

FACTORES AMBIENTALES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

López Robles EE.

**Universidad Autónoma de Zacatecas. México.
Cuerpo Académico de Biología Celular y Microbiología.**

El calentamiento global es el aumento de la temperatura media global, de la atmósfera terrestre y de los océanos, asociado a un cambio climático. El incremento de temperatura y de emisión de CO₂ provocan niveles de contaminación peligrosos para la salud.

El sistema inmune es el encargado de proteger al organismo mediante una intrincada red compuesta por células, tejidos y productos solubles, que reconocen atacan y eliminan a patógenos extraños que pueden dañar la salud de un individuo. Sin embargo, existen diferentes factores que ponen en riesgo la homeostasis y vulneran la capacidad del sistema inmune de cuidar al organismo. En ocasiones, el sistema inmune pierde la capacidad de reconocer componentes propios generando células autorreactivas que atacan a elementos del propio organismo; esto da lugar a la autoinmunidad que, además, se ve fortalecida por acción de factores externos que pueden ser ambientales, hormonales, genéticos e infecciosos. Las enfermedades autoinmunes son de etiología desconocida, y más susceptibles las mujeres de padecerlas. Se clasifican en dos importantes grupos dependiendo del órgano, tejido o sistema afectado. En ocasiones se presentan solas o pueden estar dos o más enfermedades combinadas. Se han propuesto diferentes mecanismos moleculares de autoinmunidad. Y para conocer mejor los mecanismos de acción de estas enfermedades, se han desarrollado modelos animales experimentales. Existen diferentes herramientas de laboratorio para identificar estas enfermedades autoinmunes.

INTRODUCCIÓN.

Calentamiento Global.

El calentamiento global es el término utilizado para referirse al fenómeno del aumento de la temperatura media global, de la atmósfera terrestre y de los océanos desde 1850, coincidiendo con el final de la denominada Pequeña Edad de Hielo. Este incremento ha tenido lugar en las últimas décadas del siglo XX y la primera del XXI. El calentamiento global está asociado a un cambio climático. El principal efecto que causa el calentamiento global es el efecto invernadero, fenómeno que se refiere a la absorción (por ciertos gases atmosféricos; principalmente CO₂) de parte de la energía que el suelo emite, como consecuencia de haber sido calentado por la radiación solar. La temperatura terrestre ha alcanzado los niveles más altos de los últimos 12.000 años, de acuerdo a un estudio reportado por el Instituto Goddard de la NASA, que concluye que en las últimas tres décadas el calentamiento global ha comenzado a afectar a la fauna y la flora.

Los científicos atribuyen este crecimiento principalmente a la emisión de gases que provocan el efecto invernadero. Estos elevados índices, especialmente de dióxido de carbono "nos llevan a pensar que nos aproximamos a niveles de contaminación peligrosos para la salud". En los últimos años, el incremento ha alcanzado los 0,2 grados Celsius por década.

Sistema Inmune.

El sistema inmune, surgió por evolución para proteger a los organismos multicelulares del ataque de agentes patógenos. Es un sistema muy adaptable de células, tejidos y moléculas solubles capaces de reconocer, atacar y eliminar de manera específica patógenos invasores extraños que dañan la salud de un individuo. Las células y las moléculas que produce actúan en conjunto formando una red.

El sistema inmunológico, nace al originarse el sistema hematopoyético entre la 3ra y 4ta semana de gestación.

Para proteger a un individuo con eficacia contra las enfermedades, el sistema inmune debe de satisfacer cuatro tareas principales:

1. Reconocimiento inmunitario. (detectar la presencia de una infección).
2. Contener la infección y de ser posible eliminarla (activa funciones efectoras inmunitarias: complemento, anticuerpos y capacidad destructiva de linfocitos y otros leucos).
3. La respuesta inmune debe estar controlada para no dañar al organismo (regulación auto-inmunitaria) su fracaso provoca alergias y enfermedades autoinmunes.
4. Proteger contra enfermedades recurrentes (memoria inmunológica) (37).

Autoinmunidad es la reacción de células o productos del sistema inmune con constituyentes de tejidos del propio cuerpo hacia una patología demostrable.

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

La palabra autoinmunidad describe una compleja red de respuestas inmunes contra ella misma, se pudiera decir que muchas de estas respuestas son benéficas al huésped, pero en ocasiones pudieran ser tan dañinas al punto de provocar o permitir el desarrollo de padecimientos como las enfermedades autoinmunes (38).

Puede producir una variedad de condiciones clínicas dependiendo del blanco de ataque con características comunes que incluye: la expansión de células T y B auto-reactivas, la producción de auto-anticuerpos y el daño tisular.

