

Revista Biomédica

<http://revistabiomedica.mx>

Artículo de revisión

Trascendencia del microquimerismo fetal en las enfermedades autoinmunes.

Luis Felipe Arias-Ruiz¹, Javier Contreras-Cárdenas¹, Pablo Mondragón-Ratkovich¹, María Luisa Ramos-Ibarra², Olivia Torres-Bulgarín^{3*}.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México. ² Laboratorio de Toxicología Genética. Departamento. Salud pública, División de Ciencias Veterinarias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México. ³ Laboratorio de evaluación de genotóxicos, Programa Internacional de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México.

ABSTRACT

Significance of fetal microchimerism in autoimmune diseases. Often, during pregnancy, an export of cells occurs, including some cells of the immune system, from the mother to the fetus and from the fetus to the mother. These pluripotent cells, when crossing the placental barrier and entering the host's body, can settle in different organs and persist for decades. So, an individual might possess a small population of cells and thus nucleic acids from another genetically different individual. This phenomenon is known as microchimerism (MC). The consequences of the MC are not clear, but it is suggested that it could have beneficial or harmful effects, or it could have no effect at all, it could even be the case that these three hypotheses are not mutually exclusive, depending on the circumstances. On the other hand, childbearing-age women have a higher risk than men of developing an autoimmune disease and this risk is significantly higher on the first year after parturition. There is evidence that MC may be associated with the development of some autoimmune diseases, because of immature chimeric T cells within host tissues could be activated and release inflammatory cytokines and chemokines that are involved in autoimmune processes. So, the objective of this paper is to show the evidence that supports the theory that MC is related to autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.

Historial del artículo

Recibido: 7 ene 2020

Aceptado: 27 mar 2020

Disponible en línea: 1 sep 2020

Palabras clave

Microquimerismo, enfermedades autoinmunes, autoinmunidad, alogénico, injerto contra anfitrión.

Keywords

Microchimerism, autoimmune diseases, autoimmunity, allogenic, graft versus host.

Copyright © 2020 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Dra. en C. Olivia Torres Bugarín, Profesor Investigador Titular S.N.I. nivel II. Av. Patria 1201, Lomas del Valle Zapopan, Jalisco, México. C.P. 45129. Apartado Postal 1-440. Tel.: (33) 36488824 extensión 33152. E-mail: oliviatorres@hotmail.com <http://revistabiomedica.mx>.

RESUMEN

Con frecuencia durante el embarazo ocurre exportación de células, algunas del sistema inmune, tanto de la madre al feto como del feto a la madre. Éstas pueden ser células madre que al cruzar la barrera placentaria e ingresar al cuerpo del anfitrión pueden instalarse en distintos órganos y persistir por décadas. Así, un individuo podría poseer una pequeña población de células y por ende ácidos nucleicos de otro genéticamente diferente. A este fenómeno se le conoce como microquimerismo (MC). Las consecuencias del MC no están claras, pero se plantea que podría tener efectos benéficos, dañinos o podría ser que no tenga efecto alguno, inclusive pudiera ser que estas tres hipótesis no sean mutuamente excluyentes, todo según las circunstancias. Por otro lado, las mujeres en edad fértil tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar alguna enfermedad autoinmune, y este riesgo es significativamente mayor en el primer año posterior al parto. Existen evidencias de que el MC puede estar asociado al desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes, debido a que las células T inmaduras químéricas dentro de los tejidos del anfitrión podrían activarse y liberar citocinas inflamatorias y quimiocinas que están involucradas en los procesos de autoinmunidad. El objetivo de este trabajo es mostrar las evidencias que apoyan la teoría de que el MC está relacionado con este grupo de enfermedades como el síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

INTRODUCCIÓN

La palabra *quimera* proviene del griego *χίμαιρα* (*khímaira*) que significa “animal fabuloso”, término designado para una bestia mítica híbrida que posee cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente, tal como Hesíodo lo escribe en la Teogonía... “*La Hidra parió a la terrible, enorme, ágil y violenta Quimera, que exhala indómito fuego. Tres eran sus cabezas: una de león de encendidos ojos, otra era de cabra y la tercera de serpiente, de violento dragón*” (1).

De ahí que en biología se aplicó el término *MC* a los organismos transplantados (2). Hoy se define como la presencia en un individuo de una pequeña población celular proveniente de otro organismo, lo cual implica la presencia en un individuo de una pequeña cantidad de material genético extraño (3); puede adquirirse de manera natural mediante diferentes vías: durante el embarazo por la migración bidireccional de células entre el feto y la madre (3, 4), el movimiento celular entre gemelos (3, 5) y la transferencia de células maternas a través de la lactancia (6), así como durante abortos espontáneos o inducidos (3, 7). Otra fuente probable de MC son las células de hermanos mayores o de la abuela materna que también podrían ser transferidas al feto (3, 8-10). No obstante, además puede adquirirse artificialmente a través de terapia con células madre (11), transfusión sanguínea y por el trasplante de órganos (2, 12).

