

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **16**

Número
Number **4**




Octubre-Diciembre
October-December **2003**

Artículo:




**Microquimerismo y enfermedades
humanas.**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Microquimerismo y enfermedades humanas

MARTHA LIVIER BUSTOS ESPINOZA*

* Laboratorio de Biología Molecular.
Unidad de Investigación, INER.
Trabajo recibido: 01-XII-2003; Aceptado: 17-XII-2003

RESUMEN

Palabras clave: Se conoce como quimerismo al fenómeno en el cual un individuo porta células de otro, y microquimerismo a los bajos niveles de quimerismo. La enfermedad injerto-versus-huésped es un proceso patológico en que el paciente presenta quimerismo, y comparte características clínicas con algunas enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica progresiva, la cirrosis biliar primaria y el síndrome de Sjögren. Estos antecedentes dieron origen a la hipótesis de que las células microquiméricas podrían desempeñar un papel en la patogénesis de dichas enfermedades autoinmunes. Durante los últimos años se ha reportado la persistencia de células fetales en la madre, así como la presencia de células maternas en el hijo, aunque las investigaciones realizadas para dilucidar su posible relación con enfermedades autoinmunes han dado resultados contradictorios.

Key words: Microchimerism, graft-versus-host disease, systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, polymorphic eruptions of pregnancy, peripartum cardiomyopathy, juvenile idiopathic inflammatory myopathies.

ABSTRACT

Harboring of cells from another individual is referred to as chimerism, and microchimerism indicates low levels of non-host cells. Chronic graft-versus-host disease is a condition of human chimerism, that shares clinical similarities with some autoimmune diseases especially systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. This led to the hypothesis that microchimeric cells could be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. Persistence of fetal cells in women as well as maternal cells in their offspring have been reported, but contradictory results for most of the diseases investigated cause difficulty in drawing any conclusions about the role of microchimerism in the pathogenesis of autoimmune diseases.

261

INTRODUCCIÓN

El término quimerismo se usa para indicar que un individuo presenta poblaciones celulares derivadas de otros individuos¹, como por ejemplo cuando un paciente es sometido a un trasplante de médula ósea. El microquimerismo se refiere a los bajos niveles de quimerismo en un individuo² y este estado puede tener varias fuentes de origen. En los últimos años se ha comprobado que durante el embarazo existe un tráfico bidireccional de células en la interfase materno-fetal, predominando del feto a la madre a partir

de la sexta semana de gestación³⁻⁵. De manera interesante, se ha observado que las células fetales pueden persistir en la madre por más de dos décadas después del parto⁶, mientras que las células maternas también pueden sobrevivir en el hijo hasta la vida adulta^{7,8}.

En un estudio donde se analizó la concentración de células fetales en mujeres que abortaron entre la sexta y la semana 23 del embarazo se encontró que el número de células fetales circulando en la madre era en promedio 1,552 en comparación con 19 células fetales en mujeres en la misma etapa que continuaron su embara-

zo, por tanto, los embarazos no llevados a término también son una fuente muy importante de células microquiméricas⁹. Otras fuentes de microquimerismo son la transferencia de células fetales entre gemelos bicigóticos¹⁰, la transferencia al lactante de células maternas contenidas en la leche¹¹ y la transfusión sanguínea¹².

Se sabe que cuando un individuo es sometido a un trasplante puede desarrollar enfermedad injerto-*versus*-huésped (EIVH) debido, principalmente, a diferencias en los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) entre las células del donador y el huésped. La EIVH secundaria al trasplante de médula ósea se asemeja a algunas enfermedades autoinmunes, como la cirrosis biliar primaria (CBP), el síndrome de Sjögren (SS) y principalmente a la esclerosis sistémica progresiva (ESP); (Figura 1), puesto que en ambos procesos patológicos se produce fibrosis en pulmón, esófago y piel¹³; además, en ambos casos se presenta infiltración linfocitaria con predominio de la población de células T facilitadoras del tipo CD4 + Th-2^{14,15}. La ESP predomina en el sexo femenino y en general se desarrolla después de la etapa reproductiva, y entre los 45 y 55 años de edad, sugiriendo que algunos eventos relacionados con el embarazo podrían desempeñar un papel en el desarrollo de dicha enfermedad¹⁶.

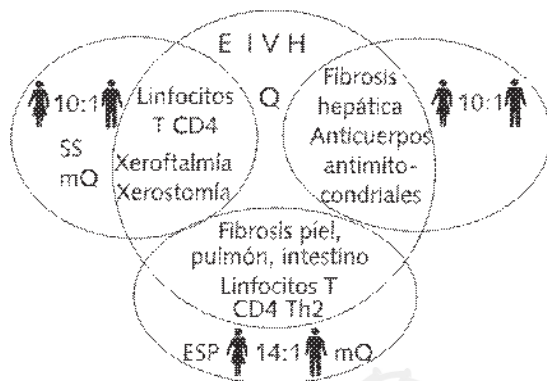


Figura 1. Similitudes entre la enfermedad injerto-*versus*-huésped, la cirrosis biliar primaria, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica progresiva. Se muestra presencia de quimerismo, microquimerismo, así como la proporción entre hombres y mujeres afectados por la enfermedad.

Todos estos antecedentes dieron origen a la hipótesis que propone que las células microquiméricas podrían estar involucradas en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes, causando un daño parecido al que se encuentra en la EIVH².