Los aspectos más frustrantes y desafiantes de la autoinmunidad es identificar los eventos que contribuyen a la iniciación de la respuesta. Mientras muchos factores intrínsecos incluyendo edad, sexo y diferencias genéticas contribuyen a la autoinmunidad, se piensa que factores extrínsecos tales como drogas, químicos, microbios y/o el medio ambiente pueden disparar la iniciación de una respuesta autoinmune (39, 3-6)

Las enfermedades autoinmunes forman un enigmático grupo de condiciones en las cuales el sistema inmune está ocupado en un ataque destructivo contra diversas estructuras propias (40). Este diverso grupo de condiciones son caracterizadas por una reactividad inmune anormal en asociación con respuestas de células T y B auto-reactivas (41).

Existen más de 80 diferentes enfermedades autoinmunes que afectan a millones de personas alrededor del mundo (1). Estas enfermedades se clasifican en dos importantes grupos.

Autoinmunidad Sistémica.

Son un grupo heterogéneo de enfermedades en donde la patología es evidente en un número de órganos y/o sistemas dentro del cuerpo (39). Las enfermedades autoinmunes sistémicas incluyen enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), escleroderma, artritis reumatoide (AR), dermatomiositis (DM), síndrome de Sjögren (SS), miopatías inflamatorias y síndromes traslapados como la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y enfermedades del tejido conectivo indiferenciadas. Las enfermedades individuales con frecuencia muestran significativa heterogeneidad en características clínicas, genéticas y auto-anticuerpos. En muchas enfermedades autoinmunes sistémicas la respuesta de auto-anticuerpos puede ser dirigida contra un número de auto-antígenos, y el perfil resultante de especificidad de auto-anticuerpos puede ser una enfermedad específica (7).

Autoinmunidad Órgano-específica.

Las enfermedades autoinmunes órgano-específicas afectan específicamente tejidos en donde los auto-antígenos blanco son encontrados. Entre los tejidos o células blanco se incluyen la tiroides (tiroiditis), las células β de los islotes de Langerhans (diabetes), células parietales gástricas (gastritis), hígado (hepatitis autoinmune) y células productoras de esteroides en ovario y glándula adrenal (enfermedad de Addison's) (8). Estos padecimientos órgano-específicos o sistémicos son la tercera causa de morbilidad y mortalidad después del cáncer y las enfermedades del corazón(2). La susceptibilidad a estas enfermedades es influenciada en gran parte por factores genéticos, en particular por genes relacionados al MHC, pero también puede ser influenciada por factores ambientales (9). Además de que han sido identificados un gran número de tóxicos capaces de inducir enfermedades auto-inmunes órgano-específicas.

A pesar de que existen numerosos estudios enfocados a la función inmune y a la regulación de la inmunidad, tanto en humanos como en modelos animales, los elementos clave en la patogénesis de la autoinmunidad aún no se conocen (40). Sin embargo el papel de los factores ambientales es muy claro cuando se considera la baja tasa de concordancia de enfermedades entre gemelos monocigóticos para las principales enfermedades autoinmunes.

Tóxicos inductores de autoinmunidad.

Se ha reportado un gran número de químicos y drogas que están asociados con características de autoinmunidad en población humana (39).

En la mayoría de los casos es extremadamente difícil establecer un puente directo entre la exposición y las manifestaciones de la enfermedad, debido a las limitaciones propias de los estudios epidemiológicos para establecer conclusiones causales. Además de que las personas están raramente expuestas a un solo agente durante un determinado periodo de tiempo, lo que puede provocar un significativo retardo entre la exposición y el inicio de la enfermedad y con frecuencia no es posible identificar todos los tóxicos a los que la población ha sido expuesta. Sin embargo una importante excepción a esta situación, es el consumo de medicamentos, dado que existe una población cautiva y los individuos afectados, pueden suprimir el uso del medicamento sospechoso para determinar si el consumo de esa droga es la causa de la enfermedad autoinmune (10, 11).

Drogas inductoras de autoinmunidad.

Los medicamentos son los químicos más frecuentemente asociados con el desarrollo de autoinmunidad en humanos.

Aun cuando las manifestaciones de autoinmunidad inducida por drogas pueden variar, son muy similares a las asociadas con lupus eritematoso sistémico (10,12). Las drogas pueden ser consideradas para exacerbar enfermedades pre-existentes o para iniciar la enfermedad en individuos clínicamente sanos. Existe una larga lista de drogas que inducen una enfermedad parecida al LES (12) y esta lista continua creciendo, recientemente biológicos como los antagonistas de TNF- α han sido identificados como inductores de formas más severas de autoinmunidad (10, 11). Medicamentos implicados como la procainamida y la hidralazina, son consideradas de alto riesgo. Los mecanismos por los cuales estas drogas inducen una respuesta autoinmune esencialmente idéntica, no han sido completamente elucidados.