Por sus múltiples posibles implicaciones en la salud y en la enfermedad, el MC es un tema de gran interés, en específico por su papel en la patogénesis de enfermedades autoinmunes (10, 13, 14).

Microquimerismo materno-fetal/ fetal-materno

El tráfico de células transplacentario bidireccional madre-feto (*MC maternal*) o fetal-madre (*MC feto*) (3, 15), inicia en la segunda semana de gestación y se incrementa conforme avanza el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre (8), y las células alogénicas pueden persistir en el anfitrión por décadas (4).

Las células que cruzan barreras placentarias ingresan al cuerpo del anfitrión y viajan por los vasos sanguíneos (13, 16); después del parto, mediante apoptosis, el sistema inmunitario elimina de la sangre la mayoría de las células extranjeras (13). En los trasplantes las células extrañas se filtran a los pulmones y luego las células alogénicas se eliminan a través de las células NK y T citolíticas. Las células proinflamatorias como lo son las T cooperadoras y citotóxicas en equilibrio con las células T reguladoras (Treg) antiinflamatorias que expresan el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta, Interleucina (IL-) 10 y la molécula

PD1, determina la supervivencia de las células químéricas (17). Por tanto, aquellas células que no son eliminadas se arraigan en diversos tejidos y órganos incluidos médula ósea, sangre, páncreas, pulmón, corazón, riñón, cerebro, ovario, testículo o hígado (18, 19).

Algunas de las células fetales que pueden ser transferidas son células T y B, monocitos, macrófagos, células NK y granulocitos, mismas que pueden migrar y residir en el tejido, proliferar, activarse (15) o diferenciarse en células maduras como endoteliales (20), neuronas (21), miocitos, cardiomocitos (22), hepatocitos, linfocitos, monocitos y células asesinas (3, 12). Éstas pueden reconocer antígenos específicos y activarse bajo ciertas condiciones; las células fetales que persisten en la circulación o los tejidos maternos podrían mediar una enfermedad de injerto contra el anfitrión que culmine en una enfermedad autoinmune (12, 23).

Específicamente los fetos desarrollan Treg para antígenos maternos no hereditarios, en presencia del TGF-β, que conduce a la tolerancia a aloantígenos. El MC materno y particularmente las células T pueden producir citocinas que cambien el entorno dominante en TGF-β, lo que podría afectar la función y cantidad de Treg fetales que conlleva a una enfermedad autoinmune (12, 23).

Las consecuencias del MC para el organismo no están claras, pero se plantea que este fenómeno podría tener efectos benéficos, dañinos o podría ser que no tenga efecto alguno, inclusive pudiera ser que estas tres hipótesis no sean mutuamente excluyentes, todo depende de las circunstancias (3, 13).

Así, por ejemplo, en la madre las células químéricas podrían favorecer la supervivencia y menor envejecimiento (13, 23). Esta teoría se fundamenta en que las células químéricas se comportan como células madre y pueden remplazar los nichos dañados por envejecimiento o enfermedad (23). Además, las células químéricas migran a sitios con inflamación o heridas donde expresan citoqueratina y colágeno, por lo se piensa que están involucradas en procesos de proliferación celular, reparación

tisular y angiogénesis, favoreciendo la pronta recuperación materna (13, 20, 24).

Por otro lado, la presencia de células químéricas en tejido mamario está relacionada con cáncer de mama, no obstante, no queda claro cuál es su papel (13), ya que algunos estudios muestran mayor concentración de células químéricas en tejido mamario de pacientes con esta patología, lo que podría sugerir que promueven el cáncer (25). Otros estudios describen menor concentración de células, que podrían conferir cierta protección (10, 26). En el caso de enfermedades tiroideas se observó mayor cantidad de células químéricas en pacientes con enfermedad de Graves (33.3%) y Hashimoto (27.8%), que en controles (63.6%), por lo que podrían ser protectoras (27), no obstante, otros autores señalan lo contrario (28).

Microquimerismo y enfermedades autoinmunes

La identidad inmunológica se define tradicionalmente por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), antígenos genéticamente codificados con iguales aportes maternos y paternos como resultado de la herencia mendeliana. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que las células maternas transferidas verticalmente (células químéricas) participan activamente en la patogénesis de la autoinmunidad. Es relevante esclarecer cuál es el papel de las células químéricas en las más de ochenta enfermedades autoinmunes ya que estas patologías afectan del 5 al 8% de la población, alteran todos los tejidos, de ellas el 65% son padecimientos tiroideos o artritis reumatoide (AR); y el 80% de los pacientes son mujeres (4, 29).

La mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en mujeres podría explicarse con el MC, sin embargo, las evidencias existentes aún no son suficientes, sumado a que con frecuencia los trabajos son contradictorios, por lo que exponen diversos planteamientos que surgen en torno a este tema:

- ¿Por qué las mujeres en edad fértil tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar enfermedades autoinmunes?

- Las enfermedades autoinmunes a menudo aumentan en incidencia después de los años reproductivos.
- La enfermedad crónica de injerto contra anfitrión es una forma iatrogénica de quimerismo con similitudes patogénicas con algunas enfermedades autoinmunes para las cuales la relación HLA de donante y receptor es de importancia central.
- ¿Por qué posterior al parto se incrementa el riesgo de padecer una enfermedad de esta naturaleza?

En los últimos 40 años han aumentado los abortos y de manera paralela también la frecuencia de mujeres afectadas con enfermedades autoinmunes.

Durante la gestación, el sistema inmunitario materno desarrolla tolerancia al feto, misma que desaparece después del parto. Sorprendentemente esta tolerancia ayuda a explicar por qué algunos síntomas de enfermedad autoinmune disminuyen durante el embarazo en algunas mujeres.

Tomando en cuenta los planteamientos, se generó la hipótesis de que el quimerismo y el HLA de las células anfitrionas y no anfitrionas están involucradas en la enfermedad autoinmune. La hipótesis es aplicable a hombres, niños y mujeres sin embarazos. También hay otras fuentes de quimerismo, incluso de un gemelo a otro o por una transfusión sanguínea (10, 30). Por lo tanto, estos hechos sugieren que un contribuyente a la enfermedad puede ser la respuesta inmune de las células químéricas contra el anfitrión, que alteran los tejidos de éste. Esta idea puede ser sustentada en el hecho que en mujeres con enfermedades autoinmunes las células del feto se aglomeran con mayor frecuencia en tejidos afectados, a pesar de ello, es discutible si estas células disparan la enfermedad, o por el contrario promueven la reparación tisular (13, 27).

En la tabla 1, se presentan algunas patologías autoinmunes que pudieran ser generadas por el fenómeno químérico:

Tabla 1. Algunas enfermedades autoinmunes relacionadas con el quimerismo

Enfermedad	Hallazgo	Referencia
Esclerodermia	Correlación inversa del HLA-G con la concentración de MC fetal en sangre periférica, posteriores a embarazos parciales o llevados a término.	31, 32
Graves y tiroiditis de Hashimoto	La mayor prevalencia de células fetales en sangre periférica de controles, en comparación con pacientes con enfermedad de Graves o Tiroiditis de Hashimoto, sugiere que el MC juega un posible papel protector en los trastornos tiroideos autoinmunes.	27
Lupus eritematoso sistémico	En mujeres, el DNA libre fetal y las vesículas placentarias son promotores de esta patología. Éstas presentan mayor cantidad de células MC masculinas en sangre, que pueden aumentar con el tiempo desde el nacimiento del primer hijo varón.	33
Artritis reumatoide	Las células del feto con mutación en el gen HLA-DRB1 que llegan a circulación materna pueden inducir esta patología.	34, 35
S. de Sjögren	Las madres con este síndrome tienen antecedentes de un hijo compatible con el HLA-DRB1 antes de la enfermedad.	36, 37
Esclerosis múltiple	El MC es mayor en gemelos afectados. La presencia de MC es común en tejido cerebral afectado.	38-39
Alopecia areata	El MC está presente en estos pacientes no obstante, se desconoce el mecanismo etiopatogénico; se cree que puede ser autoinmunidad o reacción injerto contra anfitrión.	40
Vasculitis de Behcet		41

MC: microquimerismo

Possibles mecanismos quimero-patológicos en enfermedades autoinmunes prototípicas.

Síndrome de Sjögren (SS): es un trastorno que ocurre con mayor frecuencia en mujeres de 40 a 50 años. Se define como una exocrinopatía reumatólogica que afecta principalmente las glándulas lacrimales y salivales, lo cual causa xeroftalmia, xerostomía e infecciones recurrentes de cavidad oral (42). Este síndrome se clasifica como primario, por lo que se caracteriza por no estar asociado a otra enfermedad; a diferencia del secundario, que siempre está asociado a otra patología como esclerosis sistémica o lupus eritematoso (43).

