

## Anticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Especial mención al lupus eritematoso sistémico

Carmen Gelpí Sabater

Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

Las autoanticuerpos son la expresión de la respuesta humoral contra “lo propio” que caracteriza las enfermedades autoinmunitarias y en determinados casos son diagnósticos de enfermedad. En el lupus, una de las afecciones en que más estudios se han llevado a cabo sobre las características moleculares de los antígenos que reconocen los anticuerpos, se ha demostrado que con frecuencia éstos van dirigidos a estructuras macromoleculares como el nucleosoma o el spliceosoma. Estos antígenos se encuentran en forma de complejos de proteína-ADN o proteína-ARN como los reconocidos por los autoanticuerpos antinucleosomas y anti-RNP (U1, Sm, Ro, La) respectivamente. Son los nuevos conocimientos sobre la inmunidad innata lo que ha aportado luz al papel que pueden tener estos autoanticuerpos en la patología. Los complejos antígeno-anticuerpo, que se forman como consecuencia de la aparición en sangre de antígenos provenientes de un aumento de la muerte celular por apoptosis, se unirán al receptor Fc $\gamma$ II de células dendríticas o al receptor de antígeno de células B específicas. A través de la unión al receptor, el complejo será interiorizado y se unirá en las membranas endosómicas a receptores TLR (*Toll like receptor*) pertenecientes al sistema inmunitario innato. Se han descrito hasta 13 TLR distintos, localizados en la membrana celular o en las vesículas endosómicas, presentando todos ellos gran especificidad por sus ligandos respectivos. De ellos, el TLR-7 reconoce específicamente ARN de cadena simple y el TLR-9 es específico para ADN. Ambos se localizan en las membranas endosómicas. La unión de los complejos antígeno-anticuerpo con estos receptores activa una cascada de cinasas que lleva a la producción de interferón alfa, molécula del sistema inmunitario innato y adaptativo crucial en el estudio del papel de los autoanticuerpos en el lupus. El interferón alfa es responsable de la disregulación del sistema inmunitario y de la aparición de signos patológicos en el lupus. Entre otros, tiene un efecto importante en la presentación eficaz del antígeno a células

T autorreactivas quiescentes y en la prolongación de la supervivencia de células dendríticas y células B. Por otra parte, el incremento de antígenos propios liberados por un incremento en la apoptosis amplifica la producción de autoanticuerpos y su efecto en la mayor producción de interferón alfa.

**Palabras clave:** Autoanticuerpos. Autoinmunidad. Sistema inmunitario innato. IFN $\alpha$ .

### Antibodies in Systemic Autoimmune Diseases. Special Mention to Systemic Lupus Erythematosus

Autoantibodies are the expression of humoral response to self-antigens and they may be diagnostic of autoimmune diseases. Studies in systemic lupus erythematosus (SLE) have shown that autoantibodies react with macromolecular structures such as the nucleosome or the spliceosome. These self-antigens are complexes of protein-DNA or protein-RNA like those recognized by anti-dsDNA or anti-RNPs (U1, Sm, Ro, La) antibodies respectively. Recent knowledge on innate immunity has shed more light on the pathological role of these autoantibodies. The antigen-antibody complexes formed as the result of an increase of self-antigens in the blood as a consequence of an increase in apoptosis, attach to dendritic Fc $\gamma$ II or B cell receptors. Through the attachment to the receptor, the macrocomplex is internalized within the cell and recognized in the endosomal membranes by receptors of the innate immune system named TLR (Toll-like receptor). There are at least 13 TLRs localized either in the cellular or the endosomal membranes. Of the latter group, TLR-7 is specific for ssRNA, and TLR-9 is specific for CpG DNA. The reaction of the immunocomplexes with the receptor triggers a kinase cascade that leads to IFN $\alpha$  production. The IFN $\alpha$  is a molecule of the innate and adaptative immune system responsible for the immune deregulation and pathological signs in the SLE. It plays an important role in antigen presentation to the autoreactive quiescent autoreactive T cells and in increasing the life span of dendritic and B cells. In addition, the increase in self-antigens released by greater

Correspondencia: Dra. C. Gelpí.  
Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.  
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mgelpi@santpau.es

apoptosis enhances the production of autoantibodies and their effect on the increase of IFN $\alpha$  production.