Esteroides. Los glucocorticoides ejercen muchos efectos inmunosupresores cuantitativa y cualitativamente-complejos, los cuales pueden inducir inmunodeficiencia celular y consecuentemente, pueden incrementar la susceptibilidad del huésped a varias infecciones virales, bacterianas, y especialmente infecciones a hongos y parásitos. Existe una creciente evidencia de que un número de efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios de los glucocorticoides puede ser el resultado de la inhibición de NF κ B y de otros factores de transcripción. Los glucocorticoides afectan virtualmente, casi todos los tipos de células involucradas en las respuestas inmune e inflamatoria. El riesgo de infección se incrementa cuando la dosis y la duración de tratamiento permanecen bajos en pacientes expuestos a bajas dosis, incluso si la dosis acumulativa es alta. En consecuencia el uso de la dosis más baja posible de glucocorticoides en la noche, durante la fase de secreción de TNF, e incluso para el tiempo más corto posible, puede disminuir dramáticamente el riesgo de infecciones en pacientes con autoinmunidad (41).

Asbestos y Sílice inductores de autoinmunidad.

Sílice, un óxido de silicón, es el mineral más abundante de la corteza terrestre. La asociación de sílice con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide y vasculitis, surge de la exposición en actividades ocupacionales como la minería, la construcción y la producción de vidrio y cerámica (14). Diversos estudios indican que el sílice tiene un efecto adyuvante (15), mediado en parte por la activación de macrófagos alveolares después de inhalar las partículas de sílice (16, 17). MARCO, receptor scavenger de macrófagos alveolares y es el responsable de limpiar los cristales de sílice del organismo y la ausencia de MARCO conduce a exacerbaciones de respuestas inmunes innatas pulmonares en presencia de sílice (18). La inflamación que se genera, se encuentra asociada con la activación de vías de señalización, fosforilación y la activación y liberación del factor de transcripción nuclear (NF κ B), incrementada expresión de citocinas pro-inflamatorias especialmente IL-1 β , generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y muerte celular por apoptosis(16, 17).

El asbesto es otro mineral de silicato, compuesto de largos, delgados y fibrosos cristales. Varios estudios epidemiológicos han relacionado la exposición al asbesto con enfermedad autoinmune(15).

Los solventes se han relacionado con el desarrollo de lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide y esclerosis sistémica. La exposición a productos derivados del petróleo y aceites lubricantes aumentan el riesgo de desarrollar artritis reumatoide en un 30% (16).

Síndrome del aceite tóxico.

Esclerodermia inducida por xenobióticos, o pseudoescleroderma, ha sido asociada con exposiciones ocupacionales, especialmente con exposición ocupacional a solventes (19). Existen varios reportes de que en España a inicios de los años 80s se ingirió un aceite de cocina adulterado que provocó un brote de pseudoescleroderma (20). El agente causal fue identificado como aceite de colza, originalmente destinado a uso industrial pero refinado para quitar la anilidadesnaturalizaday luego comercializarse como aceite de cocina para consumo humano.

Autoinmunidad inducida por metales.

Mercurio (21), plata (22) y oro (23) tres metales que producen autoinmunidad en ratones, pero las consecuencias patológicas son diferentes. La exposición con plata y oro, provoca una respuesta menos severa que incluye la producción de anticuerpos antinucleares pero carece de depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y complemento (23, 24). Los aspectos más característicos de la autoinmunidad inducida por estos tres metales es una respuesta de autoanticuerpos limitada al MHC contra la fibrilarina, que es una proteína nucleolar componente de la caja C/D del complejo de ribonucleoproteínas nucleolares pequeñas (snoRNP) (25). Estos autoanticuerpos contra fibrilarina también se presentan en un grupo de pacientes con esclerodermia (26) y con LES (27).

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

Las características de autoinmunidad murina inducida por mercurio (mHglA) son, linfa-adenopatía, hipergama-globulinemia, autoinmunidad humoral y depósitos de complejos inmunes consistentes con autoinmunidad sistémica de LES (28).

En los humanos, la exposición a mercurio dispara la inducción a la autoinmunidad (29). Por otro lado, también existen reportes de efectos adversos en la salud como consecuencia del mercurio utilizado en amalgamas dentales (30).

Autoinmunidad órgano-específica.

Tiroiditis. La tiroiditis autoinmune, también conocida como tiroiditis de Hashimoto's, se caracteriza por tener auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de tiroides como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa que provocan inflamación y deterioro de la glándula tiroides (31). Se ha demostrado que la ingestión de yodo en exceso, es un factor que contribuye a la inducción y exacerbación de la tiroiditis autoinmune (32).

Tiroiditis autoinmune experimental (EAT).