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

En los últimos años se ha identificado la presencia de DNA masculino en mujeres que han tenido por lo menos un hijo varón, por amplificación de secuencias específicas del cromosoma Y en células de sangre circulante. Este es un estudio relativamente sencillo que ha permitido evaluar el microquimerismo de células masculinas en mujeres que han tenido hijos varones.

En la ESP, diferentes investigaciones han mostrado un incremento en el número de células microquiméricas circulantes. El primer estudio cuantitativo sobre microquimerismo masculino detectó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) una secuencia específica del cromosoma Y en mujeres con ESP con un promedio de 11.1 células masculinas sanguíneas en comparación con 0.38 células en mujeres sanas ($p = 0.0007$)¹⁷. En otro estudio cuantitativo en el que se amplificó la secuencia DYS14 se demostró que el 51% de 39 mujeres con ESP presentaban células microquiméricas en comparación con el 31% de 39 mujeres sanas. El número de células masculinas fue también significativamente mayor en las pacientes con un rango de 0-12.5 células masculinas por cada millón de células femeninas, en comparación con 0-4.4 en las mujeres sanas¹⁸. Estos hallazgos fueron respaldados por otras investigaciones subsecuentes en las que se emplearon métodos como PCR anidada. Así, por ejemplo, mediante la amplificación de la secuencia DYZ1 se observó la presencia de microquimerismo en 32 de 69 mujeres con ESP (46%) en comparación con 1 de 25 (4%) mujeres sanas ($p < 0.001$). De manera importante, en este mismo estudio se detectaron células que contenían el cromosoma Y en DNA extraído de biopsias de piel afectada por ESP en 11 de 19 pacientes, en comparación con ninguna de las 68 biopsias de mujeres con osteoartritis u otras enfermedades que se exploraron como control¹⁹.

En investigaciones posteriores se trató de determinar el fenotipo de las células microquiméricas que se encontraban en la sangre periférica, para lo que se separaron las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+, y ambas poblaciones se analizaron por PCR en tiempo real para una secuencia específica del cromosoma Y. Los resultados mostraron un incremento significativo de células microquiméricas en la población de linfocitos T CD4+ de las pacientes con ESP difusa en comparación a los controles²⁰. En otro estudio se reportó que el microquimerismo, presuntamente de origen fetal, podría estar asociado con el desarrollo de ESP limitada y fibrosis pulmonar²¹.

Estudios adicionales relacionados con la caracterización de las células microquiméricas demostraron que la mayoría de ellas portaban los marcadores CD34+ CD38+, es decir, eran células troncales con capacidad para diferenciarse hacia varias líneas celulares; de igual forma, se encontraron linfocitos T, linfocitos B, NK y monocitos en porcentajes variables, tanto en sangre de mujeres sanas como en mujeres con ESP. Es importante mencionar que, en este estudio, la frecuencia de células microquiméricas masculinas totales detectada por la amplificación de la secuencia TSPY fue significativamente mayor en las pacientes con ESP²².

Dado que algunas células microquiméricas eran linfocitos T, la siguiente pregunta que se abordó fue conocer su perfil de citocinas. Al respecto, se publicó un estudio muy interesante en el que se aislaron linfocitos T CD4+ con cromosoma Y, tanto de sangre como de piel de mujeres con ESP, observándose que éstos eran capaces de reaccionar contra el MHC materno y producir niveles altamente significativos de IL-4 en comparación con los linfocitos microquiméricos encontrados en una mujer sana. Debido a su producción de IL-4 estos linfocitos se caracterizaron como CD4+ Th-2, lo cual apoya la hipótesis de que las células microquiméricas puedan desencadenar una reacción parecida a la que se presenta en la EIVH en las pacientes con ESP, ya que este subtipo de linfocitos CD4+ es el principal involucrado en la patogénesis de la enfermedad²³.

Es importante señalar que también se han reportado resultados en donde la frecuencia de

microquimerismo entre pacientes y mujeres sanas no es diferente. Por ejemplo, en un estudio realizado en mujeres japonesas se encontró microquimerismo masculino en 8 de 13 (61.5%) mujeres con ESP en comparación con 6 de 12 (50%) mujeres sanas²⁴. Resultados similares, aunque con una proporción más baja de mujeres con microquimerismo, se ha reportado en población española²⁵. En otro estudio, en el que se utilizó ELISA-PCR para el gen SRY, se encontró presencia de DNA masculino en muestras de sangre en 8 de 50 mujeres sanas, 5 de 23 mujeres con ESP y 12 de 49 mujeres con otras enfermedades de tejido conjuntivo, encontrándose que la frecuencia y el número de células fetales no presentaban diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos²⁶. Basándose en estos resultados, la posible implicación de las células microquiméricas en la patogénesis de la ESP es aún controversial.

Es importante destacar que las diferencias en los resultados publicados pueden deberse al uso de diferentes técnicas de detección, cada una con distintos grados de sensibilidad. Además, algunas secuencias específicas del cromosoma Y presentan variación en el número de copias; por ejemplo, el uso del gen unicopia SRY y el uso de genes multicopia como el DYS14, pueden dar diferencias al utilizarse en análisis cuantitativos. Por otro lado, algunas secuencias utilizadas como la DYZ1 no son lo suficientemente específicas, ya que comparten regiones con secuencias de otros cromosomas en el genoma humano. De este modo, los resultados obtenidos utilizando dicha secuencia pueden ser dudosos. También es necesario descartar, cuando se han obtenido resultados positivos, que las muestras no se hayan contaminado con pequeñas cantidades de DNA masculino.