**Key words:** Autoantibodies. Autoimmunity. Innate immune system. IFN $\alpha$ .

Las enfermedades autoinmunitarias se pueden definir como la consecuencia de la supresión de la tolerancia del sistema inmunitario a antígenos propios que conlleva un estado de enfermedad causada por la reacción inmunitaria de autoagresión, que incluye la producción de autoanticuerpos, inflamación y muerte celular por apoptosis entre otros mecanismos de disregulación. Los autoanticuerpos son la expresión de la respuesta inmunitaria humoral a estructuras del propio organismo. En enfermedades autoinmunitarias sistémicas, se ha descrito un amplio número de autoanticuerpos reactivos con diferentes antígenos del núcleo, nucleolo o citoplasma, frecuentemente constituidos por macromoléculas de proteína-ácido nucleico y denominados anticuerpos antinucleares (ANA). Algunos son diagnósticos de una determinada enfermedad.

En la década de los años ochenta se demostró que estructuras macromoleculares como el nucleosoma y el spliceosoma (ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño [snRNP]), unidas al RNP heterogéneo nuclear, eran la diana preferente de los autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>1</sup>, y el nucleolo era la diana preferente en la esclerosis sistémica progresiva o esclerodermia, y también en cuadros mixtos como el descrito por nosotros en artritis reumatoide (AR) y LES<sup>2</sup>, entre otros. En los años ochenta y los noventa, se identificaron algunos de estos antígenos y se introdujeron nuevas técnicas para identificarlos, dada su importancia en el diagnóstico (la presencia de Ac anti-dsDNA o *double stranded DNA* –por ADN de doble cadena– y durante unos años de anti-Sm, se encontraban entre los parámetros definitorios de LES). Entre las técnicas que más ayudaron a definir y determinar estos antígenos se encuentran la inmunoprecipitación y análisis de las proteínas y de los ácidos nucleicos que forman parte de la estructura macromolecular reconocida por los anticuerpos<sup>3</sup>. Otras técnicas desarrolladas para el análisis de este parámetro, a menudo diagnóstico son: enzimo-inmunoanálisis con extractos purificados o proteínas recombinantes, contrainmuno-electroforesis, *immunoblotting* y –la primera de ellas e indiscutiblemente la que mayor trascendencia tiene– la inmunofluorescencia indirecta. En el futuro las técnicas que más rápidamente y más información aportarán serán sin duda los estudios por *microarrays*.

Algunos de los autoantígenos reconocidos por los anticuerpos llamados de forma amplia ANA desempeñan funciones que son biológicamente esenciales para las