Es inducida en ratones por inmunización con tiroglobulina y adyuvante, esta enfermedad se caracteriza por infiltración de células T y B y por macrófagos en la glándula tiroides y es influenciada por diferencias genóticas en el MHC. La ingestión de yodo en exceso acelera el desarrollo de lesiones en tiroides detectándose anticuerpos anti-tiroglobulina de clase IgG2a, IgG2b e IgM (34)

Enfermedad autoinmune del hígado.

Varios químicos y drogas han sido implicados en enfermedades autoinmunes del hígado como ácido tienílico, dihidralazina, y el halotano(anti-hipertensor, anestésico) en hepatitis autoinmune (33). La cirrosis biliar primaria (PBC), se caracteriza por anticuerpos anti-mitocondria (AMA) y se encuentra asociada a factores ambientales (35).

La inmunización de conejos con 6-bromohexanoatoconjugado con albumina sérica bobina incrementa los anticuerpos anti-mitocondriales pero no provoca patología en el hígado, a diferencia de los cerdos de guinea inmunizados en la misma forma que los conejos que presentan anticuerpos anti-mitocondria y colangitis autoinmune (36).

Radiación Ultravioleta.

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) del sol puede modular la expresión clínica e inmunológica y estar asociada con el desarrollo de determinadas enfermedades autoinmunes, especialmente en las mujeres.

La radiación ultravioleta (UV) se ha asociado con un aumento de la actividad del lupus eritematoso sistémico y de la dermatomiositis. Se ha demostrado que mujeres que viven en zonas con niveles más altos de exposición a los rayos UV, son susceptibles a desarrollar la enfermedad autoinmune conocida como dermatomiositis, que debilita los músculos, provoca erupciones distintivas en la piel y en ocasiones otros tejidos se ven afectados. Aun cuando no se ha demostrado una relación directa de causa y efecto entre la exposición a los rayos UV y esta enfermedad autoinmune, existen evidencias que confirman la asociación entre los niveles de radiación UV y la frecuencia de la dermatomiositis. Los pacientes desarrollan altos títulos de autoanticuerpos anti-Mi-2 que son marcadores del padecimiento (42).

Fotodermatosis.

Es un grupo de enfermedades que pueden estar producidas o agravadas por la energía lumínica (radiación electromagnética no ionizante), ya sea principalmente por luz visible y/o ultravioleta; y en menor proporción por luz infrarroja o por todo el espectro de la luz.

La luz ultravioleta se divide en tres tipos:

1. UVA con una longitud de onda de 320 a 400nm
2. UVB con una longitud de onda de 290 a 320 nm
3. UVC con una longitud de onda de 200 a 290.

La luz ultravioleta C no llega a la superficie terrestre ya que es filtrada por la atmosfera y tiene capacidad germicida. La exposición a la UVB puede desarrollar eritema a las 24 horas y respuesta de bronceado a las 72 horas después de la exposición. La UVA produce un eritema y bronceado inmediato a su exposición.

La piel constituye uno de los órganos con función inmunológica más importante, contiene moléculas llamadas cromóforos como los ácidos nucleicos, porfirinas melanina, queratinas y colágenos entre otros. Estas moléculas son excitadas por la luz y liberan fotoproductos responsables de cambios bioquímicos y daños

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

por estrés oxidativo como proliferación, mutagénesis, formación de radicales libres y oxidación de lípidos; que se traduce en eritema, edema, descamación etc.

La luz ultravioleta tiene numerosos efectos sobre la piel a nivel celular

- Altera la función de las células de Langerhans y células presentadoras de antígenos
- Altera la proporción de los diferentes subtipos de linfocitos
- Altera la producción de citocinas
- Disminuye la viabilidad de los monocitos

Puede modular la expresión clínica e inmunológica de las enfermedades autoinmunes en diferentes lugares del planeta. Varios tipos de fotodermatitis son encontrados en América Latina debido a la localización geográfica, ya que se presenta gran cantidad de radiación solar durante la mayor parte del año, además de que también está asociada a otros factores como los nutricionales, económicos, sociales y particularmente al tipo de raza, los cuales están directamente relacionados con este tipo de enfermedades (43).

Prurigo solar o actínico. (PA) es una enfermedad crónica que afecta la piel, mucosa labial y conjuntival. Representa una respuesta anormal de la piel a la luz solar, particularmente a la UVA y UVB, también la luz visible juega un papel importante (44, 45). El primer reporte fue hecho en 1952 por López González en Argentina. Las lesiones se presentan principalmente en zonas expuestas al sol, pero pueden extenderse a zonas no expuestas. Se observan principalmente en cara, cuello, orejas, dorso de manos, muñecas, debajo de la rodillas y en dorso de pies (46). Han sido identificados linfocitos T reactivos para el marcador CD45RO (células T de memoria) y para anticuerpos anti IL-2, la citocina IL-2 es producida por los linfocitos Th1 y estimula la producción de citocinas por los linfocitos T, la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B y activa células natural killer (NK) (46).