En resumen, si bien los estudios de microquimerismo masculino por PCR en mujeres con ESP son muy comunes debido, principalmente, a la facilidad con que se pueden identificar células masculinas en un paciente del sexo femenino, los resultados reportados muestran que esta técnica debe aplicarse cuidadosamente y verificarse con métodos alternativos.

Otra aproximación al estudio de microquimerismo consiste en el uso de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés)

para la detección de secuencias específicas de los cromosomas X y Y en tejidos. En este sentido, se ha reportado la presencia de microquimerismo masculino en siete de siete biopsias de lesiones de piel de pacientes femeninos con ESP, en comparación con 0 de 10 biopsias de piel obtenidas de mujeres sanas; en este estudio, la mayoría de las células microquiméricas se localizaron en las zonas de infiltración de células inflamatorias¹⁹. La presencia de células microquiméricas masculinas en los tejidos de mujeres con ESP fue corroborada por otros investigadores que, analizando tejidos obtenidos de autopsias de mujeres que murieron por complicaciones relacionadas con esta enfermedad, mostraron microquimerismo muy abundante en bazo, seguido por ganglios linfáticos, pulmón, glándula adrenal y piel. Esto no se observó en tejidos de mujeres que habían muerto de causas no relacionadas con enfermedades autoinmunes²⁷.

Microquimerismo y el MCH

Como se mencionó previamente, se ha dicho de manera hipotética que las células microquiméricas pueden causar un daño parecido al que se encuentra en la EIVH. Dado que dicha enfermedad se desarrolla en gran medida por una incompatibilidad entre el MHC de las células del donador y el huésped, resultó muy importante tipificar el MHC de pacientes con ESP, así como el de las células microquiméricas, con el fin de analizar una posible asociación entre la compatibilidad y la persistencia de microquimerismo en dichos pacientes. Cabe destacar que el análisis de microquimerismo por tipificación del MHC presenta ventajas con respecto a otras técnicas, pues permite identificar microquimerismo femenino en mujeres, además de que al tipificar a los hijos se puede establecer el origen de las células microquiméricas. El primer estudio que buscó una asociación entre la presencia de microquimerismo y la compatibilidad del MHC entre mujeres con ESP y sus hijos, consistió en la tipificación del MHC clase I y clase II DR y DQ. Se encontró que las pacientes con ESP tenían un hijo homocigoto para el MHC DRB1 con una frecuencia significativamente mayor a las mujeres control¹⁷. En otro estudio, se encontró una fuerte asociación con el MHC DQA1*0501 en-

tre madre e hijo tanto en pacientes con ESP como en mujeres sanas; así, una mujer que portaba el MHC-DQA1*0501 tenía 13.5 más posibilidades de presentar células microquiméricas de su hijo y de forma recíproca cada mujer con linfocitos T microquiméricos tenía un hijo portador del MHC-DQA1*0501, por lo que se podría considerar que dicho alelo está asociado a la persistencia de microquimerismo²⁸.

El que las células microquiméricas procedentes de un hijo sean homocigotas para un alelo del MHC tiene implicaciones inmunológicas interesantes, pues si bien el sistema inmunológico de la madre no podría reconocer como extraño el MHC del hijo, las células del hijo sí podrían reconocer como extraño el MHC de la madre y desencadenar, en consecuencia, una reacción aloinmune en contra de las células maternas.

El análisis de los genotipos de MHC se ha usado para determinar la frecuencia de microquimerismo masculino y femenino en mujeres con ESP. Mediante la tipificación de MHC-Cw se encontró que el microquimerismo de origen fetal estaba presente en 41 de 63 (65%) mujeres con ESP en comparación con 8 de 24 (33%) mujeres sanas (p corregida = 0.015). En este mismo estudio se encontró que la presencia de microquimerismo se asociaba preferentemente con la ESP difusa y que la evaluación de la frecuencia de microquimerismo en pacientes masculinos con ESP fue de 5 en 10 (50%)²⁹.

Como se mencionó previamente, el microquimerismo también se puede originar por el paso de células maternas al feto, y en este sentido un estudio con células sanguíneas de dos pacientes masculinos con ESP reveló la presencia de células femeninas en ambos casos⁸.

Modelos experimentales de microquimerismo

Estudios de fibrosis cutánea inducida en ratones mediante inyección subcutánea de cloruro de vinilo han arrojado interesantes resultados. Ratones hembras multiparas de la cepa BALB/cJ, a las que se extrajo sangre antes y después de la exposición al cloruro de vinilo, mostraron un notable incremento en el número de células microquiméricas, posterior a la administración del químico. El análisis morfológico de la piel de

estas ratonas reveló inflamación, aumento en el número de fibroblastos y acumulación de fibras de colágena, lo cual contrastó con los datos obtenidos de ratonas multíparas no tratadas con cloruro de vinilo y ratonas vírgenes tratadas con el químico, que no presentaron alteraciones³⁰.