células eucariotas, como los llamados RNPsn U1, U2, U4, U5 y U6, que forman parte del antígeno Sm y están involucrados en el proceso de rotura y empalme del ARN mensajero nuclear, formando parte del spliceosoma<sup>1</sup>. También forma parte del spliceosoma el RNPhn o premensajero (ribonucleoproteína heterogénea nuclear), que también es diana de la respuesta de autoanticuerpos en el LES y en la AR<sup>4</sup>. Otros ANA que se encuentran en enfermedades autoinmunitarias sistémicas son, entre otros, el Scl70, un producto de degradación de la topoisomerasa I que interviene en procesos de reparación del ADN, al igual que el Ku<sup>5,6</sup>. Anticuerpos contra Scl-70 son diagnósticos de esclerodermia. Anticuerpos anti-Ku en la población japonesa se encuentran asociados a polimiositis, pero en la americana y la europea se asocian al LES. La enzima nucleolar ARN polimerasa I transcribe el ARN ribosómico<sup>7</sup>. Las sintetetas del ARN de transferencia intervienen en la aminoacilación de los ARN de transferencia correspondientes y, por lo tanto, participan en la síntesis de proteínas, y son de ayuda en el diagnóstico de pacientes con polimiositis o síndrome antisintetasas<sup>8,9</sup>. El antígeno opal supresor tRNA o tRNA(Ser)Sec/SLA/LP que participa en la síntesis de selenoproteínas es marcador de un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunes de tipo 1<sup>10</sup>. El antígeno PCNA es una proteína auxiliar de la ADN polimerasa delta, que interviene en la replicación del ADN, y anticuerpos contra ella, aunque poco frecuentes, se encuentran en el LES<sup>11</sup>. La proteína La, diana de autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren y en el LES, parece ser un factor esencial para concluir la transcripción<sup>12</sup>. Así pues, los autoanticuerpos de este tipo de enfermedades autoinmunitarias parecen reconocer epítomos muy conservados en el curso de la evolución y relacionados con la función de la molécula contra la que van dirigidos.

En la tabla 1 se muestran algunas de las especificidades antigénicas, sus características moleculares y su asociación a ácidos nucleicos<sup>13-22</sup>. En esta tabla se quiere llamar la atención sobre el hecho diferencial de estos antígenos como parte de macromoléculas de proteínas y ácidos nucleicos. Los anticuerpos son de la clase IgG y van dirigidos contra epítomos altamente conservados en la escala filogenética animal.

Tomando en consideración la enfermedad sistémica por excelencia, que es el LES, los anticuerpos de mayor ayuda en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad en nuestra experiencia son los que se recogen en la tabla 2. La cuestión que se planteó a continuación fue cuál podía ser el papel que tenían estos autoanticuerpos en la patogenia de la enfermedad y, dada la naturaleza de los antígenos, cuál podría ser el papel directo de estos autoanticuerpos si entraban en contacto con el antígeno. Se debe mencionar aquí los trabajos realizados por el Dr. Alarcón-Segovia para demostrar la interiorización de los anticuerpos dentro del núcleo celular y las diferentes

**TABLA 1. Especificidades autoantigénicas en enfermedades autoinmunitarias sistémicas**

Autoantígenos	Características moleculares	Ácidos nucleicos asociados	Referencias
ADN nativo	ADN de doble cadena	ADN	13
ADN desnaturalizado	ADN de cadena simple	ADN	14
Nucleosoma	ADN de doble cadena, H2A, H2B, H3, H4	ADN	15, 16
Histonas	H1, H2A, H2B, H3, H4	Ninguno	17
Histona H1(o)	H1(o)	ADN	18
PCNA/ciclina	Proteína 36 kD	ADN	11
HB	Proteína de 10 kD imp. ciclo celular	ADN	19
Sclero-70 (topoisomerasa-i)	Proteínas de 105, 95, 70 kD	ADN	5
Ku	Proteínas de 70 y 80 kD	ADN	6
Sm	Proteínas de 28 kD (B), 29 kD (B'), 15 kD (D), 13 kD (C)	U1, U2, U4, U5, U6	1, 3
U1RNP	Proteínas de 70 kD, 33 kD (A), 22 kD (C)	U1 (ARN) 100%	1, 3
U2RNP	Proteínas 30 kD (A'), 27 kD (B'')	U2 (ARN)	20
RNP heterogéneo	Proteínas de 44 kD y 32 kD	hRNA nuclear	4
SSA/Ro	Proteínas 60 kD, 52 kD	Y1-Y5/mY1-mY2	1, 3
SSB/La	Fosfoproteína 48 kD	Transcritos ARN polimer. III	1, 3, 12
RNP ribosomal	Fosfoproteínas de 38, 16, 15, P8, P1, P2	5S y 5,8S ARN 5	1, 3, 7
P105-P42	105, 95, 42 kD		2
JO-1 y otras sintetetasas	Histidil ARNt sintetasa y otras	ARNt	8, 9
tRNPSer(Sec)/SLA/LP	Proteína de 48, 8 kD	Opal supresor ARNt	10
SRP	6 polipéptidos	7SL-ARN	21
ARN polimerasa I	13 proteínas de 210-215 kD	Ninguno	7
Fibrilarina	Proteína de 34 kD	U3 8%	1, 3
NOR90	Proteína de 94-97 kD	ADN	22