Agentes infecciosos inductores de autoinmunidad.

Es muy frecuente observar que una enfermedad autoinmune, sea precedida de alguna enfermedad infecciosa. Los agentes infecciosos pueden desencadenar una enfermedad autoinmune actuando de diversas maneras.

1. Actuando como superantígenos, pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B y macrófagos y liberar gran cantidad de citocinas que rescatarían a las células anergizadas autorreactivas.
2. Pueden causar la modificación de un autoantígeno creando un neoantígeno capaz de desencadenar una respuesta que actuaría sobre el autoantígeno.
3. Algunos virus pueden infectar a las células linfocitarias y destruir o alterar la función de determinadas poblaciones con capacidad reguladora de respuesta.
4. Los anticuerpos y/o los linfocitos T generados en una respuesta inmune contra componentes de un agente infeccioso, pueden reaccionar en forma cruzada con ciertos componentes del propio huésped al presentar algunos epítopes compartidos con el componente microbiano; a este mecanismo de reactividad cruzada se le da el nombre de mimetismo molecular. Este mimetismo como mecanismo de enfermedad autoinmune, fue descrito en pacientes con fiebre reumática que presentaban anticuerpos que reaccionaban con antígenos del estreptococo y con tejido cardíaco.

En el mimetismo molecular, los patógenos tienen elementos que son similares en la secuencia de aminoácidos o en la estructura de autoantígenos. La respuesta inmune, puede eventualmente girar hacia el auto péptido como un resultado de reactividad cruzada conduciendo a la activación de células T vírgenes auto reactivas específicas a la correspondiente molécula propia. El mimetismo molecular puede ser responsable de iniciar un fenómeno autoinmune en varias enfermedades incluyendo fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica (41).

Virus y bacterias son los agentes infecciosos que han sido más asociados con enfermedades autoinmunes.

- **Parvovirus B19**

Apoyando la hipótesis del mimetismo molecular en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, recientemente se ha identificado un péptido que comparte homología con la proteína de la capsida VP1 del parvovirus y con cito queratinas humanas. Este péptido también comparte similitud con el factor 1 de transcripción de globulina, que desempeña un papel esencial en megacariopoyesis y en eritropoyesis. La infección crónica de parvovirus B19, puede inducir anticuerpos antivirales que también reaccionan específicamente con colágeno tipo II, ssDNA y cardiolipina. Se ha descrito una correlación entre las características clínicas y la especificidad de autoantígenos. Las inmunoglobulinas de pacientes

con artritis reaccionan principalmente con colágeno II, mientras que las inmunoglobulinas de pacientes con rash en la piel reaccionan con keratina (41).

- **Estreptococo pyogenes.**

La infección con estreptococo puede conducir a fiebre reumática. Se ha demostrado que anticuerpos contra tejido cardíaco presenta reacción cruzada con estreptococo del grupo A, como consecuencia del mimetismo molecular. Se ha demostrado que componentes bacterianos pueden persistir en el huésped algunos años después de la infección, conduciendo a una activación inmune prolongada y causando daño. El auto-antígeno dominante en la fiebre reumática es la miosina cardíaca. Auto-anticuerpos antimiosina purificados de sueros de pacientes con fiebre reumática aguda han mostrado reactividad cruzada con la proteína M (el principal factor de virulencia del estreptococo del grupo A) (41).

Factores hormonales

Las hormonas sexuales femeninas intervienen de forma aun no clara para favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. De hecho las enfermedades autoinmunes son en general mucho más frecuentes en mujeres que en varones. La relación mujer varón va desde 4:1 para la diabetes tipo I y para la artritis reumatoide, hasta 50:1 para la tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune clásica. El LES es más frecuente en las mujeres (al igual que todas las enfermedades autoinmunes), debido a una afectación hormonal: los estrógenos (hormonas femeninas) son facilitadoras de la aparición de enfermedades autoinmunes. El estrógeno debe actuar sobre un terreno previamente afectado, ya sea genética o ambientalmente. El LES es más frecuente en la edad genital activa, entre la menarca y la menopausia, en que la diferencia de frecuencias entre mujeres y hombres es de 9:1. Los valores para lupus de hombres y mujeres se acercan en la infancia y después de la menopausia.

Los **estrógenos** facilitan la aparición de enfermedades autoinmunes porque son **estimuladores de linfocitos B**, que son los responsables de la producción de anticuerpos; la excesiva activación de los linfocitos B es la responsable del lupus eritematoso sistémico.

