

Mimetismo molecular y autoinmunidad: Una revisión de la bibliografía reciente

Marino Rodrigo, Carlos Pérez

Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Virgen del Camino. Pamplona

Palabras Clave: Autoinmunidad. Predisposición. Susceptibilidad. Reactividad. Hla. Microorganismos. Mimetismo. RCI. Vacunas.

Resumen: Ciertos mecanismos genéticos, infecciosos y medioambientales pueden modificar la respuesta inmunitaria mediante la expresión de epítetos que mimetizan antígenos propios en el inicio y o mantenimiento de la reacción autoinmune. Algunos virus capturaron y modificaron genes celulares inmunomoduladores, imitando las proteínas similares al sistema de complemento, de citoquinas, del HLA, interfiriendo así con la respuesta inmune del huésped. Durante una infección, los linfocitos T se activarían y producirían reacción autoinmune mediante Reacción Cruzada Inmune. El estímulo vacunal podría activar una respuesta autoinmune dirigida contra el propio organismo.

Key words: Autoimmunity. Predisposition. Susceptibility. Reactivity. Human Leukocyte. Microorganisms. Mimesis. ICR. Vaccines.

Summary: Certain genetic infections and environmental mechanisms can modify the immune response by means of the expression of epithets that imitate particular antigens in the onset and/or maintenance of the autoimmune reaction. Some viruses captured and modified immune modulator gene cells, imitating the proteins similar to the complement system of cytokines, of the human leukocyte interfering in this way with the hosts immune response. During an infection, the T lymphocytes would activate and would produce an auto immune reaction by means of immune cross reaction. The stimulus of the vaccine could activate an autoimmune response directed against its own organism.

170

Introducción

Los trastornos autoinmunes afectan aproximadamente al 3% de las poblaciones europea y norteamericana, y en más del 75% de los casos al sexo femenino. El sistema inmune ataca moléculas propias como consecuencia de la pérdida de tolerancia frente a antígenos específicos.

Esta patología incluye diversas alteraciones, que van desde trastornos específicos de órgano como *miastenia gravis* o *tiroiditis de Hashimoto*, a enfermedades sistémicas como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, etc. Asimismo, se ha implicado a la autoinmunidad en diversos problemas de salud pública, entre ellos *arteriosclerosis*, *esquizofrenia* y ciertos tipos de infertilidad.

Susceptibilidad y Reactividad

Diversas alteraciones autoinmunes estudiadas se han asociado a factores predisponentes de tipo genético, infeccioso y/o ambiental.

En síntesis, se piensa que sobre la base de una susceptibilidad genética actuarían como desencadenantes del proceso autorreactivo antígenos que alteran la tolerancia de linfocitos T y/o B frente a lo "propio", mediante varios mecanismos propuestos.

En lo concerniente a la susceptibilidad genética, diversos estudios han demostrado que las personas portadoras de ciertos alelos HLA (ver Glosario) tienen más riesgo de presentar enfermedades autoinmunes específicas que las no portadoras.

Respecto a los desencadenantes, puede decirse que si bien se conoce mucho en términos generales acerca de los parámetros moleculares y celulares de los procesos autoinmunes, es menos lo que se conoce respecto a los mecanismos iniciales desencadenantes, con las limitaciones y reservas añadidas a la hora de extrapolar datos experimentales surgidos de modelos animales, con frecuencia murinos, a la patología humana.

Actualmente se piensa que agentes infecciosos de todo tipo (virus, bacterias, hongos, parásitos) y ambientales (se ha implicado a diversos contaminantes ambientales en el deterioro de la capacidad reproductiva del varón) actuarían expresando epítetos que mimetizan antígenos propios en el inicio y/o mantenimiento de la reacción autoin-

Correspondencia:
Marino Rodrigo
Sangüesa, 12
31003 Pamplona

mune. En el caso de los microorganismos se habla del sentido ontogenético de este comportamiento: en el transcurso de su propia evolución, ciertos virus (en particular aquéllos con alta prevalencia de infección y con capacidad de producir infección prolongada, como el *citomegalovirus*), habrían "capturado" y modificado genes celulares inmunomoduladores, interfiriendo así con la respuesta inmune del huésped. Muy diversas estrategias servirían a este propósito: imitación de proteínas similares al sistema del complemento, de citoquinas, del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, etc.