**TABLA 2. Frecuencias de los autoanticuerpos más comunes en el LES primario**

Anti-ADN de doble cadena (30-90%) asociados a nefropatía
Anti-histonas (60%)
Antinucleosomas (60%) altamente asociados a nefropatía
Anti-Sm (30%) BB' y D
Anti-U1 RNP (30-40%) asociado a cuadros mixtos
Antirribosómicos (5-10%) asociado a cuadros neurológicos
Anti-Ku (5%)
Anti-C1q (15%) Asociados a hipocomplementemia y nefropatía

pero poco plausibles hipótesis sobre el papel directo de los anticuerpos por su interferencia con las funciones biológicas de los antígenos contra los que iban dirigidos. El tiempo ha demostrado que las controvertidas

imágenes de la interiorización de los anticuerpos son reales, pero sólo a la luz de los conocimientos actuales se ha conocido la verdadera interpretación de este hecho. Alarcón-Segovia se adelantó a su tiempo.

En algunas enfermedades autoinmunitarias, la inyección de los anticuerpos en un modelo animal susceptible o no a la enfermedad podía reproducir el cuadro patológico de la enfermedad humana. Tal sería el ejemplo de la inyección de anticuerpos antidesmogleína 3 en ratones inmunodeficientes SCID, en los que se reproducirían las lesiones ampollas del pénfigo humano. En general no se demuestra un papel patogénico directo de estos anticuerpos en el LES. Sólo unos pocos ejemplos lo muestran: uno es la lesión cutánea causada por anticuerpos de la clase IgG, anti-Ro/LA pasados por vía placentaria de la madre al feto<sup>23</sup>. El recién nacido mostraba lesiones en piel similares a las de la madre, que desaparecieron al catabolizarse la IgG materna. Otro ejemplo lo constituyen los anticuerpos an-

tirribosómicos, capaces de reacción cruzada con antígenos neuronales y causar un cuadro neurológico asociado al LES.

Durante años se ha buscado un significado a estos anticuerpos y ha sido durante el presente siglo en que los conocimientos sobre la inmunidad innata han tomado relevancia y se han abierto nuevos horizontes en el estudio y la comprensión sobre el papel en la patogenia de los mismos.

Los interferones (IFN) de tipo I, importantes tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, han recibido particular atención en el estudio de la patogenia de esta enfermedad por su papel en el desarrollo de las respuestas autoinmunitarias. Diversas experiencias evidencian su papel en el LES<sup>24</sup>. En humanos con lupus activo, el IFN $\alpha$  está incrementado en suero y en los tejidos afectados.

Los IFN de tipo I (IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ ) son elementos cruciales en el estudio del papel de los autoanticuerpos, que también intervienen en su producción.

Los IFN de tipo I constituyen una amplia familia de citocinas, de las cuales IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  son las más importantes en inmunología. El conocimiento de la biología de estas citocinas, su función en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, el conocimiento de las células que las producen, sus mecanismos de producción y las señales que inducen a través de su receptor específico son lo que ha desvelado su importancia en las enfermedades autoinmunitarias<sup>25</sup>.

