerulonefritis y esplenomegalía, así como reducción de expresión de ciertas interleucinas entre las que se incluyen IL-12, INF-γ, IL-6 e IL-10. Este SAHA inhibe la formación de TNF-α, IL-6, óxido nítrico, *in vitro*.³³

Fuente de autoanticuerpos en LES

La fuente obvia de nucleosomas es la liberación de debridas celulares resultado de la apoptosis. Durante la apoptosis, partes del material celular formadas en la superficie de una célula moribunda. Antígenos que normalmente no son expresados por estar dentro de la célula se muestran en la superficie en estas esferas y se puede disparar una respuesta inmune.² Estos antígenos expuestos incluyen nucleosomas, Ro 62, Ro 50, La y fosfolípidos aniónicos.

La remoción de estos restos apoptóticos es anormal en pacientes con lupus. *In vitro*, fagocitos de pacientes con lupus son menos capaces de fagocitar el material apoptótico que aquellos de pacientes sanos, durante un periodo de 7 días de cultivo.³ La deficiencia en la limpieza de células autoinmunes y autoantígenos derivada de una rápida apoptosis celular que se mantiene como un problema en el tratamiento de LES. Los componentes del complemento y enzimas como la DNaseI involucrados en este proceso pueden ser excelentes dianas terapéuticas. Recientemente, se han descrito casos de pacientes con falta de DNaseI, mientras que la administración de ésta, disminuye los síntomas en modelos murinos.¹⁵ La DNaseI, es la nucleasa con mayor presencia en el suero y orina y se considera clave en la fisiopatología de LES por varias razones. Primero, el dsDNA es el autoanticuerpo predominante en LES; segundo, la DNaseI de páncreas bovinos destruye la inmunogenicidad del DNA. Macanovic y cols., han reportado que la inyección de DNaseI recombinante reduce la respuesta autoinmune en ratones lupus-prone. Sin embargo, su valor como tratamiento en humanos aún no está resuelto. La administración intravenosa de DNaseI en pacientes con LES no mostró algún cambio observable en los marcadores séricos de pacientes con lupus activo. Además, linfocitos T y B tienen especificidad contra antígenos no nucleosoma en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que el tratamiento con DNaseI

recombinante puede ser benéfico solo durante un estadio temprano de la enfermedad.³⁵

C1q participa en la fagocitosis mediante la unión a las debridadas celulares, que puede ser fagocitada por macrófagos con receptores para C1q. Por lo tanto, una deficiencia en el complemento puede ser causa importante de la pobre remoción vista en lupus. Deficiencias homocigotas de C1q, C2 y C4 son desórdenes raros, pero la presencia de cualquiera de estas condiciones genéticas es un fuerte factor predisponente para LES.^{3,7}

Citocinas en lupus

Las citocinas contribuyen a la patología de lupus en varias maneras. Por ejemplo, la ausencia de citocinas reguladoras como IL-2 puede prevenir la activación efectiva y función de las células T así como la AICD. La producción decreciente de IL-12 en LES puede afectar la diferenciación de células T CD4 en células Th1. Niveles altos de citocinas como IL-6 y 10 promueven la producción de anticuerpos por las células B, mientras que los niveles bajos del factor de crecimiento transformador B (TGF-β) una citocina antiinflamatoria, resultan en inflamación.¹⁵ Llorente y cols., describieron la producción de IL-10 y su relación con las células mononucleares en suero, donde encontraron que 34 de 47 pacientes con LES tenían valores elevados de IL-10 comparado con 1 de 34 controles sanos. Unido a estos resultados varios estudios han mostrado que los niveles séricos de interleucina 10 (IL-10) son constantemente altos en pacientes con lupus y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. En un ensayo abierto la administración de 20mg de anticuerpos anti-IL-10, diario por 21 días a 6 pacientes, mejoró los síntomas articulares y cutáneos, y se mantuvo durante el seguimiento durante 6 meses.³⁶

La citocina quimio atrayente de monocitos 1 (MCP-1) tiene efectos quimiotácticos para monocitos y células T con memoria y que modula la expresión de moléculas de adhesión y regula la función de linfocitos T. La expresión tisular de MCP-1 ha sido reportada en pacientes con lupus y en modelos murinos como ratones lupus-prone NZB/W. La neutralización de MCP-1 mediante anticuerpos es capaz de inhibir artritis en el modelo murino MRL-lpr y aumentar su sobrevida, así como reducir la inflamación tisular. Recientemente esto ha sido evidente en pacientes con nefritis lúpica.¹⁵