Respecto a los mecanismos patogénicos que vinculan infección microbiana y destrucción tisular, estarían en primer lugar los no inmunes, como la destrucción directa de células infectadas por virus. Entre los mecanismos inmunes de muerte celular propuestos por diversos autores citaremos los siguientes:

1. Mimetismo molecular ("molecular mimicry").
2. Activación del "espectador inocente" ("bystander activation").
3. "Yo erróneo" (mistaken-self).
4. Activación linfocítica por superantígenos.
5. Persistencia antigénica.
6. Presentación de autoepítopos crípticos inducidos por inflamación.

Hemos revisado la bibliografía reciente (Tabla 1) y son múltiples los ámbitos estudiados en los que parece que el MM desempeña un papel, desde su empleo en la comunicación entre microorganismos hasta su actividad en la

inmunoterapia tumoral. Nosotros hemos prestado atención a los trabajos que versan sobre su papel en la patología autoinmune.

Mimetismo Molecular y Autoinmunidad

En condiciones ordinarias, sólo los linfocitos T y B intencionalmente autorreactivos son eliminados o inactivados en los órganos linfoides correspondientes, y los que escapan a esta selección negativa se mantienen bajo control mediante mecanismos reguladores mal comprendidos. Cuando éstos fallan, tales linfocitos autorreactivos serían activados por complejos formados por ciertas moléculas del sistema HLA y determinados péptidos propios o autoantígenos.

En lo concerniente al referido binomio infección-enfermedad autoinmune, la hipótesis del MM plantea que durante una infección, los linfocitos T, que reconocen tanto al antígeno microbiano como a un péptido propio relacionado y/o mimetizado se activarían y producirían reacción autoinmune mediante Reactividad Cruzada Inmune (RCI).

Sin embargo, la sola existencia de epítopos capaces de activar RCI no implicaría necesariamente patología mediada por MM y autoinmunidad.

La RCI sería un fenómeno relativamente frecuente, según Maier, *et al.* Dos trabajos ilustran este aspecto: en el primero, Vojdani, *et al.* evidencian RCI entre *Cándida albicans* y diversos tejidos humanos; en el segundo, Gebhardt demuestra la existencia de epítopos antigénicos comunes al virus

del herpes simple y al receptor de la acetilcolina, y anuncia que están en marcha estudios para intentar determinar el significado patológico de este hallazgo.

Un paso más allá de esta forma de RCI de consecuencias patológicas aún no claramente establecidas estaría la fase de expresión clínica de la misma. En la tabla adjunta se exponen algunas de las asociaciones entre microorganismo, epítopos o antígenos compartidos y enfermedad autoinmune que se han presentado en los trabajos revisados. Como puede verse, en ocasiones el mismo microorganismo se asocia a diferentes entidades nosográficas, y a la inversa, una misma entidad se ha asociado a infección por diferentes microorganismos, lo que probablemente permite destacar la importancia del medio en el que se desarrolla la infección.

Autoinmunidad y Vacunas

¿Estaría implicado el MM como mecanismo patogénico en los efectos adversos postvacunales, al menos en algunos de ellos? Reacciones autoinmunes se han asociado a diversas vacunas.

Tras vacunación antigripal (VAG) se han descrito casos de síndrome de *Guillain-Barré*, *lupus eritematoso sistémico*, *artritis reumatoide*, *poliarteritis microscópica* y otras vasculitis. Pérez, *et al.* presentan un caso de arteritis de células gigantes (ACG) tras VAG, en un paciente previamente sano HLA DRB 104 positivo (variante de HLA asociada a susceptibilidad para desarrollar ACG). De nuevo, la hipótesis planteada es que la interacción entre, por una parte, antígenos de VAG y una variante de HLA en las células presentadoras de antígenos con, por otra, linfocitos CD4 *helper*, produciría una reacción autoinmune dirigida contra (en este caso) la arteria temporal, y manifestándose clínicamente como ACG.