Las principales productoras de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  son las células dendríticas plasmocitoides. En sangre periférica estas células presentan el fenotipo CD4+CD123+HLA-DR+CD68+CD45RA+CD11c-. La razón para la producción extraordinaria de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  por estas células podría ser una elevada expresión constitutiva de un regulador de la expresión de IFN de tipo I, que es el factor 7 de regulación de IFN (IRF-7), comparado con otros tipos de células dendríticas. El IFN $\alpha$  y el IFN $\beta$  también pueden ser producidos por otras células mieloides convencionales al ser infectadas con ciertos virus de ARN con tropismo a ellas.

El estímulo para la producción de IFN de tipo I puede ser exógeno o endógeno, y en ambos casos puede depender de receptores de la inmunidad innata llamados TLR o independiente de estos receptores.

El conocimiento de estos TLR y de cómo se producen los IFN de tipo I viene de la profundización en este siglo sobre los receptores de la inmunidad innata<sup>25</sup>. En resumen, la producción elevada de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  se inicia en respuesta a patógenos reconocidos por el sistema inmunitario innato. Este reconocimiento está mediado por la estimulación de los receptores endosómicos TLR (13 hasta la fecha) presentes en estas células en mamíferos.

Parece claro que estos receptores están especializados en el reconocimiento de un número limitado de moléculas distintas. Por ejemplo:

- dsRNA es ligando de TLR3.
- ssRNA es ligando de TLR7 o TLR8 (diferencias entre ratón o humano).
- LPS es ligando de TLR4.
- CpG ADN procariótico no metilado es ligando de TLR9.

De estos receptores, los TLR-1, 2, 4, 5, 6 y (probablemente) 11 se encuentran en membrana y reconocen proteínas o lípidos de bacterias, hongos o protozoos. TLR-3, TLR-4, TLR-7 y TLR-9 pueden activar la expresión de genes de IFN tipo I.

Los TLR-3, 7, 8 y 9 se encuentran en las membranas endosómicas y detectan ácidos nucleicos bacterianos y virales. En individuos con LES, esta producción de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  se incrementa después de la estimulación de los receptores endosómicos presentes en estas células, TLR-7 y TLR-9 con ssRNA, CpG ADN hipometilado (bacteriano) o ciertos otros tipos de inmunocomplejos autoantígenos/autoanticuerpos<sup>26</sup>.

Los TLR que presentan reactividad cruzada con moléculas propias son los TLR-3, 7, 8 y 9 y reconocen ácidos nucleicos (aunque puede haber otros TLR que reconozcan también ligandos propios, nos vamos a ceñir a éstos, de los que hay evidencia demostrada).

Estos TLR se encuentran en las vesículas endosómicas, donde los ácidos nucleicos microbiales se concentran por fagocitosis, pero no los de mamíferos. Otro mecanismo de seguridad del organismo consiste en que estos receptores sólo reconocen ADN metilado y motivos ARN y que los ácidos nucleicos son fácil y rápidamente degradados por la cantidad de nucleasas que existen. De todas formas, estas barreras no son infalibles, como veremos, ya que puede darse la estimulación de células T y B autorreactivas por dos vías.

El primer mecanismo identificado de rotura de la tolerancia es a través del receptor Fc $\gamma$ RIIa (Fc $\gamma$ RIII en el ratón), que media la captación por células dendríticas plasmocitoides de material apoptótico/necrótico en forma de complejo con autoanticuerpos IgG del suero de individuos con lupus, dando lugar a la secreción de grandes cantidades de IFN $\alpha$ <sup>27</sup>. La disminución de esta actividad con RNasas demuestra que en estos inmunocomplejos ligados hay ARN, concretamente snRNPs, conocidos como importantes autoantígenos en el lupus. Recientemente<sup>28</sup> se ha demostrado que los snRNAs ricos en U, particularmente U1 unido al antígeno Sm y otros snRNPs, unen TLR-7/8 cuando llegan a las vesículas endosómicas vía autoanticuerpos o liposomas. Un mecanismo semejante se produce con el reconocimiento de complejos que contienen ADN o cromatina por células dendríticas murinas a través del receptor Fc $\gamma$ RIII y TLR-9. Del mismo modo, inmunocomplejos con ADN de pacientes con lupus inducen la producción de IFN $\alpha$  por células dendríticas plasmocitoides a través de Fc $\gamma$ RIIa y TLR-9.