Se desconoce la causa exacta del SS, no obstante, pudiera estar asociada al MC, y las evidencias que apoyan esta hipótesis son las siguientes:

– Mediante la identificación del cromosoma Y en el análisis de muestras de glándulas salivales de mujeres afectadas, se detectó una mayor cantidad de células mononucleares químéricas fetales masculinas (55%) respecto a las encontradas en mujeres sanas (13%) (44).

– En mujeres con SS primario con al menos un hijo varón, se encontró que el 36% de ellas presentaron células químéricas masculinas en sus glándulas salivales. Mientras que en pacientes con SS secundario la cantidad de células químéricas encontradas en las glándulas salivales no fueron distintas a las usualmente encontradas en la población general (45).

Estos hallazgos sugieren que no en todos los casos del SS primario podría estar implicado el MC y por lo tanto podría existir más de una causa. Las células mononucleares químéricas pudieran inducir una respuesta de injerto contra anfitrión (alogénica), al ser HLA incompatibles con las células maternas (46-47) y el infiltrado mononuclear (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) inducir una reacción de hipersensibilidad tipo IV. El infiltrado en las glándulas está compuesto principalmente por linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B y células plasmáticas. Los linfocitos T CD4+ cooperadores (TH) 1, mediadores de la respuesta, liberan interferón-gamma (INF- γ), IL-2, IL-10, IL-

6, factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) y factor activador de células B (BAFF) (43), necesarias para la perpetuación de la respuesta alogénica en esta patología. Por otra parte, los linfocitos T CD8+ citotóxicos, se encargan de la muerte de células acinares (48). Finalmente, los linfocitos B, posterior a su activación, evolucionan a células plasmáticas secretoras de anticuerpos; para esto forman folículos secundarios y centros germinales en el tejido. Un factor que pudiera jugar un papel importante en la patogenia del SS de probable origen químérico, es la presencia de BAFF, ya que esta rompe la tolerancia inmunitaria cuando es sobreexpresada (49). El BAFF se encarga de promover la maduración y supervivencia de células B no autorreactivas y la apoptosis de células autorreactivas; en estas últimas se expresan menos receptores para BAFF, por lo tanto, mueren por falta de señalización necesaria para la supervivencia (49-50).

Lo que merece ser resaltado es que las células químéricas nocivas al tejido no son autorreactivas, sino alorreactivas, puesto que provienen del feto, por lo que no sería factible la infraexpresión de receptores de BAFF, más bien tendría una expresión adecuada, y consecuentemente, estas células maduran, sobreviven y producen anticuerpos. No obstante, el mecanismo por el cual los anticuerpos actúan en la patogenia de la enfermedad aún permanece incierta (49).

Aunque la respuesta injerto contra anfitrión no sea autoinmune, sino aloinmune debido a la incompatibilidad de HLA de la madre y el hijo (47), abre la posibilidad de que una enfermedad que durante varios años ha sido considerada como autoinmune no siempre lo sea. Estos hallazgos también pueden iluminar el por qué las mujeres (especialmente aquellas en edad fértil) tienen mayor predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes que los varones (51).

Esclerosis sistémica (SSc, por sus siglas en inglés): conocida también como esclerosis múltiple o esclerosis sistémica, es una enfermedad reumatólogica que afecta principalmente a mujeres en la tercera y cuarta década de su vida (52), es

crónica, progresiva e incapacitante. La SSc afecta a diversos órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso, vísceras, vasos sanguíneos y piel (53). La clínica es heterogénea, usualmente incluye fenómeno de Raynaud, reflujo gastroesofágico, fatiga crónica, esclerosis en la piel, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial y lesión renal. Como hallazgo histopatológico esencial es la fibrosis (53). En la SSc los linfocitos T y B dañan axones, oligodendrocitos y vainas de mielina (29, 53).

Al igual que otras enfermedades autoinmunes se desconoce la causa, pero existe evidencia que la asocia con el MC. Está descrito que las mujeres afectadas muestran mayor concentración de células químéricas en sangre periférica (54) y piel (55), en relación con las sanas. La SSc es una enfermedad que tiene varias similitudes con la reacción injerto contra anfitrión, pudiera ser causada por una respuesta aloinmune (56). Dentro de las células migrantes se encuentran las células madre (57), que pueden diferenciarse en linajes celulares específicos como los linfocitos T. En las pacientes se han identificado altas cantidades de linfocitos T, mismos que promueven la reacción injerto contra anfitrión. Al igual que en células transplantadas, las células químéricas no sufren tolerogénesis y no son eliminadas, por lo que la incompatibilidad de HLA induce la respuesta aloinmune. Se ha hipotetizado que las células TH1 reactivas contra el anfitrión, sufren tolerancia periférica (anergia, supresión o deleción), proceso que no ocurre con las TH2 (58). Las células TH2 secretan citocinas importantes para la patogénesis como la IL-4 e IL-13, que promueven la respuesta inflamatoria y profibrótica; a diferencia de las TH1 que secretan INF- γ el cual tiene efectos antifibróticos (58).