En su investigación de la

etiopatogenia de otra enfermedad considerada autoinmune, la esclerosis múltiple (enfermedad desmielinizante en cuya patogenia desempeña un papel la inmunidad antimielina), Atkins, *et al.* plantean la hipótesis de que infecciones víricas transitorias (frente a la más extendida hipótesis patogénica de infección vírica contraída antes de la adolescencia) serían el factor desencadenante de las recaídas características de una forma evolutiva de esta enfermedad, y en este sentido sugieren que la vacuna triple vírica (sarampión-parotiditis-rubéola) sea modificada para evitar la posibilidad de inducir autoinmunidad antimielina.

Son varios los estudios realizados en esta línea de investigar la hipótesis del MM como posible mecanismo patogénico en entidades nosográficas concretas, así como la analogía de éstas con las reacciones inducidas por vacunas. Así, Kowal, *et al.* plantean su papel en *lupus eritematoso sistémico* (LES). Su trabajo es el primero que analiza y secuencia un panel completo de los anticuerpos antineumocócicos (AAN) inducidos tras la administración de vacuna polivalente de polisacáridos neumocócicos (VPPN). Hallan que un determinado idiotipo de los mismos se expresa tanto en los AAN de individuos no autoinmunes vacunados con VPPN como en el 90% de los anticuerpos anti-DNA bicatenario de pacientes con LES. Y recuerdan la observación clínica de que, a menudo, las respuestas antivirales y antibacterianas se acompañan de autorreactividad.

Dada la existencia de datos a veces contradictorios entre observaciones clínicas e investigación experimental, el debate científico actual en torno al binomio vacunación-autoinmunidad está impregnado de polémica.

En efecto, en contra de lo sugerido por la observación clínica se alza el único estudio controlado publicado en febrero del 2.000 en un modelo animal, en el que se investigó

Tabla 1. Mimetismo molecular (MM)

Término de búsqueda	<i>molecular mimicry</i>
Base de datos	Medline
Material	Resúmenes y/o artículos completos
Período	Septiembre de 1998 - Octubre 2000

Los trastornos autoinmunes afectan al 3 por ciento de las poblaciones europea y norteamericana

172

la posible relación causal entre vacunas y hallazgos autoinmunes.

Se inmunizó a cachorros sanos con una variedad común de vacunas. Se documentaron diversos anticuerpos, pero ninguna enfermedad autoinmune franca. No obstante, en el estado actual, creemos prudente mantener alerta la vigilancia de las posibles relaciones entre vacunas y autoinmunidad, e intentar avanzar en nuestra capacidad de predecir qué individuos estarían más expuestos a presentar reacciones postvacunales graves.

Son muchas las cuestiones planteadas para la investigación futura sobre una patología en cierto sentido emergente, como la autoinmune. ¿Qué factores determinan el "salto" cualitativo desde una reacción cruzada inmune asintomática, y al parecer relativamente común, hasta la florida expresión clínica de la patología autoinmune en sus múltiples formas? ¿Bajo qué condiciones anticuerpos artificialmente inducidos con intención protectora se vuelven ellos mismos factores patogénicos? ¿Qué mecanismos inmunomoduladores están implicados en las aparentes paradojas descubiertas?

Una paradoja es la señalada por Stefferl y cols. Según estos autores, una respuesta encefalitogénica a la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (proteína que, en modelo animal, induce enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central superponible a la esclerosis múltiple) puede ser tanto inducida como, una vez iniciada por otro desencadenante distinto, suprimida como consecuencia de reacción cruzada con determinado dominio de la proteína de la leche *butirofilina*.

Y, como clínicos, una cuestión para nosotros fundamental, que nos plantea un reto para los próximos años: ¿cómo obtener la mejor individualización preventiva y terapéutica para nuestros pacientes a partir de todos estos datos clínicos y experimentales?

¡Aude sapere!, nos recuerdan los clásicos. ¡Atrévete a conocer!

- Microorganismo
- Antígenos m.o/huésped
- Patología

Tabla en la que se exponen algunas de las asociaciones microorganismo-antígenos mimetizados-entidad patológica estudiadas en diversos trabajos publicados.

