

La inmunidad en enfermedades autoinmunes

Torres-Velasco Martin Eduardo^a, Gómez-Hollsten Signe María^a, Montes-Moratilla Esteban Uriel^a, Adalid-Peralta Laura Virginia^a

^aUnidad Periférica para el estudio de la Neuroinflamación en Enfermedades Neurológicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez y Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Correspondencia: Laura Virginia Adalid Peralta. Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14269, México.

Email: adalid.laura@yahoo.com

Recibido	28 de noviembre de 2019
Aceptado	28 de agosto de 2020
Publicado	15 de octubre de 2020

Resumen

En este artículo se revisaron cuatro de las enfermedades autoinmunes más prevalentes en México. Nos enfocamos especialmente en la actividad del sistema inmune (linfocitos T y B) para entender cómo una alteración da lugar a una cascada de reacciones auto-lesivas para el individuo. Asimismo, damos una gran relevancia a la Enfermedad de Parkinson donde recientemente se ha encontrado un componente autoinmune.

Palabras clave: autoinmune, inmunoregulación, Lupus, Miastenia, Parkinson, reumatoide

Immunity in autoimmune diseases

Abstract

Four of the most prevalent autoimmune diseases in Mexico were reviewed in this work. We focused especially on the activity of the immune system (T and B lymphocytes) to understand how an imbalance in its function could trigger a cascade of self-harmful reactions. Special attention was given to Parkinson's disease, in which an autoimmune component was recently described.

Keywords: autoimmune, inmunoregulación, Lupus, Miastenia, Parkinson, reumatoide

2020, Torres-Velasco M.E., et al. . Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la pérdida de tolerancia a lo propio y el desencadenamiento de un ataque al cuerpo humano. En este proceso intervienen componentes del sistema inmune incluyendo células, anticuerpos, el sistema de complemento, citocinas entre otros. La autoinmunidad conlleva al deterioro de células, órganos y tejidos que generan una disfunción que en la mayoría de los casos compromete la vida del paciente.

Miastenia gravis

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por autoanticuerpos que se unen a los receptores de acetilcolina (AChR) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. Esto induce debilidad en los músculos esqueléticos⁽¹⁾. La incidencia anual es de 8 a 10 casos por millón y prevalencia de 150 a 250 casos por millón. La forma juvenil es tres veces más frecuente en pacientes femeninos, mientras que los pacientes masculinos presentan más frecuentemente la forma de inicio tardío⁽¹⁾. Es común que se presenten otros desordenes autoinmunes en pacientes de inicio temprano como hipertiroidismo, tiroiditis, artritis reumatoide, escleroderma y Lupus^(1,2).

Fisiopatología

La acetilcolina es un neurotransmisor que se une a sus receptores (AChR) en la membrana muscular; provocando un impulso neuronal muscular que tiene como resultado la contracción del músculo. Los anticuerpos contra AChR se encuentran en 85% de los pacientes con debilidad generalizada y en 50% de estos únicamente tienen debilidad ocular. Los anticuerpos contra AChR típicamente son inmunoglobulinas IgG (1 y 3), estas pueden llevar a ataque mediado por complemento y por enlaces cruzados activan la internalización de AChR

(Figura 1). La resultante pérdida de AChR en la unión neuromuscular perjudica la transmisión de señal, esto se traduce en debilidad^(3,4).

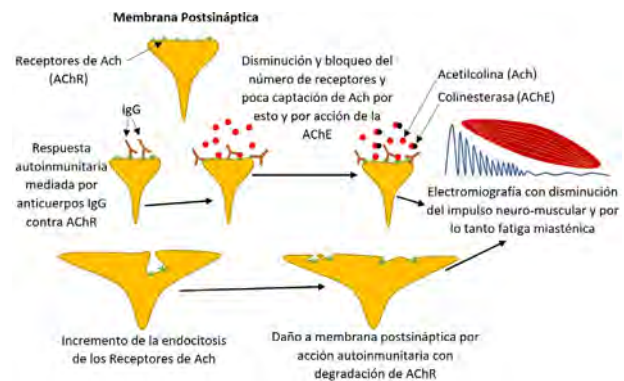


Figura 1. La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de membrana postsinápticos causa bloqueo de la transmisión neuromuscular, logrando de esta forma un descenso en el número de receptores en la placa neuromotora. Esta disminución de los receptores postsinápticos se manifiesta como debilidad y fatiga de la musculatura voluntaria, que empeora con la actividad y mejora con el reposo⁽⁵⁾.