Los ácidos nucleicos contenidos en partículas RNP o nucleosomas están fuertemente protegidos contra nucleasas, y la protección es mayor si están incluidos en inmunocomplejos. Además, se requieren motivos hipometilados de ácidos nucleicos para unir TLR. Sin embargo, se demuestra que muy pocos fragmentos de CpG en ADN de mamíferos son suficientes para ligar a los TLR. Estos fragmentos se liberan preferentemente en mecanismos de apoptosis y parece que están enriquecidos en inmunocomplejos aislados de sueros de pacientes con lupus.

La segunda vía que puede llevar a una interrupción en la barrera de protección puede deberse a la captación de cromatina, snRNPs o inmunocomplejos relacionados por células B que expresen el receptor de células B (BCR) específico para antígenos de este tipo de macromoléculas ADN/histonas, U1snRNP/Sm o el Fc del autoanticuerpo (BCR con especificidad para FR). Estos complejos son transportados a los compartimentos endosómicos donde el ADN interacciona con TLR-9 y el ARN interacciona con TLR-7/8.

El compromiso simultáneo de BCR y TLR da lugar a una eficiente activación y proliferación de células B.

También se han identificado estímulos endógenos capaces de inducir IFN de tipo I por mecanismos independientes de TLR y que pueden participar en la patogenia de la autoinmunidad sistémica.

La inducción de IFN tipo I por captación de ácidos nucleicos de mamíferos, derivados de apoptosis puede amplificar la respuesta inmunitaria no sólo contra patógenos externos, sino también contra antígenos propios en individuos predisuestos.

Las señales mediadas por TLR inician la transcripción de centenares o millares de genes. Estas señales se producen con la implicación de moléculas adaptadoras y la activación ulterior de cinasas primarias y secundarias, la vía del factor de necrosis kappa B (NF- $\kappa$ B) y la vía de IRF-3. Entre los genes que se transcriben en función de estas vías iniciadas a través de TLR, se incluyen citocinas inflamatorias como el TNF $\alpha$  e IFN de tipo I. A su vez, estas citocinas también modulan la expresión de otros genes.

El IFN de tipo I se ha convertido en una diana potencial para ensayar nuevas estrategias terapéuticas. La señalización a través de sus receptores lleva a la modulación de la expresión de ciertos genes que causan un efecto importante en la activación de células dendríticas, el aumento de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y moléculas coestimuladoras como CD40, CD80 y CD86, dando lugar a una eficaz presentación de antígenos a células T autorreactivas quiescentes, e incrementa la supervivencia de células dendríticas, que pueden contribuir a la enfermedad al devenir resistentes a la apoptosis.

Linfocitos de sangre periférica y riñones expresan lo que se ha venido a llamar la "firma interferogénica", que

significa que los genes regulados por IFN están regulados al alza.

IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  también tienen efectos directos en las células T y B relevantes en la patogenia del LES, como activación incrementada de células T, supervivencia de estas células, desviación hacia Th1, activación de células B, *switch* de subclases de inmunoglobulinas, e inhibición de la linfopoyesis de T y B, lo que limita la dilución de los clones expandidos de células específicas del antígeno.

Las células dendríticas generadas en presencia de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  en el suero de pacientes con lupus dan lugar a la maduración de células T CD8<sup>+</sup> efectoras que matarán a sus células diana y generarán nucleosomas y otros autoantígenos propios del lupus.

Además, las células dendríticas activadas con IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  producirán algunas citocinas, preferentemente BAFF (BLyS) y APRIL, ambas promotoras de la supervivencia y diferenciación de células B y *switch* de inmunoglobulinas, características todas ellas asociadas al lupus.