Aunque los hombres pueden desarrollar lupus, la enfermedad es mucho más frecuente en las mujeres en edad fértil. Se ha demostrado en modelos murinos que la adición de estrógeno o prolactina pueden conducir a un fenotipo autoinmune con un aumento en la maduración de linfocitos B auto-reactivos de alta afinidad que pueden eliminar a células B autorreactivas de baja afinidad. Prolactina también ha demostrado acelerar el desarrollo de la enfermedad en ratones expuestos a lupus. Mientras que las hormonas influyen en el desarrollo de lupus eritematoso sistémico en ratones, recientemente se ha demostrado que los cromosomas sexuales también influyen en la expresión del lupus eritematoso sistémico. En ratones hembra y macho gonadectomizados, que han sido genéticamente manipulados para expresar XX, XO (hembra), XY o XXY (macho), la presencia de dos cromosomas X aumenta la severidad de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico. Si bien es claro que las hormonas pueden influir en el desarrollo de autoinmunidad en modelos murinos, el uso de anticonceptivos orales no influye en el desarrollo de la enfermedad de lupus. Embarazo en general exacerba el padecimiento, pero esto no es debido a un aumento de estradiol o progesterona – de hecho, los niveles de estas hormonas son inferiores en el segundo y tercer trimestre para pacientes con lupus en comparación con las mujeres embarazadas saludables. Curiosamente, un número considerable de hombres sufren de SLE tiene niveles más altos de estradiol y menores niveles de testosterona en comparación con individuos sanos. Por último, el tratamiento de pacientes con dihydroepiandrosterone confiere algún beneficio clínico (47).

Factores Genéticos.

Las enfermedades autoinmunes pueden presentarse en familias, p.ej: familiares de pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen niveles elevados de auto-anticuerpos anti-tiroides y familiares de pacientes con anemia perniciosa, tienen niveles elevados de auto-anticuerpos anti-mucosa gástrica; en ambos grupos además, pueden presentarse niveles anormales de auto-anticuerpos, hacia los órganos no afectados directamente.

Pruebas de laboratorio en la detección de enfermedades autoinmunes.

- Patrones de anticuerpos antinucleares (ANA) detectados mediante inmunofluorescencia indirecta.

Los ANA son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplásmicos.

Pueden estar presentes tres tipos de ANA en circulación.

1. ANA presentes en todos los individuos a títulos bajos y forman parte del repertorio de los ANA naturales.

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

2. Se producen como resultado de procesos infecciosos. No se asocian con manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes y sus títulos descienden en cuanto se resuelve el proceso infeccioso que les dio origen.
3. ANA autoinmunes, reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y su origen es multifactorial. Su producción depende de carga genética, medio ambiente, cambios hormonales, etc.

La detección de ANA a través de IFI en líneas celulares se considera la prueba inicial de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes por su alta sensibilidad, pero debe complementarse con otras metodologías más específicas como: radioinmunoanálisis (RIA), ELISA, inmunoelectrotransferencia (EIT), o Western blot, etc. Para realizar un diagnóstico más certero de las enfermedades autoinmunes.

Características de los patrones que con mayor frecuencia se detectan por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 en sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes.

- El patrón homogéneo, se caracteriza por una tinción homogénea en el núcleo, cuya intensidad puede variar dependiendo de la concentración de los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes. La placa de cromatina de células en división puede estar teñida de manera compacta, delineada o difusa y los nucléolos pueden o no estar teñidos.
- El patrón anular o periférico se caracteriza por tinción alrededor del núcleo. La placa de cromatina se tiñe de forma delineada o compacta.

Los patrones de ANA que se observan con mayor frecuencia son los moteados, tanto fino como grueso.

- Patrón moteado fino, se caracteriza por tinción del núcleo con gránulos finos, los nucléolos por lo general no se tiñen así como tampoco se tiñe la placa de la cromatina en células en división.
- Patrón centromérico se caracteriza porque los núcleos se tiñen con puntos finos distribuidos de manera homogénea en el nucleoplasma de las células en interfase. La tinción de las células en división muestra un punteado fino localizado en la placa de la cromatina.
- Patrón nucleolar tiene como característica una tinción intensa de los nucléolos. La placa de la cromatina de las células en división, se tiñe de manera difusa debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos dirigidos contra los RNA nucleolares con el DNA de la cromatina.
- Patrón de lámina nuclear o laminar es en el que se observa tinción concentrada alrededor del núcleo y no se extiende hacia el citoplasma, A diferencia del patrón anular, la placa de la cromatina en las células en división es negativa.
- Patrón centriolar se identifica por la tinción intensa de los centriolos en células en división. Las estructuras teñidas se pueden identificar desde la fase G2, donde se pueden apreciar dos puntos muy juntos, y en metafase, donde se localizan en los polos de la célula. Cuando se tiñen los centriolos, los filamentos del huso y las células en interfase tienen un patrón moteado fino. Este patrón se define como NuMA-1. La tinción de los centriolos y del huso mitótico sin tinción del nucleoplasma en células en división se conoce como NuMA-2.