En la minoría (10%) de los pacientes hay autoanticuerpos para la kinasa específica del músculo (MuSK). Los anticuerpos anti MuSK son principalmente IgG4 y actúan de forma directa en la unión de la lipoproteína 4 (LRP4). Los anticuerpos anti LRP4 están presentes en 1 a 3% de todos los pacientes con miastenia gravis. Estos pacientes suelen tener síntomas leves a moderados⁽¹⁾.

Inmunoregulación e inflamación

En pacientes con miastenia gravis, el timo tiene función y una estructura anormal^(6,7), presenta hiperplasia folicular que se caracteriza por neoangiogénesis activa y con reclutamiento de las células periféricas a través de las quimiocinas CXL13, CCL21, SDF-1/CXCL12. Las cuales se encuentran sobreexpresadas especialmente en el timo, lo que contribuye al desarrollo anormal de los centros germinales⁽⁸⁾.

Las células B aisladas de la hiperplasia del timo producen Ac anti-AChR de forma espontánea y ya se encuentran activas (la producción de IgGs es más elevada en el timo que en otros órganos)^(9,10). En un ambiente inflamatorio hay un aumento en la expresión de BAFF (B-cell activating factor) y un ligando que activa la proliferación favorable para la maduración y supervivencia de células B^(11,12). Las células B reguladoras (Breg) son células inmunosupresoras que apoyan la tolerancia al producir IL-10, IL-35, y TGF-β1. A través de esto se inhibe la respuesta inflamatoria mediada por células T y reprimen la reacción inmune controlando la estabilidad Th1/Th2 y reduciendo la inflamación intrínseca^(6,9,13). La producción de Ac anti-AChR depende de las células T helper (Th). Se sabe que las Th1 y Th17 se encuentran sobreexpresadas en la enfermedad. Particularmente las Th-17 se correlacionaron con los niveles de anticuerpos anti-AChR. Por su parte las células T reguladoras (Tregs) son defectuosas en su actividad para suprimir T efectoras durante la patogénesis de MG^(6,12-14).

Una de las teorías que explica la MG es que hay un evento primario desconocido que causa inflamación en el timo, la presencia del autoantígeno AChR en el timo, su alta inmunogenicidad, y la posible regulación de su expresión por citocinas proinflamatorias hacen que esta molécula sea un blanco autoinmune en un lugar altamente activo, lo cual podría perpetuar la autoinmunidad y la respuesta inflamatoria^(10,11).

Lupus Eritematoso Sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares⁽¹⁵⁾. Se asocia a deterioro progresivo de los mecanismos de inmunotolerancia⁽¹⁶⁾ y a una falla en la discriminación entre antígenos externos y propios lo que promueven el daño tisular y orgánico⁽¹⁶⁾.

Afecta a mujeres en 9 de cada 10 casos, lo cual ha sido atribuido en parte al receptor de estrógeno-1 y a genes inmunomoduladores no definidos en el cromosoma X⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología

Existen diferentes teorías que explican el inicio del Lupus; una de ellas asocia a los defectos en la eliminación de desechos celulares⁽¹⁸⁾. Sugiriendo que los anticuerpos se unen a opsoninas en los desechos de las células necróticas circulantes, lo cual puede generar inmunocomplejos⁽¹⁷⁾ (Figura 2) por su parte, los neutrófilos pueden pasar por un proceso único que resulta en muerte celular que se conoce como NETosis (se define como la liberación por parte de los neutrófilos de trampas o redes de cromatina con proteínas granulares)⁽¹⁹⁾. Esta Netosis (NETs) se cree que ayuda a generar los autoantígenos necesarios para que persista de la respuesta inflamatoria autorreactiva⁽¹⁷⁾. El ADN y ARN liberado está cubierto con proteínas propias, lo cual estabiliza a las NETs en su forma inmunogénica. Los pacientes con lupus tienen una falla en la degradación eficiente de las NETs debido a que contienen autoanticuerpos y C1q, la cual inhibe la degradación por DNase-I de cromatina⁽¹⁷⁾. Por su parte, la formación de inmunocomplejos promueve su unión a través del FcγR a células dendríticas. Esto activa receptores intracelulares específicos incluyendo TLR7 y TLR9, que conducen a la activación celular y a la producción de citocinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, IL-1β, IL-12 y TNFα^(17,22) generando así una respuesta proinflamatoria. Además, los complejos inmunes se depositan en órganos blanco como los riñones, tejido musculoesquelético, tejido endotelial, articulaciones, ojos, mucosas, pulmones, piel, sistema nervioso central, entre otros, es por este daño multisistémico que la enfermedad ha sido tan subdiagnosticada (Figura 2)^(23,24).

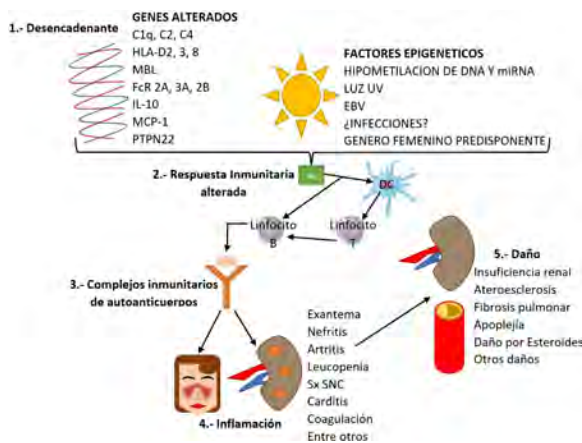


Figura 2. La etiología parece involucrar una predisposición genética y factores ambientales, con influencia del género⁽¹⁷⁾ esto lleva a una ruptura de la auto tolerancia y a la activación y expansión de las células de la respuesta inmune innata y de linfocitos autorreactivos, generando así depósitos de complejos autoinmunes y daño a órganos y tejidos^(20,21).

Inmunoregulación e inflamación

La producción aberrante de autoanticuerpos y la consecuente liberación de mediadores proinflamatorios promueven el daño tisular^(2,17,25). Se sugiere que el aumento de desechos nucleares en la periferia de los pacientes con lupus pueda proveer un exceso de autoantígenos que contribuyen a un aumento de niveles de ANA (anticuerpos antinucleares) en suero^(17,25). Los desechos nucleares provocan un aumento de células apoptóticas y una fagocitosis deficiente por neutrófilos y macrófagos. De hecho, la fagocitosis por macrófagos es deficiente en pacientes con lupus⁽¹⁷⁾.

Asimismo, el factor activador de células B (BAFF o BlyS o CD257), el cual se encuentra elevado en pacientes con lupus, se ha demostrado que promueve una ruptura en la tolerancia de las células B y mejora la supervivencia de las células autorreactivas en ratones⁽¹⁷⁾.

Otros mecanismos que puedan contribuir a la producción de ANA pueden incluir mimetismo molecular⁽¹⁷⁾. Otra alternativa es que las lesiones en los tejidos durante una infección pueden inducir epítopes por la respuesta inmune contra patógenos hacia antígenos de los propios tejidos. Muchas veces, estos antígenos propios pueden haber sufrido alguna modificación química como resultado de la respuesta inflamatoria. Los autoanticuerpos toman de blanco a los tejidos en forma de inmuno-complejos, los cuales, combinados con las citocinas inflamatorias de los leucocitos infiltrados, perpetúan la inflamación y la lesión del tejido⁽¹⁷⁾.