En su conjunto, los datos reportados sobre microquimerismo y ESP parecen indicar que la presencia de microquimerismo por sí sola no es un factor determinante para el desarrollo de la enfermedad, aunque podría desempeñar un papel como factor de riesgo.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

El posible papel del microquimerismo ha sido explorado en otras enfermedades, como es el caso de la cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad inflamatoria progresiva de origen autoinmune, que afecta predominantemente a las mujeres y comparte características clínicas con la ESP y la EIVH³¹. En uno de los primeros reportes se analizó por PCR anidada la amplificación de una secuencia específica para el cromosoma Y (DYZ3), en muestras de DNA de mujeres con un hijo (por lo menos) varón, no encontrándose células microquiméricas masculinas en ninguna de las 18 pacientes con CBP y sólo en una de las 18 muestras de mujeres sanas, lo que sugiere que, a nivel sistémico, no había diferencias entre controles y enfermas; sin embargo, al realizar un análisis por FISH usando una sonda específica para el cromosoma Y, en biopsias hepáticas de las pacientes con CBP, se encontró que 8 de 19 (42%) presentaban células fetales masculinas que se caracterizaron como leucocitos, ya que expresaban el antígeno CD45. En contraste, biopsias de mujeres con hepatitis C crónica y con enfermedad alcohólica del hígado no presentaron células microquiméricas sugiriendo un posible papel de estas células en el desarrollo de la CBP³².

Sin embargo, otros estudios han mostrado que no hay diferencias significativas en el porcentaje de mujeres con microquimerismo entre pacientes con CBP y controles^{33,34}, aunque se observa una variación importante en las frecuencias reportadas por estas investigaciones. Asimismo, estudios posteriores en los que se han buscado células microquiméricas *in situ* han frac-

sado en encontrar diferencias entre pacientes con CBP y normales^{35,26}.

Con base en estos resultados es difícil atribuir algún papel a las células microquiméricas en el desarrollo de la CBP. La existencia de microquimerismo, tanto en hígado de pacientes femeninos con CBP como en mujeres sanas, parece indicar que la migración de células fetales al hígado es un fenómeno relativamente común, que probablemente esté involucrado en la inducción de tolerancia al feto durante el embarazo.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por presentar lesiones inflamatorias que afectan principalmente las glándulas excretoras lacrimales y salivales. Una de las primeras investigaciones de pacientes femeninos con SS detectó microquimerismo masculino por PCR para una región específica para el cromosoma Y (SRY, por sus siglas en inglés), en 10 de 28 (36%) muestras de DNA extraído de lesiones de glándulas salivales con SS, en comparación con 0 de 10 lesiones salivales de pacientes sin SS ($p=0.028$). También por PCR se hizo un análisis de DNA de las células obtenidas de lavado bronquioalveolar de pacientes con SS y se encontró que 2 de 9 (22%) fueron positivas para la detección de DNA masculino. Además, se analizaron tres biopsias de lesiones de glándula salival por FISH con sondas específicas para los cromosomas X y Y, encontrando que en todas las muestras había células microquiméricas masculinas. Por el contrario, no se encontró presencia de microquimerismo en células de sangre circulante de pacientes con SS, sugiriendo que el estudio local puede ser más relevante⁴⁴. Otro estudio que amplificó por PCR la secuencia SRY, reveló que las frecuencias de microquimerismo masculino encontradas en sangre de pacientes con SS, ESP y mujeres sanas no presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; sin embargo, cuando se amplificó la secuencia SRY utilizando DNA obtenido de glándulas salivales, se encontró que 11 de 20 muestras de pacientes con SS presentaban microquimerismo masculino, en comparación con 1 de 8 en mujeres sin SS ($p<0.05$). Finalmente, por hibrida-

ción *in situ* se corroboró la presencia de células masculinas en 3 de 8 biopsias de glándulas salivales de mujeres con SS⁴⁵. Si bien, estos dos estudios coinciden en que el microquimerismo está presente en las lesiones de glándulas salivales de las pacientes con SS, otra investigación sobre la presencia de DNA masculino en lesiones de glándula salival reveló frecuencias de microquimerismo en 5 de 11 (45%) mujeres con ES y 0 de 16 con SS⁴⁶, lo cual no coincide con lo anteriormente reportado.

Debido al reducido número de estudios, así como de pacientes con SS, y a los resultados algunas veces contradictorios, resulta difícil establecer si el microquimerismo es o no un factor de predisposición al desarrollo del SS.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La presencia de microquimerismo se ha estudiado también en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad que predomina en mujeres, y que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares, síndrome tipo preeclampsia, así como deterioro clínico de las pacientes durante el embarazo³⁷. El primer estudio de microquimerismo en LES se realizó en tejidos tomados de la autopsia de una mujer que murió por complicaciones de la enfermedad. El análisis de los tejidos se hizo por FISH usando sondas específicas para los cromosomas X y Y, y se encontraron células microquiméricas masculinas en todos los tejidos afectados por lupus que eran bazo, tiroides, riñón, intestino grueso, intestino delgado, pulmón, corazón y piel. De manera importante, los tejidos normales de la misma paciente no presentaban células microquiméricas³⁸. Estos hallazgos sugirieron una relación entre las células microquiméricas y la enfermedad. A este estudio siguió otra investigación en la que, por PCR en tiempo real para la amplificación y cuantificación de una secuencia SRY, se detectó la presencia de microquimerismo masculino en la sangre de 19 de 28 (68%) pacientes femeninos con LES en comparación con 6 de 18 (33%) mujeres sanas ($p=0.034$), encontrándose además una correlación positiva entre el número de células microquiméricas y la edad del hijo varón en las pacientes³⁹. De manera similar a lo reportado para otras enfermedades, tiempo

después se publicó una investigación cuyos datos parecían no apoyar la idea de que el microquimerismo estuviese implicado en el desarrollo de LES. Así, utilizando PCR anidada competitiva se encontró la presencia de microquimerismo masculino en 11 de 22 (50%) pacientes femeninos con LES con una media de 2.4 células masculinas por cada 100,000 células femeninas y en 12 de 24 (50%) mujeres sanas con una media de 2.5 células masculinas por cada 100,000 células femeninas⁴⁰. Sin embargo, las pacientes con lupus y complicación renal tenían en promedio más células microquiméricas (4.2) a diferencia de las que no presentaban dicha complicación (0.89) $p<0.05$ ⁴⁰.