Glosario

Anergia: una forma de tolerancia inmunológica potencialmente reversible en la que los linfocitos se vuelven funcionalmente arreactivos.

Apoptosis: una forma específica de muerte celular mediada por degradación enzimática por el ADN y que, en contraste con la necrosis, no se asocia con signos de inflamación.

C.M.H.: Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Un antígeno es procesado intracelularmente en péptidos cortos mediante proteólisis antes de ser presentado por moléculas del C.M.H. en la superficie de células dendríticas a los linfocitos 1, proceso que inicia la respuesta inmune adaptativa.

Epítotope: la estructura antigénica que es reconocida por un receptor antigénico (anticuerpo o receptor de linfocito 1).

H.L.A.: del inglés Human Leukocyte Antigen. Antígenos presentes en membranas celulares. Participan en las interacciones celulares durante la respuesta inmune. Es la versión humana del C.M.H.

Idiotipo: un determinante antigénico dentro del sitio de unión de un anticuerpo que es reconocido por otro anticuerpo.

Linfocito T citotóxico: un linfocito 1 que mata a su célula diana reconociendo complejos de péptidos y moléculas

del CMH sobre la membrana de la célula diana.

Linfocito T helper: un linfocito T que secreta las diversas citoquinas necesarias para la actividad funcional de otras células del sistema inmune.

Tolerancia: arreactividad inmunológica específica que ocurre tanto centralmente (en los órganos linfoides primarios médula ósea y timo; tolerancia central) como periféricamente en cualquier otra localización (tolerancia periférica) y que es inducida principalmente por deleción clonal (implicando apoptosis) o por anergia clonal.

Bibliografía recomendada

Atkins GJ, et al. Transient virus infection and multiple sclerosis. *Rev Med Virol* 2000 Sep;10(5):291-303.

Bar Meir E, et al. Mycoplasma pneumoniae induced thrombotic thrombocytopenia purpura. *Acta Haematol* 2000;103(2): 112-5.

Bar-Or, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999 Dec;100 (1-2):252-9.

Brand A, et al. Human retrovirus in rheumatic disease. *J Autoimmun* 1999 Aug;13(1): 149-54.

Delves PJ, et al. The Immune System. *The New England Journal of Medicine*. Vol 343 No. 1 July 6, 2000.

Endtz HP, et al. Molecular characterization of campylobacter jejuni from patients with Guillain-Barre. *J Clin Microbiol* 2000 Jun;38(6):2297-301.

Fleischhauer K, et al. Identification of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes cross-recognizing allogenic major histocompatibility class 1 molecules. *Tissue Antigens* 2000 Jul; 56(1):19-29.

Gebhardt BM. Evidence for antigenic cross-reactivity between herpesvirus and the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 2000 Jun 26; 105 (2): 145-53.

Honeyman MC, *et al.* Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000 Aug;49(8):1319-24.

Horwitz MS, *et al.* Viruses, host responses and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999 Jun;169:241-53.

Kukreja A, *et al.* Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol*

Metab 1999 Dec;84(12):4371-8.

Pérez C, *et al.* Giant Cell Arteritis after Influenza Vaccination. *Archives of Internal Medicine*. Vol 160 No. 17. Sep 25. 2000.

Sepulveda P, *et al.* Modulation of cardiofunctional activity antibodies against trypanosoma cruzii P2 protein C terminus. *Infect Immun* 2000 Sep;68(9):5114-9.

Shoenfeld, *et al.* Vaccination and autoimmunity 'Vaccinosis': a dangerous liaison? *Autoimmunol* 2000 Feb; 14(1): 1-10.

Smith DA, *et al.* Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect* 1999 Oct;107 Suppl 5:661-5.

Tabeta K, *et al.* Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 family class B member 1 in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 2000 May;120(2): 285-93.

Vedeler CA. Inflammatory neuropathies update. *Neurol* 2000 Jun;13(3):305-9.

Vojdani A, *et al.* Immunological cross reactivity between *Candida albicans* and human tissue. *J Clin Lab Immunol* 1996;46 (1):1-15.

Willison, *et al.* The immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol* 1999 Dec;100(1-2):3-12.