Las células Tfh son importantes para la activación y selección de las células B dentro de los centros germinales. Las células Tfh se encuentran aumentadas en la circulación periférica de los pacientes con lupus que están pasando por brotes y en pacientes con nefritis lúpica se pueden encontrar estas células en riñones. Los números elevados de Tfh se asocian con aumento de actividad de la patología y disminución en el número y función de Tregs en pacientes con lupus y en modelos murinos⁽¹⁷⁾. La señalización por IFN- γ R también es necesaria para el desarrollo de las células Tfh. El exceso de señalización por IFN- γ R puede llevar a una acumulación de estas células, lo cual se asocia a niveles elevados de ANA, una mayor frecuencia de células B activadas (plasmablastos) en circulación y actividad de la enfermedad. Se han detectado altos niveles de IFN- γ R, junto con IL-5 y IL-6 más de tres años antes del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, lo cual sugiere la importancia del desarrollo de la actividad⁽¹⁷⁾. En pacientes con LES se sugiere que los mecanismos de tolerancia central de las células T no están regulados. Una disfunción en la anergia de las células T autorreactivas puede ser mediada por varios factores, incluyendo variantes genéticas, modificaciones epigenéticas

o alteraciones en regulaciones de genes. Estas disfunciones pueden resultar por una respuesta en células T hiperactivas, disrupción de los patrones de desplazamiento en estas y alteración del balance entre la producción de citocinas de células T proinflamatorias y antiinflamatorias⁽¹⁷⁾. Las células Tregs parecen tener una parte muy importante en el mantenimiento de la anergia periférica en células T autorreactivas⁽¹⁷⁾. Se ha demostrado que las células Tregs de los pacientes con lupus inducen anergia en CD4+ T efectoras que ayudan a las células B lúpicas a producir autoanticuerpos⁽¹⁶⁾. Aunque se reportan alteraciones en el número y la función de las células Treg en LES, otros trabajos contradicen esta observación. La mayoría de los estudios reporta disminución en la función de supresión^(16,17).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) Es una enfermedad autoinmune sistémica idiopática donde un factor externo desencadena una reacción de poliartritis simétrica que afecta principalmente pies y manos. Esto lleva a una hipertrofia sinovial e inflamación crónica articular.

La AR es la artropatía inflamatoria más común⁽²⁶⁾. La incidencia anual mundial de AR es de aproximadamente 3 casos por cada 10,000 habitantes, y la prevalencia es de aproximadamente 1%, aumenta con la edad y hay un pico entre los 35 a 50 años de edad. Se ve una preferencia para ciertos grupos como los nativos americanos y en menor cantidad en la población negra.

Fisiopatología

La patogénesis de la AR no se comprende por completo. Las células T CD4+, fagocitos mononucleares, fibroblastos, osteoclastos y los neutrófilos juegan un importante papel en la fisiopatología de la AR, mientras que las células B producen autoanticuerpos (ie factor reumatoide).

La producción anormal de numerosas citocinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios se ha demostrado en estos pacientes, incluyendo TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , FGF (*fibroblast growth factor*) y PDGF (*platet-derived growth factor*).

Esto conllevaría a un daño persistente y crónico en articulaciones periféricas especialmente interfalángicas, metacarpofalángicas, metacarpianas y articulaciones de huesos largos que se presenta de forma simétrica afectando tejido cartilaginoso y sinovial, presentando artralgiás, aumento de la temperatura focal, rigidez de predominio matutino y en formas crónicas deformidad de las articulaciones (Figura 3)⁽²⁷⁾.