En relación con los patrones citoplásmicos identificados en células HEp-2, describiremos los más frecuentes.

- El patrón citoplásmico se define como tinción citoplásmica que cubre todo el citoplasma. El patrón mitocondrial se caracteriza por una tinción granular en hileras punteadas que rodean al núcleo y se extienden hacia el citoplasma sin cubrirlo por completo.
- Los componentes del citoesqueleto también pueden ser reconocidos (microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios) se observa un patrón citoplásmico que se conoce como patrón de filamentos intermedios o de músculo liso y se caracteriza por tinción en forma de hilos en el citoplasma.

Bibliografía.

1. Selgrade, M. K., Cooper, G. S., Germolec, D. R., Heindel, J.J. (1999). Linking environmental agents and autoimmune disease: an agenda for future research. *Environ. Health Perspect.* 107 (Suppl. 5), 811-813
2. Harel, M., Shoenfeld, Y. (2006). Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1069, 322-345
3. Shoenfeld, Y., Gilburd, B., Abu-Shakra, M., Amital, H., Barzilai, O., Berkun, Y., Blank, M., Zandman-Goddard, G., Katz, U., Krause, I., Langevitz, P., Levy, Y., Orbach, H., Pordeus, V., Ram, M., Sherer, Y.,

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

- Toubi, E., Tomer, Y. (2008). The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 10,3-7
4. Shoenfeld, Y., Gilburd, B., Stojanovich, L., Cutolo, M., Amital, H., Levy, Y., Abu-Shakra, M., Barzilai, O., Berkun, Y., Blank, M., de Carvalho, J. F., Doria, A., Gilburd, B., Katz, U., Krause, I., Langevitz, P., Orbach, H., Pordeus, V., Ram, M., Toubi, E., Sherer, Y. (2008). The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 10, 8-12
 5. Shoenfeld, Y., Blank, M., Abu-Shakra, M., Amital, H., Barzilai, O., Berkun, Y., Bizzaro, N., Gilburd, B., Zandman-Goddard, G., Katz, U., Krause, I., Langevitz, P., Mackat, I. R., Orbach, H., Ram, M., Sherer, Y., Toubi, E., Gershwin, M. E. (2008). The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 10, 13-19
 6. Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Iaccarino, L., Doria, A. (2005). Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity* 38, 465-472
 7. Tan EM, Chan EK, Sullivan KF, Rubin RL. Antinuclear antibodies (ANAs): diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:121-41
 8. Lam-Tse WK, Lernmark A, Drexhage HA. Animal models of endocrine/organ-specific autoimmune diseases: do they really help us to understand human autoimmunity? *Springer Semin Immunopathol.* 2002;24:297-321
 9. Badenhop K, Boehm BO. Genetic susceptibility and immunological synapse in type I diabetes and thyroid autoimmune disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:407-415
 10. Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2009
 11. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:99-105
 12. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology.* 2005;209:135-147
 13. K. Michael Pollard, Per Hultman and Dwight H. Kono. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(3):455-466
 14. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect.* 1999;107(Suppl 5):793-802
 15. Otsuki T, Maeda M, Murakami S, Hayasi H, Miura Y, Kusaka M, Nakano T, Fukuoka K, Kishimoto T, Hyodoh F, Ueki A, Nishimura Y. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Moll Immunol.* 2007;4:261-268
 16. Hamilton JA. Nondisposable material, chronic inflammation, and adjuvant action. *J Leukoc Biol.* 2003;73:702-712
 17. Hamilton RF Jr, Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:1246-1258
 18. Thakur SA, Beamer CA, Migliaccio CT, Holian A. Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Sci.* 2009;108:462-471
 19. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Toledano C, Fabre B, Fardet L, Cabane J. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol.* 2007;34:97-103
 20. Posada de la Paz M, Philen RM, Borda AI. Toxic oil syndrome: the perspective after 20 years. *Epidemiol Rev.* 2001;23:231-47
 21. Hultman P, Bell LJ, Enestrom S, Pollard KM. Murine susceptibility to mercury. I. Autoantibody profiles and systemic immune deposits in inbred, congenic, and intra-H-2 recombinant strains. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;65:98-109
 22. Hultman P, Johansson U, Turley SJ, Lindh U, Enestrom S, Pollard KM. Adverse immunological effects and autoimmunity induced by dental amalgam and alloy in mice. *Faseb J.* 1994;8:1183-1190
 23. Havarinasab S, Johansson U, Pollard KM, Hultman P. Gold causes genetically determined autoimmune and immunostimulatory responses in mice. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:179-188
 24. Johansson U, Hansson-Georgiadis H, Hultman P. Murine silver-induced autoimmunity: silver shares induction of antinucleolar antibodies with mercury, but causes less activation of the immune system. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113:432-443
 25. Baserga SJ, Yang XD, Steitz JA. An intact Box C sequence in the U3 snRNA is required for binding of fibrillarin, the protein common to the major family of nucleolar snRNPs. *Embo J.* 1991;10:2645-2651
 26. Yang JM, Hildebrandt B, Luderschmidt C, Pollard KM. Human scleroderma sera contain autoantibodies to protein components specific to the U3 small nucleolar RNP complex. *Arthritis Rheum.* 2003;48:210-217
 27. Van Eenennaam H, Vogelzangs JH, Bisschops L, TeBoome LC, Seelig HP, Renz M, De Rooij DJ, Brouwer R, Pluk H, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ, Van Den Hoogen FH. Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexes and their clinical associations. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:532-540