Debido al reducido número de investigaciones sobre microquimerismo y LES, y dados los resultados contradictorios, resulta difícil establecer el papel del microquimerismo en el desarrollo de la enfermedad.

ENFERMEDADES DE TIROIDES

En un estudio donde se analizó la presencia de células masculinas por FISH para la detección de los cromosomas X y Y, en biopsias de mujeres con varias enfermedades de la tiroides como la tiroiditis de Hashimoto, bocio y adenoma, se encontraron células masculinas en 16 de 29 tejidos, no así en los 8 casos de tiroides tomadas de autopsia de mujeres sin enfermedad de tiroides. Las células microquiméricas masculinas se observaban de forma individual o en grupos en todas las enfermedades analizadas, incluyendo aquellas que no eran de tipo inflamatorio. En un caso de bocio se encontraron células masculinas completamente diferenciadas formando folículos tiroideos, que implica que las células pluripotenciales fetales pueden llegar a diferenciarse y madurar a células del folículo tiroideo en la madre, siempre que se encuentren con un microambiente favorable⁴¹. Posteriormente se publicó un estudio que analizó la presencia de microquimerismo masculino por ELISA-PCR sobre tejido de tiroides incluido en parafina de pacientes femeninas con enfermedad de Graves (EG), encontrando microquimerismo en 4 de 20 pacientes, no así en 6 muestras obtenidas de mujeres con adenoma. Además, en biopsias de tejido congeladas se encontraron células positi-

vas en 6 de 7 (85%) casos de pacientes femeninos con EG, en comparación con 1 de 4 (25%) biopsias de pacientes femeninos con nódulos benignos de tiroides; si bien, se observó una mayor frecuencia de microquimerismo en las pacientes con EG, el análisis estadístico no mostró diferencias entre los grupos⁴².

Con el fin de investigar la relación entre el microquimerismo fetal y la tiroiditis autoinmune, se desarrolló un modelo experimental para detectar células fetales de macho por PCR-ELISA, tanto en sangre como en glándula tiroidea en ratones hembra con tiroiditis autoinmune inducida experimentalmente (TAE). En las muestras de tiroides se observó que 12 de 26 (46%) ratonas de dos semanas de embarazo con TAE presentaban células microquiméricas en un rango de 1-1700, en comparación con 2 de 10 (20%) ratonas embarazadas sin TAE, con aproximadamente una célula microquimérica ($p < 0.05$). El análisis de tiroides de ratonas a las cinco semanas *post partum* reveló que la presencia de células microquiméricas se mantenía sólo en el caso de las ratonas con TAE, aunque se encontró una disminución en el número de las mismas. La cruce con ratones transgénicos, que expresaban la proteína verde fluorescente, mostró que las ratonas con TAE y sin TAE presentaban células fetales con señal verde fluorescente, tanto en sangre como en médula ósea sin diferencias entre ambos grupos; sin embargo, sólo las ratonas con TAE mostraron presencia de células fetales en tiroides y éstas eran principalmente linfocitos T y células dendríticas⁴³.

En conjunto, estos estudios sugieren que el microquimerismo puede estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad, aunque hacen falta más estudios que corroboren lo reportado.

ERUPCIONES POLIMÓRFICAS DEL EMBARAZO

El microquimerismo también se ha investigado en las erupciones polimórficas del embarazo (EPE), enfermedad cutánea de causa desconocida que se presenta, por lo general, después de la semana 34 de gestación. Al estudiar por PCR con iniciadores para una secuencia SRY la presencia de DNA masculino en lesiones cutáneas de 10 mujeres con EPE embarazadas con fetos

masculinos, se encontró microquimerismo en 6 de las 10 pacientes (60%), en comparación con 0 de 13 mujeres embarazadas de fetos masculinos sin EPE. Estos resultados sugieren que las células fetales pueden migrar a la piel de la madre durante la gestación y que dichas células podrían estar asociadas con el desarrollo de la enfermedad⁴⁷; sin embargo, es necesario que dichos resultados sean corroborados por otras investigaciones.

CARDIOMIOPATÍA PERINATAL

Un estudio con células de sangre de pacientes femeninos con cardiomiopatía perinatal mostraron tener un aumento significativo en los niveles de microquimerismo masculino que se mantuvo desde el tercer trimestre del embarazo y hasta un mes después del parto, comparado con los niveles encontrados en mujeres que tuvieron un embarazo sin complicaciones⁴⁸, lo que sugiere un papel del microquimerismo en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, hace falta que dicho hallazgo sea corroborado por otras investigaciones.

MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA JUVENIL

En este caso se estudió la presencia de microquimerismo materno en los hijos, sobre la base de que el microquimerismo estaba asociado a enfermedades autoinmunes, así como por el reporte de linfocitos maternos en la sangre circulante de niños con síndrome de inmunodeficiencia severa combinada⁴⁹. Estos datos dieron pauta para que se investigara el microquimerismo materno en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática juvenil (MIJ). El primer estudio se realizó con FISH para sondas específicas de los cromosomas X y Y con el fin de detectar la presencia de células maternas en las poblaciones de linfocitos T CD4 y CD8, obtenidos de sangre periférica de pacientes masculinos con MIJ. Los resultados mostraron microquimerismo en 8 de 9 (88%) muestras de linfocitos, con un promedio de 1.7 células femeninas por cada 10,000 células masculinas en la población de CD4 y 2.5 células femeninas por cada 10,000 células masculinas en la población de CD8; en contraste, este fenóme-

no se encontró sólo en 2 de 9 (22%) muestras de hombres sanos. También se observaron células femeninas en biopsias de lesiones inflamatorias en los 10 pacientes con MIIJ, principalmente en los sitios de infiltración linfocitaria, en comparación con 2 de 10 biopsias de pacientes con otras enfermedades musculares⁵⁰. Posteriormente, se reportó un estudio de microquimerismo de origen materno, utilizando la tipificación del MHC-Cw, que mostró microquimerismo en 19 de 26 (73%) pacientes masculinos y femeninos con MIIJ, en comparación con 2 de 21 (10%) sujetos sanos ($p < 0.001$)⁵¹. Un estudio de microquimerismo femenino en sangre de pacientes masculinos con dermatomiositis juvenil reveló por PCR para el MHC-DQ que 13 de 15 (86%) pacientes eran positivos para el microquimerismo femenino, en comparación con 5 de 35 (14%) hermanos sanos ($p = 0.0001$). La presencia de células maternas fue corroborada analizando tejido muscular por FISH para sondas específicas de los cromosomas X e Y, donde se demostró que 12 de 15 (80%) pacientes masculinos eran positivos, en comparación con 2 de 10 (20%) hermanos no afectados⁵². Estos resultados son apoyados por una reciente investigación en la que se reportó que las células maternas pueden entrar en la circulación sanguínea del feto y de ahí migrar a algunos órganos del neonato como son hígado, timo, tiroides y piel⁵³.

Los reportes de microquimerismo materno en los pacientes con miopatías inflamatorias, principalmente en la dermatomiositis juvenil, sugieren que las células microquiméricas de origen materno podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Hacen falta más estudios que se enfoquen a caracterizar la función de las células microquiméricas en estos padecimientos.

CONCLUSIONES

El conjunto de información recopilada en esta revisión sugiere que la simple detección por PCR de células microquiméricas ya sean de origen fetal (en la madre) o de origen materno (en los hijos), no es suficiente para aclarar el papel de estas células en el desarrollo de alguna patología. En muchos padecimientos se han encontra-

do resultados contradictorios en cuanto a la frecuencia y número de células microquiméricas, lo que pone de manifiesto la necesidad de estandarizar las técnicas de identificación utilizadas, así como hacer más estrictos los criterios de selección de las poblaciones a estudiar.

Otro dato importante es que el microquimerismo es relativamente frecuente en individuos sanos y, por tanto, no debe ser entendido únicamente como un factor adverso para el huésped; en este contexto, se ha sugerido que lo que podría determinar un efecto deletéreo de la célula microquimérica sería la compatibilidad entre el MHC del huésped y de su población de células microquiméricas. Asimismo, se pone de manifiesto que deben existir vías inmunorregulatorias específicas que permitan a las células microquiméricas persistir en el huésped, pero que a su vez eviten un efecto nocivo²². Se ha sugerido que cuando las células microquiméricas de un individuo presenten similitudes con el MHC del huésped, podrían interferir con sus propias vías inmunorregulatorias²⁷, ocasionando que una pequeña población de células microquiméricas regule negativamente a las células inmunorregulatorias del huésped, permitiendo el daño por células autorreactivas¹⁷.

Es importante destacar que los estudios en los que se ha analizado la presencia de microquimerismo, han sido hechos en enfermedades complejas, donde intervienen para su desarrollo, tanto factores ambientales como factores genéticos y hormonales; así, la interpretación funcional de las células microquiméricas se debe dar en el contexto de la interacción de todos estos factores. Por tanto, se ha sugerido que las células microquiméricas podrían ser activadas por un factor posiblemente ambiental y, una vez activas, reconocerían disparidades en el MHC del huésped, posteriormente viajarían a la piel y otros órganos, pudiendo iniciar una cascada de eventos, incluyendo la secreción de citocinas y el reclutamiento de células inflamatorias²⁰.

Finalmente, la presencia de células microquiméricas, tanto en circulación como en órganos de individuos afectados por alguna enfermedad, deja dos posibilidades a explorar: por una parte, estas células pueden estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad, aunque también es posible que lleguen al órgano y, segun-

da, que proliferen como resultado secundario de la patología. La respuesta a esta interrogante probablemente se encuentre en estudios que se enfoquen a la caracterización funcional de las células microquiméricas para una enfermedad determinada.