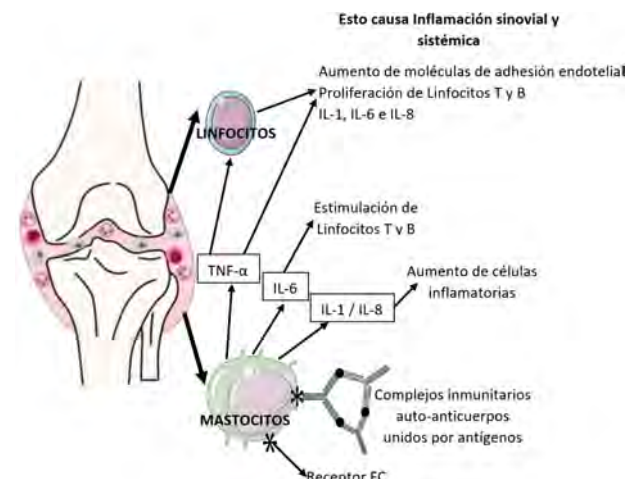


Figura 3. Se produce un aumento de las células de revestimiento sinovial, de la infiltración de linfocitos T y B y de la producción de citoquinas inflamatorias. Estas últimas tienen un papel crucial en la fisiopatología de AR siendo las responsables de la inflamación y la degradación de la articulación. En el suero plasmático y líquido sinovial de pacientes con AR se han encontrado niveles elevados de citoquinas como TNF α , IL-1, IL-6 e IL-17. El predominio de estas citoquinas proinflamatorias, frente a las antiinflamatorias provoca el proceso inflamatorio característico de AR⁽²⁸⁾.

Inmunoregulación e inflamación

Las células B producen anticuerpos contra las proteínas propias citrulinadas. Las células B se diferencian en las estructuras linfoides ectópicas (ELS), en las articulaciones de pacientes con RA frecuentemente se enfocan en proteínas citrulinadas, las cuales podrían ser causadas por NETosis (trampas extracelulares de neutrófilos) de los neutrófilos sinoviales. Se ha demostrado que 40% de las células B del sinovio de las ELS demuestran reactividad contra histonas citrulinadas, principalmente H2A y H2B (citH2A/H2B). Por lo tanto, los anticuerpos-rmAbs recombinantes monoclonales anti-citH2A/H2B-reactivos, pero no los anti citH2A/H2B negativos, reconocen de forma selectiva NET de la sangre periférica y/o de neutrófilos articulares en pacientes con AR. La NET podría representar una fuente de antígenos citrulinados, que estimularan la respuesta autoinmune dentro del sinovio de pacientes con AR⁽²⁹⁾.

La autofagia se ha propuesto como un mecanismo celular involucrado en la patogénesis de la AR. Durante la autofagia, parte del citoplasma y los organelos son encapsulados en vacuolas de doble membrana llamadas auto fagosomas, los cuales se fusionan con lisosomas para degradar los materiales incorporados usando hidrolasas. La autofagia desregulada en las CD4+ de las células T se encuentra aumentada en estos pacientes⁽²⁹⁾.

La expresión de receptor huérfano relacionado con ácido retinoico (ROR) y en células T puede ser inducido por un subtipo de célula derivado de médula ósea que se ha identificado circulando, llamados fibrocitos. Estas células son precursores de los sinoviocitos parecidos a fibroblastos (FLS), son capaces de producir IL-6, una citocina clave en el proceso de diferenciación de Th17. La proporción de fibrocitos es más alta en pacientes con AR. Las células Th17 pueden producir ROR γ t⁽²⁹⁾.

La secreción de IL-17 puede mejorarse por un subtipo de célula Th recientemente descrito, llamado Th9, a través de secreción de IL-9 y puede estimular la proliferación de células T por la vía de fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K). La IL-17 puede impedir el potencial condrogénico de las células madre mesenquimales del cartílago en pacientes con AR⁽²⁹⁾.

Otro subtipo de células T involucrado en la patogénesis de la AR se encuentra representado por las Tfh, las cuales se encuentran de forma fisiológica en estructuras linfoides secundarias y centros germinales. Las células Tfh se caracterizan por la expresión de receptor 5 de quimiocinas-CXC (CXCR5) que orquesta la neogénesis ectópica linfóide.