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

28. Lynes Ma, Fontenot AP, Lawrence DA, Rosenspire AJ, Pollard KM. Gene expression influences on metal immunomodulation. *ToxicolApplPharmacol.* 2005
29. Silva IA, Nyland JF, Gorman A, Perisse A, Ventura AM, Santos EC, Souza JM, Burek CL, Rose NR, Silbergeld EK. Mercury exposure, malaria, and serum antinuclear/antinucleolar antibodies in Amazon populations in Brazil: a cross sectional study. *Environ Health.* 2004;3:11
30. Bates MN, Fawcett J, Garret N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004;33:894-902
31. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmune Rev.* 2008;7:530-537
32. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32:231-239
33. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32:181-197
34. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *ClinImmunolImmunopathol.* 1996;81:287-292
35. Rieger R, Gershwin ME. The X and why of xenobiotics in primary biliary cirrosis. *J Autoimmun.* 2007;28:76-84
36. LEUNG ps, Park O, Tsuneyama K, Kurth MJ, Lam KS, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J Immunol.* 2007;179:2651-2657
37. Kenneth Murphy, Paul Travers, Mark Walport. *Conceptos Básicos en Inmunología.* Capítulo 1. En: Mc Graw-Hill. Interamericana Editores. *Inmunobiología de Janeway.* 7ma Edición. P. 1-38
38. Arpad ZsigmondBarabas, Chad Douglas Cole, Richard Milton Graeff, Rene Lafreniere, Donald Mackay Weir. The role of autoimmunologists in investigating and treating autoimmune disorders. *Autoimmune Rev.* 2011;10:166-170
39. K. Michael Pollard, Per Hultman and Dwight H. Kono. *Toxicology of Autoimmune Diseases.* *Chem Res Toxicol.* 2010;23(3):455-466
40. Anders A. Tveita. The danger model in deciphering autoimmunity. *Rheumatology* 2010;49:632-639
41. Paolo Sfriso, Anna Ghiarardello, ConstantinoBotsios, Michele Tonon, Margherita Zen, Nicola Bassi, Franco Bassetto and Andrea Doria. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *JLeukoc. Biol.* 2010;87:385-395
42. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis CV, Medsger TA, Reveille JD, Arnett FC, Targoff IN, Miller FW. "Ultraviolet Radiation Intensity Predicts the Relative Distribution of Dermatomyositis and Anti-Mi-2 Autoantibodies in Women." *Arthritis&Rheumatism.* August, 2009.
43. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, et al. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *DermatolTher.* 2003;16(1):40-44
44. Esperanza Avalos Díaz, Rosa Ma Ramírez Santoyo, Elisa Vega Memije, Ma Teresa Hojyo, Luciano Domínguez Soto, Eréndira López Robles y Rafael Herrera Esparza. ¿Es la luz ultravioleta el factor que desencadena la proliferación linfocitaria en la piel de los pacientes con Prúrigo Actínico? II Comunicación preliminar. *Dermatología RevMex.* 1993;37(Supl 1):308-311
45. Rafael Herrera Esparza, Elisa Vega Memije, Ma Teresa Hojyo, Luciano Domínguez Soto, Rosa María Herrera Diosdado, Eréndira López Robles, Ricardo Villalobos Hurtado y Esperanza Avalos Díaz. En búsqueda de autoanticuerpos en pacientes con Prúrigo Actínico. III Comunicación preliminar. *Dermatología RevMex.* 1993;37(Supl 1):312-313
46. Ana maria Salazar Mesa. Prúrigo actínico en la niñez. *DermatolPediatr Lat.* 2005;3(3):193-200
47. José C. Crispin, Stamatis-Nick C. Liossis, KatalinKis-Toth. Linda A. Lieberman, Vasilejos C. Kytтары. Yuang-TaungJuang and George C. Tsokos. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med.* 2010;16(2): 47-57.