El papel del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en LES es controversial. Un estudio realizado por Gómez y cols., en el 2004 concluyó que el papel de TNF-α es protector.³⁷ Pero algunos pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con anticuerpos anti-TNF-α desarrollaron anti-ds-DNA, mientras en otros se desarrolló LES.³

Los niveles séricos de interferón α (INF-α) se encuentran elevados en pacientes con lupus, estudios de microarreglos han mostrado 13 genes regulados por INF que fueron sobre regulados en monocitos de sangre periférica en pacientes con LES.³ Los niveles séricos de INF-α han demostrado ser un factor de riesgo hereditable para LES y muchas variantes genéticas asociadas a susceptibilidad para LES se asocian con incremento en la actividad sérica de IFN-α en pacientes con

lupus. Adicionalmente, patrones de actividad sérica de IFN-α relacionados a la edad están presentes en pacientes con lupus y sus parientes. Los modelos recientes de LES sitúan a las PDC en un rol central, promoviendo la producción de INF tipo I el cual lleva a la eventual pérdida de auto tolerancia. Aumento en la producción de IFN I en lesiones cutáneas de lupus han sido observadas, así como PDC.^{11,38}

Conclusiones

El presente artículo presenta un panorama de los procesos inmunes que delinean al LES. Apesar de su multifactorial origen, los mecanismos que subyacen a la aparición, establecimiento y progreso del LES nos brindan una ventana a posibilidades terapéuticas, así mismo, nos acercan cada vez más al sistema inmune. El progreso en nuestro entendimiento es cada vez mayor, con la meta ulterior de lograr decifrar por completo a esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Borchers, A. T., Naguwa, S., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010, 9(5), A277-287.
2. D'Cruz, D. P., Khamashta, M., & Hughes, G. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007, 369, 587-596.
3. Rahman, A., & Isenberg, D. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008, 358, 929-939.
4. Cheung, Y.-H., Loh, C., Pau, E., Kim, J., & Wither, J. Insights into the genetic basis and immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus from the study of mouse models. *Semin Immunol* 2009, 21, 372-382.
5. Buyon, J. P., Petri, M., Kalunian, Kalunian, K., Grossman, J., Hahn, B., y otros. The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005, 142(12), 953-962.
6. Kim, W.-U., Min, S., Hwang, S., Yoo, S., Kim, K., & Cho, C. Effect of oestrogen on T cell apoptosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Immunology* 2010, 161(3), 453-458.
7. Deng, Y., & Tsao, B. genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 683-692.
8. Castaño-Rodríguez, N., Diaz-Gallo, L.-M., Pineda-Tamayo, R., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J.-M. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008, 7(4), 322-330.
9. Vargas-Alarcón, G., Salgado, N., Granados, J., Gómez-Casado, E., Martínez-Laso, J., Alcocer-Varela, J., y otros. Class II allele and haplotype frequencies in Mexican systemic lupus erythematosus patients: the relevance of considering homologous chromosomes in determining susceptibility. *Hum Immunol* 2001, 62(8), 814-820.
10. Reddy, M., Velázquez-Cruz, R., Baca, V., Lima, G., Granados, J., Orozco, L., y otros. Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygosity than Europeans. *Hum Genet* 2007, 121(6), 721-727.
11. Harley, I. T., Niewold, T., Stormont, R., Kaufman, K., Glenn, S., Franek, B., y otros. The Role of Genetic Variation Near Interferon-Kappa in Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010, 706825.
12. Nath, S. K., Han, S., Kim-Howard, X., Kelly, J., Viswanathan, P., Gilkeson, G., y otros. A nonsynonymous functional variant in integrin-alpha(M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; (40), 152-154.
13. The International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008, 40(2), 204-210.
14. Vuyyuru, R., Mohan, C., Manser, T., & Rahman, Z. The lupus susceptibility locus Sle1 breaches peripheral B cell tolerance at the antibody-forming cell and germinal center checkpoints. *J Immunol* 2009, 183(9), 5716-5727.
15. Krishnan, S., Chowdhury, B., & Tsokos, G. Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: Integrating genes and biology. *Semin Immunol* 2006, 18(4), 230-243.
16. Duffau, P. Platelet CD154 potentiates interferon- α secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2010, 47-63.
17. Price, S. Activated platelets as a target for SLE therapy? *Nat Rev Rheumatol* 2010, 613.