Las células reguladoras tienen un papel importante, aunque no eficiente en esta patología. Las células Tregs son células TCD4+ que expresan constitutivamente altas concentraciones de CD25+. De igual manera secretan IL-4 e IL-13. Con esto, aunque de manera aberrante, promueven a la diferenciación celular a Th2, inhibiendo así la proliferación y acción de células Th1 y en consecuencia reduciendo la concentración de IL-12. Asimismo, se inhibe la acción de las Th17 mediante la secreción de IL-10 e IL-4 mientras se estimula la proliferación de las células Breg, promoviendo la diferenciación celular antiinflamatoria y a la producción de IL-10 y TGF- β ⁽³⁰⁾.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (Figura 4)^(31,32). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer con una prevalencia del 0.5 a 1% entre personas mayores de 65 años de edad⁽³³⁾.

Fisiopatología

La patología de la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), lo que resulta en deficiencia de dopamina. Además, presentan inclusiones intracelulares denominados cuerpos de Lewy, los cuales contienen agregados filamentosos de α -sinucleína en su mayoría⁽³¹⁾. La α -sinucleína puede contribuir a la patogénesis de la EP en muchas maneras, pero generalmente se piensa que sus conformaciones oligoméricas solubles aberrantes, denominados protofibrillas, son especies tóxicas que median la disrupción de la homeostasis celular y la muerte neuronal causando así neuroinflamación (Figura 4)^(34,35).

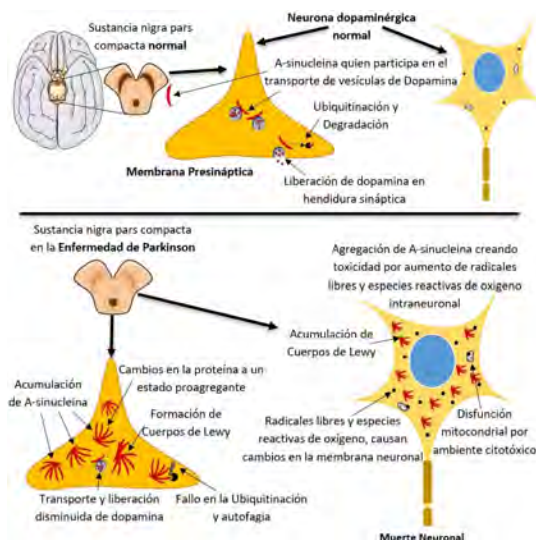


Figura 4. La patología de la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta* (SNpc), lo que resulta en deficiencia de dopamina causado por inclusiones intracelulares denominados cuerpos de Lewy, los cuales contienen agregados filamentosos de α -sinucleína⁽³¹⁾. La α -sinucleína contribuye a la patogénesis de la EP en muchas maneras, pero generalmente se piensa que sus conformaciones oligoméricas solubles aberrantes, denominados protofibrillas, son especies tóxicas que median la disrupción de la homeostasis celular y la muerte neuronal⁽³⁴⁾.

Inmunoregulación e inflamación

Tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa están implicadas en la fisiopatología de la EP. De hecho, se han detectado células microgliales activadas y linfocitos T lo cual se ha visto en modelos con ratones⁽³⁶⁾ y en pacientes con EP post mortem en la sustancia nigra concomitantemente con una expresión aumentada de mediadores proinflamatorios⁽³⁷⁾. Actualmente se ha descrito exacerbación autoinmune en la enfermedad de Parkinson al observar mayor número de células T en el mesencéfalo post mortem de pacientes con EP y al observar una fase neuroinflamatoria⁽³⁸⁾. Este ambiente hace que, ya sea por un daño a la barrera hematoencefálica o por vía subaracnoidea haya migración de TCD4+CD3+ y de células T efectoras productoras de IL-17 las cuales inducen la muerte neuronal por la expresión de IL-17R que estas tienen contribuyendo a la patogenia de la enfermedad^(37,39). En estudios recientes *in vitro* se usaron células pluripotenciales diferenciadas a células neuronales mesencefálicas, se observó que la EP presenta una fase autoinmune con células T autorreactivas. El estudio describe que las células gliales están implicadas al cebar a las neuronas mesencefálicas, ya que inducen la expresión del MCH de clase 1 presentando agregados de alfa-sinucleína. Esto induce la presentación de fragmentos proteicos intracelulares o en este caso interneuronales a los linfocitos T. De hecho, se observó que las células Th17 están implicadas gracias a la secreción de IL-17. Ya que al unirse a su receptor IL-17R que se expresa en las neuronas mesencefálicas induce la muerte neuronal. Además, los linfocitos Th17 son las células más encontradas en la sustancia nigra post mortem en cerebros de pacientes con EP⁽³²⁾. Otra posible explicación al ataque autoinmune en la EP es su participación en la supresión de las células B productoras de anticuerpos, ya que los anticuerpos están implicados críticamente en la