La elevada concentración de BAFF en el suero de estos pacientes se correlaciona con los títulos de autoanticuerpos<sup>29</sup>.

Recientemente y tomando todos estos nuevos conocimientos en consideración, Theofilopoulos postuló el paradigma de la autoinmunidad asociada a la enfermedad, en dos fases:

- La fase inicial, independiente de TLR y mediada por la captación de detritos de la apoptosis celular asociada a ácidos nucleicos, por células dendríticas.

- La fase siguiente, de ampliación, dependiente de los TLR, está mediada por la interacción con los ligandos de TLR derivados de antígenos propios (principalmente ácidos nucleicos) formando complejos con autoanticuerpos.

Ambas fases dependen de la producción de IFN de tipo I. En resumen, la fase inicial estará mediada por moléculas asociadas a ácidos nucleicos, y producidas en una apoptosis temprana y que serán captadas por células dendríticas especializadas y darán lugar a la presentación de antígeno y a producción de IFN de tipo I independiente de TLR de IFN de tipo I. Después, como consecuencia de este IFN inducido por células dendríticas activadas, se producirá la estimulación de células T y B autorreactivas quiescentes.

IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  también pueden inducir -directa o indirectamente a través de factores de células dendríticas trópicos para células B- proliferación, maduración y supervivencia de células B autorreactivas, incluidas las estimuladas por el compromiso entre BCR y TLR.

Una vez se han producido los autoanticuerpos y se han formado los inmunocomplejos con macromoléculas que contienen ácidos nucleicos derivadas de la apoptosis tardía o de procesos de necrosis celular, se inicia la fase

de amplificación dependiente de TLR, la cual conlleva la captación de los complejos mediada por FcγR por las células dendríticas plasmacitoides y convencionales, incrementando la producción de IFNα e IFNβ y la estimulación de células B.

Estos efectos combinados llevan a la perpetuación del proceso autoinmunitario e incremento de la patogenicidad.

Los IFN de tipo II también pueden ser inducidos vía IFN de tipo I, particularmente en la fase tardía de amplificación, y contribuir a la progresión de la enfermedad. Debe tenerse en consideración que, además de atribuir a los TLR su participación en la patogenia sistémica, también pueden participar en la patogenia los TLR expresados en tejidos, como por ejemplo el riñón.

Los avances sobre la inmunidad innata nos han permitido postular el efecto patogénico que los autoanticuerpos pueden tener en el LES, si bien no de forma directa como se pretendía en el siglo pasado; sin embargo, son múltiples los mecanismos que actúan en la disregulación inmunológica de esta enfermedad. Este mecanismo explicado como dependiente de TLR no podría dar por sí solo el estímulo primario para la inducción de IFN de tipo I, que parte de la preexistencia de autoanticuerpos específicos. Finalmente, para que se produzca la proliferación de estas células y la diferenciación y el *switch* de inmunoglobulinas a las subclases patogénicas, se necesita también la activación de células Th. Aunque las células B pueden actuar como presentadoras de antígenos, para que se produzca una eficaz activación de las células T autorreactivas se precisará probablemente la mediación de IFN de tipo I producido por células dendríticas convencionales.