Se ha comprobado que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en aquellas mujeres que al menos han tenido un embarazo, previo a su autoinmunidad, respecto a las que no han tenido antecedentes de embarazo. Adicionalmente, las mujeres son más propensas a desarrollar autoinmunidad en el primer año posterior al embarazo (30).

Artritis reumatoide (AR): es una enfermedad reumatólogica crónica sistémica que también afecta principalmente a mujeres. El cuadro característico de esta patología consiste en lesiones progresivas, primordialmente en las articulaciones sinoviales del cuerpo, lo que llevará a que se presente artralgia, edema, rubor periarticular y limitación del movimiento, incluso discapacidad (59-60). Se ha comprobado que, ulterior al embarazo, las mujeres incrementan el riesgo de desarrollar AR. El MC se ha sugerido desencadena la enfermedad al exponer a la madre a un gen HLA de alto riesgo (61). Un signo patognomónico de la AR son los nódulos reumatoideos en conjunto con poliartritis simétrica. En los nódulos reumatoideos se ha evidenciado alta frecuencia de hallazgos de células químéricas (62), encontrando en éstos y en tejido sinovial, infiltrado mononuclear y citocinas proinflamatorias (62, 63) y agregado de células TH17 (o linfocitos T helper 17). Sin embargo, la mera presencia de microquimerismo no es suficiente para la activación de la enfermedad, es necesario un estímulo inmunogénico, en zonas de trauma mecánico, donde se desarrollan los nódulos reumatoideos. Es necesaria la estimulación inmunogénica para dar inicio al proceso patogénico que involucra las células químéricas, en otras palabras, éstas requieren el estímulo de un agente dañino que las active. Este hecho podría cambiar el paradigma en la investigación de la AR, porque quizás no siempre sea autoinmunidad, sino en ocasiones sea alorreactividad (62).

Lupus eritematoso sistémico (LES): es una enfermedad de cronicidad y etiología multifactorial que desencadena un cuadro de amplio espectro, secundario al depósito de complejos antígeno-anticuerpo (64). El LES es una enfermedad con un curso impredecible y con un cuadro clínico muy variado que incluye cefaleas, fiebre, eritema malar, hipertensión, fotosensibilidad cutánea y nefritis lúpica (65). Como en el resto de los padecimientos previamente explorados, tiende a presentarse posterior al embarazo, pero, a diferencia de las anteriores, ha sido menos investigada su relación con el MC (66). En los pacientes con LES las células

MC se han encontrado en tejido renal y sangre (67), pero en similares concentraciones que las personas sanas (66). Sin embargo, se ha observado que las personas con manifestaciones renales más graves presentan mayor cantidad de células MC en riñón (66). Tampoco se conoce el mecanismo patológico, pero se cree que se trata de una función de diana inmunogénica, y no de un proceso alogénico, es decir, las células químéricas se convierten en el objetivo del sistema inmune de la madre, desencadenando una respuesta autoinflamatoria (67, 68).

A diferencia de las tres patologías previas que son mediadas por linfocitos T (hipersensibilidad tipo IV), LES es mediado por depósito de inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III). Puede sugerirse que el MC tiene mayor importancia en las enfermedades autoinmunes catalogadas como hipersensibilidad tipo IV (43, 48, 62, 64).

CONCLUSIÓN

Sin duda alguna el fenómeno de MC es un tema de vanguardia que genera muchas más preguntas que respuestas, no obstante, su estudio podría cambiar el paradigma de las enfermedades autoinmunes. Aún cuando abundan las células químéricas en sangre, las protagonistas tanto en la patología como en la protección, son aquellas localizadas en el tejido diana. De ser cierto que las células químéricas sean el origen de estas patologías, se abre la posibilidad de que quizás las enfermedades que hoy se consideran autoinmunes pudieran no siempre serlo y en ocasiones resultar de una respuesta de células ajenas contra las propias, como sucede en la enfermedad de injerto contra anfitrión.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Luis Alberto Juárez Prado de la Facultad de Filosofía de la Universidad de Guadalajara por la revisión del artículo y a la Facultad de Medicina y Programa Internacional de Medicina, ambos de la Universidad Autónoma de Guadalajara por las facilidades otorgadas.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno

REFERENCIAS

1. Hesíodo. La Teogonía. Descendientes de Ceto y Forcis. Siglo VII a.C. Alejandría. Libros de dominio público. pp 4. <https://www.elejandria.com/libro/la-teogonia/hesiodo/486>.
2. Andrikovics H, Őrfi Z, Meggyesi N, Bors A, Varga L, Kövy P, et al. Current Trends in Applications of Circulatory Microchimerism Detection in Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep;20(18):4450. doi:10.3390/ijms20184450
3. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol.* 2012 Aug;33(8):421-7. doi: 10.1016/j.it.2012.03.002.
4. Bianchi D, Zickwolf G, Weil G, Sylvester S, DeMaria M. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci.* 1996 Jan;93(2):705-8 doi:10.1073/pnas.93.2.705
5. Dziegiele MH, Hansen MH, Haedersdal S, Barrett AN, Rieneck K, Main KM, et al. Blood Chimerism in Dizygotic Monochorionic Twins During 5 Years Observation. *Am J Transplant.* 2017 Oct;17(10):2728-32. doi: 10.1111/ajt.14318
6. Molès JP, Tuailon E, Kankasa C, Bedin Anne-Sophie, Nagot N, Marchant A, et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Mar;29(2):133-43. doi: 10.1111/pai.12841.
7. Peterson SE, Nelson JL, Gadi VK, Gammill HS. Fetal cellular microchimerism in miscarriage and pregnancy termination. *Chimerism.* 2013 Oct;4(4):136-8. doi: 10.4161/chim.24915.
8. Gammill H, Adams K, M. Ayedelotte T, Lucas J, M. Leisenring W, C. Lambert N, Lee J. Pregnancy, Microchimerism, and the Maternal Grandmother. *PLoS One.* 2011 Aug;6(8): e24101. doi:10.1371/journal.pone.0024101
9. Brunker PAR. Chimerism in transfusion medicine: The grandmother effect revisited. *Chimerism.* 2013 Nov;4(4):119-25. doi: 10.4161/chim.26912.
10. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol.* 2017 Aug;17(8):483-94. doi: 10.1038/nri.2017.38.
11. Kliman D, Castellano-Gonzalez G, Withers B, Street J, Tegg E, Mirochnik O, Lai J, Clancy L, Gottlieb D, Blyth E. Ultra-Sensitive Droplet Digital PCR for the Assessment of Microchimerism in Cellular Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):1069-78. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.802.
12. Shrivastava S, Naik R, Suryawanshi H, Gupta N. Microchimerism: A new concept. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019 May-Aug;23(2):311. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_85_17
13. Boddy AM, Fortunato A, Wilson Sayres M, Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: a review and

- evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays*. 2015 Oct;37(10):1106-18. doi: 10.1002/bies.201500059.
14. Kinder JM, Jiang TT, Ertelt JM, Xin L, Strong BS, Shaaban AF, et al. Cross-generational reproductive fitness enforced by microchimeric maternal cell. *Cell*. 2015 Jul;162(3):505-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.006.
 15. Yan Z, Lambert NC, Guthrie KA, Porter AJ, Loubiere LS, Madeleine MM, Stevens AM, Hermes HM, Nelson JL. Male microchimerism in women without sons: quantitative assessment and correlation with pregnancy history. *Am J Med*. 2005 Aug;118(8):899-06. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.037.
 16. Apaza J, Huamán M. Flujo sanguíneo uterino en el embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2015 Jun;61(2):127-34. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304_51322015000200006&lng=es&nrm=iso. ISSN 2304-5132.
 17. Stevens AM. Maternal microchimerism in health and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2016 Feb;31: 121-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.08.005>
 18. Jonsson AM, Uzunel M, Götherström C, Papadogiannakis N, Westgren M. Maternal microchimerism in human fetal tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3): 325.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.047
 19. Dawe S, Tan W, Xiao Z-C. Cell Migration from Baby to Mother. *Cell Adh Migr*. 2007 Jan-Mar;1(1):19-27. PMID: 19262088.
 20. Mahmood U, O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. *Chimerism*. 2014 Apr;5(2):40-52. doi:10.4161/chim.28746.
 21. Zeng XX, Tan KH, Yeo A, Sasajala P, Tan X, Xiao ZC, et al. Pregnancy-associated progenitor cells differentiate and mature into neurons in the maternal brain. *Stem Cells Dev*. 2010 Dec;19:1819-30. doi: 10.1089/scd.2010.0046.
 22. Bayes-Genis A, Bellosillo B, de la Calle O, Salido M, Roura S, Ristol FS, et al. Cinca J. Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Dec;24(12):2179-83. doi: 10.1016/j.healun.2005.06.003.
 23. O'Donoghue K. Fetal microchimerism and maternal health during and after pregnancy. *Obstet Med*. 2008 Dec;1(2):56-64. doi: 10.1258/om.2008.080008
 24. Nassar D, Droitcourt C, Mathieu-d'Argent E, Kim MJ, Khosrotehrani K, Aractingi S. Fetal progenitor cells naturally transferred through pregnancy participate in inflammation and angiogenesis during wound healing. *FASEB J*. 2012 Jan; 26:149-57. doi: 10.1096/fj.11-180695.
 25. Nemescu D, Ursu RG, Nemescu ER, Negura L. Heterogeneous Distribution of Fetal Microchimerism in Local Breast Cancer Environment. *PLoS One*. 2016 Jan;11(1):e0147675. doi: 10.1371/journal.pone.0147675.
 26. Gadi VK, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-Control Study of Fetal Microchimerism and Breast Cancer. *PLoS One*. 2008 Mar;3(3): e1706. doi: 10.1371/journal.pone.0001706.
 27. Cirello V, Rizzo R, Crippa M, Campi I, Bortolotti D, Bolzani S, et al. Fetal cell microchimerism: a protective role in autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):111-8. doi: 10.1530/EJE-15-0028.
 28. Trees L, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, et al. Fetal Microchimeric Cells in Blood of Women with an Autoimmune Thyroid Disease. *PLoS One* 2011 Dec;6(12):e29646. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029646>.
 29. Jafarinia M, Amoon M, Javid A, Vakili S, Sadeghi E, Azadi D, et al. Male Microchimerism in Peripheral Blood From Women With Multiple Sclerosis in Isfahan Province. *Int J Immunogenet*. 2020 Apr;47(2):175-9. doi: 10.1111/iji.12465.
 30. Jeanty C, Derderian SC, Mackenzie TC. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Jan;26(3):377-82. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000087>
 31. Cristofaro JD, Karlmark KR, Kanaan SB, Azzouz DF, Haddad ME, Hubert L, et al. Soluble HLA-G Expression Inversely Correlates With Fetal Microchimerism Levels in Peripheral Blood From Women With Scleroderma. *Front Immunol*. 2018 Aug;9:1685. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01685>
 32. Fathi-Bitaraf S, Nazarinia M, Esmaeilzade E, Kamali S E, Khodamoradi Z. The effect of microchimerism on frequency and severity of organ involvement in Iranian scleroderma patients. *Rheumatol Res*. 2019; 4(1):17-22. doi: 10.22631/rr.2019.69997.1061
 33. da Silva-Florim GM, Caldas HC, Pavarino EC, Bertollo EM, Fernandes IM, Abbud-Filho M. Variables associated to fetal microchimerism in systemic patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):107-11. doi:10.1007/s10067015-3122-8.
 34. Cruz GI, Shao X, Quach H, Ho KA, Sterba K, Noble JA, et al. Increased risk of rheumatoid arthritis among mothers with children who carry DRB1 risk-associated alleles. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8): 1405-1410. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1405-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210662.
 35. Kanaan SB, Sensoy O, Yan Z, Gadi VK, Richardson ML, Nelson JL. Immunogenicity of a rheumatoid arthritis protective sequence when acquired through microchimerism. *Proc Natl Acad Sci*. 2019 Sep;116(39):19600-8. doi: 10.1073/pnas.1904779116.

36. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015 Nov;6:19. doi: 10.1186/s13293-015-0037-7.
37. Kuroki M, Okayama A, Nakamura S, Sasaki T, Murai K, Shiba R, Shinohara M, Tsubouchi H. Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61(12):1041-6. doi: 10.1136/ard.61.12.1041
38. Willer CJ, Herrera BM, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC. Association between microchimerism and multiple sclerosis in Canadian twins. *J Neuroimmunol.* 2006 Oct;179(1-2):145-51. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.011.
39. Snethen H, Ye J, Gillespie KM, Scolding NJ. Maternal micro-chimeric cells in the multiple sclerosis brain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May;40:101925. doi: org/10.1016/j.msard.2020.101925
40. Terzi E, Bulut B, Türsen Ü, Kaya Tı, Türsen B, Erdal ME, et al. Microchimerism in alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2015 Nov;54(11):e448-52. doi: 10.1111/ijd.12795.
41. Alp R, Guney AU, Turksen U, Kaya T, Tursen B, Erdal ME. Microchimerism in Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2014 Jul;53(7):832-7. doi: 10.1111/j.13654632.2012.05804.x
42. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018 Oct;4 (Suppl 1): e000789. doi:10.1136/rmdopen-2018-000789.
43. Nair JJ, Singh TP. Sjögren's syndrome: Review of the aethiology, Pathology & Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent.* 2017 Apr;9(4):e584-9. doi: https://doi.org/10.4317/jced.53605.
44. Endo Y, Negishi I, Ishikawa O. Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol (Oxford).* 2002 May;41(5):490-5. doi:10.1093/rheumatology/41.5.490.
45. Carlucci F, Pirori R, Valesini G. Microchimerism in Sjögren syndrome. *Rheumatol.* 2003 Mar;42(3):486-7. doi:10.1093/rheumatology/keg105
46. Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Bombardieri S. Microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann Rheumatol Dis.* 2002 Dec;61(12):1039-40. doi:10.1136%2Fard.61.12.1039.
47. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, Maloney S, Gooley T, Furst DE, Nelson JL. Cutting Edge: Persistent fetal microchimerism in T Lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: Implications in autoimmunity. *J Immunol.* 2000 Jan;164(11):5545-5548. doi: 10.4049/jimmunol.164.11.5545.
48. Gao CY, Yao Y, Li L, Yang SH, Chu H, Tsuneyama K et al. Tissue-Resident Memory CD8+ T Cells Acting as Mediators of Salivary Gland Damage in a Murine Model of Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):121-32. doi:10.1002/ art.40676.
49. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P et al. Association of BAFF/BlyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2002 Jan;109(1):59-68. doi: 10.1172/JCI14121.
50. Battern M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med.* 2000 Nov;192(10):1453-66. doi:10.1084/jem.192.10.1453.
51. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune diseases some autoimmune disease auto-alloimmune or autoimmune? *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(2):191-194. doi: 10.1002/art.1780390203.
52. Ysraelit MC, Fiol MP, Peña FV, Vanotti S, Terrasa SA, Tran VT, et al. Adaptation and validation of a Spanish version of the treatment burden questionnaire in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2019 Aug;19(1):2009 doi: 10.1186/s12883-019-1441-0.
53. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017 Oct;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
54. Nelson JL, Furst DE, Maloney, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet.* 1998 Feb;351(9102):559-62. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08357-8
55. Arlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998 Apr;338(17):1186-91. doi: 10.1056/NEJM199804233381704.
56. Nelson JL. Microchimerism and Pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Nov;10(6):564-71. doi:10.1097/00002281-19981100000010.
57. Hadasik K, Bergler-Czop B, Brzzeńska-Wcislo L. Fetal microchimerism in a pregnant woman and risk of autoimmune disease. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol.* 2018; 105:307-13. doi:10.5114/dr.2018.75586.
58. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Jul;15(7):753-64. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
59. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018 Apr;6(15). doi:10.1038/s41413-018-0016-9.
60. Malemud CJ. Defective T-Cell Apoptosis and T-Regulatory Cell Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2018 Nov;7(12):223. doi:10.3390%2Fcells7120223.
61. Cruz GI, Shao X, Quach H, Quach D, Ho KA, Sterba K, et al. Mother-child histocompatibility and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

- among mothers. *Genes Immun.* 2019 Jan;21:27-36. doi:10.1038/s41435-018-0055-7
- 62. Chan WFN, Atkins CJ, Naysmith D, van der Westhuizen N, Woo J, Nelson JL. Microchimerism in the rheumatoid nodules of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Reum.* 2012 Feb;64(2):330-8. doi:10.1002/art.33358
 - 63. Hromadnikova I, Zlacka D, Hien Nguyen TT, Sedlackova L, Zejskova L, Sosna A. Fetal cells of mesenchymal origin in cultures derived from synovial tissue and skin of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008 Oct;75(5):563-6. doi:10.1016/j.jbspin.2008.02.004.
 - 64. Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K. Immune profiling and precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Cells.* 2019 Feb;8(2):140. doi:10.3390/cells8020140.
 - 65. Damrongpipatkul U, Oranratanachai K, Kasitanon N, Wi Louthrenoo Wittiplakorn. Clinical features, outcome, and associated factors for posterior reversible encephalopathy in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Clin Rheumatol.* 2018 Mar;37(3):691-702. doi: 10.1007/s10067017-3892-2.
 - 66. Mosca M, Curcio M, Lapi S, Valentini G, D'Angelo S, Rizzo G, Bombardieri S. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):651-4. doi: 10.1136%2Fard.62.7.651.
 - 67. Stevens AM. Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus.* 2006 Nov;15(11): 820-6. doi:10.1177%2F0961203306070068.
 - 68. Johnson KL, McAlidon TE, Mulcahy E, Biachi DW. Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2107-11. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2107::AID-ART361>3.0.CO;2-9.