REFERENCIAS

- Nelson JL. *Microchimerism and the Pathogenesis of Systemic Sclerosis*. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:564-571.
- Nelson JL. *Microchimerism and the Causation of Scleroderma*. *Sacand J Rheumatol* 1988;27:10-13.
- Hall JM, Lingenfelter P, Adams SL, Lasser D, Hansen JA, Bean MA. *Detection of Maternal Cells in Human Umbilical Cord Blood Using Fluorescence in situ Hybridization*. *Blood* 1995;867:2829-2832.
- Lo YMD, Lo ESF, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, et al. *Two-way Cell Traffic between Mother and Fetus*. *Biological and Clinical Implications*. *Blood* 1996; 88:4390-4396.
- Lo Y, Lau T, Chan L, Leung T, Chang A. *Quantitative Analysis of the Bi-directional Fetomaternal Transfer of Nucleated Cells and Plasma DNA*. *Clin Chem* 2000; 46:1301-1309.
- Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, De Maria A. *Male Fetal Progenitors Cells Persist in Maternal Blood for as Long as 27 Years post partum*. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:705-705.
- Lo Y, Hjelm N, Thilaganathan B. *Transfer of Nucleated Maternal Cells into Fetal Circulation during the Second Trimester of Pregnancy*. *Br J Haematol* 1998;100:605-618.
- Maloney S, Smith A, Furst D, Myerson D, Rupert K, Evans P, et al. *Microchimerism of Maternal Origin Persists into Adult Life*. *J Clin Invest* 1999;104:41-47.
- Bianchi D, Farina A, Weber W, Delli-Bovi L, De Riso M, Williams J, et al. *Significant Fetal-maternal Hemorrhage after Termination of Pregnancy: Implications for Development of Fetal Cell Microchimerism*. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:703-706.
- De Moor G, De Bock G, Noems I, De Bic S. *A New Case of Human Chimerism Detected after Pregnancy: 46, XY Karyotype in the Lymphocytes of a Woman*. *Acta Clin Belg* 1988;43:231-235.
- Campbell D, Lorber M, Sweeton J, Turcotte J, Niederhuber J, Beer A. *Breast Feeding and Maternal-donor Renal Allografts*. *Transplantation* 1984;37:340-344.
- Lee TH, Plagieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch M. *Survival of Donor Leukocyte Subpopulation in Immunocompetent Transfusion Recipients: Frequent Long-term Microchimerism in Severe Trauma Patients*. *Blood* 1999;93:3127-3139.
- Graham-Brown R, Sarkany I. *Scleroderma-like Changes due to Chronic Graft-versus-host Disease*. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:531-538.
- Janin-Mercier A, Devergie A, Van Cauwenberg D. *Immunohistologic and Ultrastructural Study of the Sclerotic Skin in Chronic Graft-versus-host Disease*. *Br J Dermatol* 1996;134:848-854.
- De Wit D, Van Mechelen M, Zanin C, Doutrelepont J, Velu T, Gerard C. *Preferential Activation of Th-2 Cells in Chronic Graft-versus-host Disease*. *J Immunol* 1993;150:361-366.
- Medsgger T. *Epidemiology of Systemic Sclerosis*. *Clin Dermatol* 1994; 12:207-216.
- Nelson L, Furst D, Maloney S, Gooley T, Evans P, Smith A, et al. *Microchimerism and HLA-compatible Relationship of Pregnancy in Scleroderma*. *Lancet* 1998;351:559-562.
- Lambert N, Lo D, Erickson T, Tylee T, Guthrie K, Furst D, et al. *Male Microchimerism in Healthy Women and Women with Scleroderma: Cells or Circulating DNA? A Quantitative Answer*. *Blood* 2002;100:2845-2851.
- Artlett CM, Smith JB, Jiménez SA. *Identification of Fetal DNA and Cells in Skin Lesions from Women with Systemic Sclerosis*. *N Engl J Med* 1998;338:1186-1191.
- Artlett C, Cox L, Ramos R, Dennis T, Fortunato R, Hummers L, et al. *Increased Microchimeric CD4+ T Lymphocytes in Peripheral Blood from Women with Systemic Sclerosis*. *Clin Immunol* 2002;103:303-308.
- Launay D, Hebbar M, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Hachulla E, et al. *Relationship between Parity and Clinical and Biological Features in Patients with Systemic Sclerosis*. *J Rheumatol* 2001;28:509-513.
- Evans P, Lambert N, Maloney S, Furst D, Moore J, Nelson L. *Long-term Fetal Microchimerism in Peripheral Blood Mononuclear Cell Subsets in Healthy Women and Women with Scleroderma*. *Blood* 1999;93:2033-2037.
- Scaletti C, Vultaggio A, Bonifacio S, Emmi L, Torricelli F, Maggi E, et al. *Th2-oriented Profile of Male Offspring T Cells Present in Women with Systemic Sclerosis and Reactive with Maternal Major Histocompatibility Complex Antigens*. *Arthritis Rheum* 2002;46: 445-450.
- Hideyuki M, Hiromitsu N, Takayuki S. *Microchimerism in Japanese Women Patients with Systemic Sclerosis*. *Lancet* 1999;354:220.
- Selva-O'Callaghan A, Mijares Boeckh-Behrens T, Balada E, Solans R, Simeón-Aznar C, Fonollosa V, et al. *Lack of Evidence of Foetal Microchimerism in Female Spanish Patients with Systemic Sclerosis*. *Lupus* 2003;12:15-20.
- Gannagé M, Amoura Z, Lantz O, Piette J, Caillat-Zucman S. *Feto-Maternal Microchimerism in Connective Tissue Diseases*. *Eur J Immunol* 2002;32:3405-3413.
- Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, McSweeney PA, Roberts DJ, Zhen DK, et al. *Fetal Cell Microchimerism in Tissue from Multiple Sites in Women with Systemic Sclerosis*. *Arthritis Rheum* 2001;44:1848-1854.
- Lambert N, Evans P, Hashizumi T, Maloney S, Gooley T, Furst D, et al. *Persistent Fetal Microchimerism in T Lymphocytes is Associated with HLA-DQA1*0501: Implications in Autoimmunity*. *J Immunol* 2000;164: 5545-5548.
- Artlett CM, Cox LA, Jiménez SA. *Detection of Cellular Microchimerism of Male or Female Origin in Systemic Sclerosis Patients by Polymerase Chain Reaction Analysis of HLA-Cw Antigens*. *Arth Rheum* 2000; 43:1062-1067.
- Christner P, Artlett C, Conway R, Jiménez S. *Increased Numbers of Microchimerism Cells of Fetal*