## Bibliografía

- Lerner MR, Steitz JA. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76:5495-9.
- Labrador M, Alguero A, Díaz C, Geli C, Perez E, Garcia-Valero J, et al. Antibodies against a novel nucleolar and cytoplasmic antigen (p105-p42) present in the sera of patients with a subset of rheumatoid arthritis (RA) with signs of scleroderma. *Clin Exp Immunol*. 1998;114:301-10.
- Forman MS, Nakamura M, Mimori T, Gelpi C, Hardin JA. Detection of antibodies to small nuclear ribonucleoproteins and small cytoplasmic ribonucleoproteins using unlabeled cell extracts. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1356-61.
- Gelpi C, Rodriguez-Sanchez JL, Hardin JA. Purification of hnRNP from HeLa cells with a monoclonal antibody and its application in ELISA: detection of autoantibodies. *Clin Exp Immunol*. 1988;71:281-8.
- Juarez C, Vila JL, Gelpi C, Agusti M, Amengual MJ, Martinez MA, et al. Characterization of the antigen reactive with anti-Scl-70 antibodies and its application in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum*. 1988;31:108-15.
- Mimori T, Ohosone Y, Hama N, Suwa A, Akizuki M, Homma M, et al. Isolation and characterization of cDNA encoding the 80-kDa subunit protein of the human autoantigen Ku (p70/p80) recognized by autoantibodies from patients with scleroderma-polymyositis overlap syndrome. *Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:1777-81.
- Harvey G, Black C, Maddison P, McHugh N. Characterization of anti-nucleolar antibody reactivity in patients with systemic sclerosis and their relatives. *J Rheumatol*. 1997;24:477-84.
- Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R78.
- Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez JL. Coexistence of two antisynthetases in a patient with the antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39:692-7.
- Gelpi C, Sontheimer EJ, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies against a serine tRNA-protein complex implicated in cotranslational selenocysteine insertion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:9739-43.
- Roos G, Jiang Y, Landberg G, Nielsen NH, Zhang P, Lee MY. Determination of the epitope of an inhibitory antibody to proliferating cell nuclear antigen. *Exp Cell Res*. 1996;226:208.
- Wolin SL, Steitz JA. The Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins: identification of the antigenic protein and its binding site on the Ro RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:1996-2000.
- Robitaille P, Tan EM. Relationship between deoxyribonucleoprotein and deoxyribonucleic acid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1973;52:316-3.
- Karsh J, Halbert SP, Anken M, Klima E, Steinberg AD. Anti-DNA, anti-deoxyribonucleoprotein and rheumatoid factor measured by ELISA in patients with systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1982;68:60-9.
- Chabre H, Amoura Z, Piette JC, Godeau P, Bach JF, Koutouzov S. Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1485-91.
- Gelpi C, Martinez MA, Vidal S, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies to a transfer RNA-associated protein in a murine model of chronic graft versus host disease. *J Immunol*. 1994;152:1989-99.
- Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1978;6:560-7.
- Vila JL, Juarez C, Illa I, Agusti M, Gelpi C, Amengual MJ, et al. Autoantibodies against the H1(0) subtype of histone H1. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987;45:499-503.
- Juarez C, Vila JL, Agusti M, Gelpi C, Amengual MJ, Cardona S, et al. Autoantibodies against a novel DNA-binding protein: DNA-protein interaction as a requisite for expression of antigenic reactivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:248-54.
- Craft J, Mimori T, Olsen TL, Hardin JA. The U2 small nuclear ribonucleoprotein particle as an autoantigen. Analysis with sera from patients with overlap syndromes. *J Clin Invest*. 1988;81:1716-24.
- Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, Rondinone R, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity*. 2006;39:217-21.
- Rodriguez-Sanchez JL, Gelpi C, Juarez C, Hardin JA. Anti-NOR 90. A new autoantibody in scleroderma that recognizes a 90-kDa component of the nucleolus-organizing region of chromatin. *J Immunol*. 1987;139:2579-84.
- Lecha V, Herrero C, Bordas X, Lecha M, Mascaro JM, Gelpi C, et al. Neonatal lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol*. 1982;109:779-80.
- Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun*. 2007;8:445-55.
- Selmi C, Lleo A, Zuin M, Podda M, Rossaro L, Gershwin ME. Interferon alpha and its contribution to autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7:451-6.
- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:307-36.
- Baccala R, Hoebe K, Kono DH, Beutler B, Theofilopoulos AN. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nature Med*. 2007;13:543-51.
- Pawar RD, Patole PS, Ellwart A, Lech M, Segerer S, Schlondorff D, et al. Ligands to nucleic acid-specific toll-like receptors and the onset of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3365-73.
- Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:34-9.