- 18.Hoffman, R. W. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2004, 113, 4-13.
- 19.Colasanti, T., Delnardo, F., Margutti, P., Vacirca, D., Piro, E., Siracusano, A., y otros. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with Systemic Lupus Erythematosus. *J Neuroimmunol* 2009, 212(2), 3-9.
- 20.Fukuda, M., Lo, S., de Alemeida, C., & Shinjo, S. Anti-Ro antibody and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009, 28(3), 301-304.
- 21.Paz, M., González-Maglio, D., Pino, M., Ferrari, A., Weill, A., Nasswetter, G., y otros. Anti-ribonucleoproteins autoantibodies in patients with systemic autoimmune diseases. Relation with cutaneous photosensitivity. *Clin Rheumatol* 2011, 30(2), 209-216.
- 22.Faust, T. W. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci* 2010, 108(18), 18569-18574.
- 23.Gono, T., Kawaguchi, Y., Kaneko, H., Nishimura, K., Hanaoka, M., Kataoka, S., y otros. Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(1), 1-8.
- 24.Kaveri, S. V., Mouthon, L., & Bayry, J. Basophils and Nephritis in Lupus. *N Engl J Med* 2010, 363(11), 1080-1082.
- 25.Warde, N. Activated basophils exacerbate lupus nephritis by amplifying production of autoreactive IgE. *Nat Rev* 2010, 6, 438.
- 26.Charles, N., Hardwick, D., Daugas, E., Illei, G., & Rivera, J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010, 16(6), 701-708.
- 27.Ye, J., Bromage, E., Kaattari, I., & Kaattari, S. Transduction of binding affinity by B lymphocytes: A new dimension in immunological regulation. *Dev Comp Immunol* 2011, Epub ahead of print.
- 28.Grommé, M., & Neefjes, J. Antigen degradation or presentation by MHC class I molecules via classical and non-classical pathways. *Mol Immunol* 2002, 39(3), 181-202.
- 29.Yoshimoto, K., Setoyama, Y., Tsuzaka, K., Abe, T., & Takeuchi, T. Reduced Expression of TCR Zeta Is Involved in the Abnormal Production of Cytokines by Peripheral T Cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010, Epub pii 509021.
- 30.Barreto, M., Ferreira, R., Lourenço, L., Moraes-Fontes, M., Santos, E., Alves, M., y otros. Low frequency of CD4+CD25+ Treg in SLE patients: a heritable trait associated with CTLA4 and TGF gene variants. *BMC Immunol* 2009, 10(5).
- 31.Hikada, M., & Zouali, M. Multistoried roles for B lymphocytes in autoimmunity. *Nat Immunol* 2010, 11(12), 1065-1068.
- 32.Peng, S. L. Altered T and B lymphocyte signaling pathways in lupus. *Autoimmun Rev* 2009, 8(3), 179-183.
- 33.Pan, Y., & Sawalha, A. Epigenetic regulation and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2009, 153(1), 4-10.
- 34.Strickland, F. M., & Richardson, B. C. The epigenetics of autoimmunity: DNA methylation in systemic lupus erythematosus and beyond. *Autoimmunity* 2008, 41(4), 278-286.
- 35.Tsukumo, S.-i., & Yasutomo, K. DNaseI in pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2004, 113(1), 14-18.
- 36.Beebe, A., Cua, D., & de Waal, M. The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). *Cytokine Growth Factor Rev* 2002, 13(4), 403-412.
- 37.Gómez, D., Correa, P., Gómez, L., Cadena, J., Molina, J., & Anaya, J.-M. Th1/Th2 Cytokines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Is Tumor Necrosis Factor alfa Protective? *Semin Arthritis Rheum* 2004, 33, 404-413.
- 38.Nagy, G., & Perl, A. The role of nitric oxide in abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2006, 121(2), 145-151.