- Origin are Associated with Dermal Fibrosis in Mice Following Injection of Vinyl Chloride.* Arthritis Rheum 2000; 43: 2598-2605.
31. **Czaja A.** *Chronic Graft-versus-host Disease and Primary Biliary Cirrhosis Sorting the Puzzle Pieces.* Lab Invest 1994;70:589-592.
 32. **Fanning P, Jonsson J, Clouston A, Edwards-Smith C, Balderson G, Macdonald G, et al.** *Detection of Male DNA in the Liver of Female Patients with Primary Biliary Cirrhosis.* J Hepatol 2000;33:690-695.
 33. **Corpechot C, Barbu V, Chazouilleres O, Poupon R.** *Fetal Microchimerism in Primary Biliary Cirrhosis.* J Hepatol 2000;33:696-700.
 34. **Invernizzi P, De Andreis C, Sirchia S, Battezzati P, Zuin M, Rossella F, et al.** *Blood Fetal Microchimerism in Primary Biliary Cirrhosis.* Clin Exp Immunol 2000;122:418-422.
 35. **Tanaka A, Lindor K, Gish R, Batts K, Shiratori Y, Omata M, et al.** *Fetal Microchimerism alone does not Contribute to the Induction of Primary Biliary Cirrhosis.* Hepatology 1999;30:833-838.
 36. **Schoniger-Hekele M, Muller C, Ackermann J, Drach J, Wrba F, Penner E, et al.** *Lack of Evidence for Involvement of Fetal Microchimerism in Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis.* Dig Dis Sci 2002;47:1909-1914.
 37. **Meg C, Lockshin M.** *Pregnancy in Lupus.* Curr Opin Rheumatol 1999; 11:348-351.
 38. **Johnson K, McAli don T, Mulcahy E.** *Microchimerism in a Female Patient with Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis Rheum 2001;44:2107-2111.
 39. **Abbud M, Pavarino E, Alvarenga M, Fernandes I, Toledo R, Tajara E, et al.** *Systemic Lupus Erythematosus and Microchimerism in Autoimmunity.* Transplantat Proc 2002;34:2951-2952.
 40. **Mosca M, Curcio M, Lapi S, Valentini G, D'Angelo S, Rizzo G, et al.** *Correlation of Y Chromosome Microchimerism with Disease Activity in Patients with SLE: Analysis of Preliminary data.* Ann Rheum Dis 2003; 62:651-654.
 41. **Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson K, Samura O, Lee S, Bianchi D.** *Microchimerism of Presumed Fetal Origin in Thyroid Specimens from Women: a Case Control Study.* Lancet 2001;358:2034-2038.
 42. **Ando T, Imaizumi M, Graves P, Unger P, Davies T.** *Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Graves' Disease.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3315-3320.
 43. **Imaizumi M, Pritsker A, Unger P, Davies T.** *Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Pregnancy and post-partum.* Endocrinology 2002;143:247-253.
 44. **Kuroki M, Okayama A, Nakamura S, Sasaki T, Murai K, Shiba R, et al.** *Detection of Maternal-fetal Microchimerism in the Inflammatory Lesions of Patients with Sjögren's Syndrome.* Ann Rheumatic Dis 2002; 61:1041-1046.
 45. **Endo Y, Negishi I, Ishikawa O.** *Possible Contribution of Microchimerism to the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome.* Rheumatology 2002;41:490-495.
 46. **Aractingi S, Sibilia J, Meignin V, Launay D, Hachulla E, Le Danff C, et al.** *Presence of Microchimerism in Labial Salivary Glands in Systemic Sclerosis but not in Sjögren's Syndrome.* Arthritis Rheum 2002;46:1039-1043.
 47. **Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, Le Goué C, Dausset J, Uzan S.** *Fetal DNA in Skin of Polymorphic Eruptions of Pregnancy.* Lancet 1998;352:1898-1901.
 48. **Ansari A, Fett J, Carraway R, Mayne A, Onlamoon N, Sundstrom J.** *Autoimmune Mechanisms as the Basis for Human Peripartum Cardiomyopathy.* Clin Rev Allergy Immunol 2002;233:301-324.
 49. **Pollack M, Kikpatrick D, Kapoor N, Dupont B, O'Reilly R.** *Identification by HLA Typing of Intrauterine Derived Maternal T-cells in four Patients with Severe Combined Immuno-deficiency.* N Engl J Med 1982; 307:662-666.
 50. **Artlett C, Ramos R, Jiménez S, Patterson K, Miller F, Rider L.** *Chimeric Cells of Maternal Origin in Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies.* Lancet 2000;356: 2155-2156.
 51. **Artlett C, Miller W, Rider L.** *Persistent Maternally Derived Peripheral Microchimerism is Associated with the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies.* Rheumatology 2001;40:1279-1284.
 52. **Reed A, Picornell Y, Harwood A, Kredich D.** *Chimerism in Children with Juvenile Dermatomyositis.* Lancet 2000;356:2156-2157.
 53. **Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson K, Bianchi D.** *Maternal Cell Microchimerism in Newborn Tissues.* J Pediatr 2003;142:31-35.

Correspondencia:

Bióloga Martha Livier Bustos Espinoza.
 Unidad de Investigación. Instituto
 Nacional de Enfermedades Respirato-
 rias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia
 Sección XVI. México, DF. 14080.
 E-mail: marthalivier@yahoo.com