EP, y un fallo en su supresión podría contribuir a la evolución de la enfermedad⁽⁴⁰⁾.

Se ha observado una respuesta inmune periférica en la patología de la EP⁽³⁹⁾. Los niveles de interleucinas IL-2, IL-4, IL-6, IL10, factor inhibidor de la migración de macrófagos, TNF- α , TNFR1, INF- γ y RANTES están elevados en suero de pacientes con EP⁽⁴¹⁾. También se observó una disminución en la capacidad de las Treg para suprimir la proliferación de células T efectoras en pacientes con EP⁽⁴²⁾.

Trabajos recientes muestran que las células Th17 sirven para exacerbar la neurodegeneración mientras que las células T reguladoras provocan respuestas neuroprotectoras como se demuestra en ratones intoxicados con MPTP⁽⁴³⁾.

En otro estudio se evaluó el número de células T, B, NK y monocitos en sangre periférica de pacientes con EP, en donde se encontró una pequeña reducción de células T CD4+ y B CD19+ en la EP. Estos hallazgos sugieren algún compromiso en las células inmunes en la EP y tienen implicaciones potenciales para la función inmune y la progresión de la EP⁽⁴⁴⁾. Asimismo, se observó un aumento en las células Tregs en pacientes con agonistas dopaminérgicos como tratamiento único e inicial que implicaría una modulación de la enfermedad⁽⁴⁵⁾.

Bibliografía

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375:2570-81. DOI: [10.1056/NEJMra1602678](https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678)
2. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3): 287-99. DOI: [10.1080/14737175.2017.1241144](https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1241144)
3. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*. 2016; F1000 Faculty Rev-1513 DOI: [10.12688/f1000research.8206.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.8206.1)
4. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96(3):183-95. DOI: [10.1007/s00223-014-9915-y](https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y).

Discusión

Aún queda mucho que estudiar sobre el mecanismo de las células Proinflamatorias y la actividad aberrante de las células antiinflamatorias o reguladoras. Es necesario entender los mecanismos que conllevan a la autoinmunidad. Ya sea por sobreexpresión o por defectos genéticos y/o mutaciones que resultan en un déficit el sistema de células Tregs y Bregs.

Conclusión

Podemos concluir que el ambiente proinflamatorio en el sistema inmune prevalece en las enfermedades autoinmunes a pesar de que existe una respuesta inmunoreguladora. Estas enfermedades coinciden en una respuesta exacerbada de tipo TCD4+, Th1 y Th17. Por lo que las células Th's son las más asociadas a la autorreactividad. Asimismo, estas células son las que orquestan la producción de citocinas, auto-anticuerpos y otros mediadores inflamatorios; generando así un ambiente autoinmune y por consecuente un daño crónico que es la característica principal de estas enfermedades.

Financiamiento

CONACYT SALUD Proyecto 2015-1-261455.

Declaración de conflicto de interés

Los autores expresan no tener algún conflicto de interés en este artículo de revisión.

5. Arancibia D, Til PG, Carnevale SC, Tomas BM, Mas MS. Miastenia gravis: Un diagnóstico diferencial importante a la hora de evaluar a un paciente con sintomatología ORL. *Rev Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuello*. 2014; 74(1):57–60. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162014000100010>
6. Gradolatto A, Nazzal D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Panse R Le, et al. Defects of immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: Role of IL-17. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1274:40-7. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2012.06791.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06791.x).
7. Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for Myasthenia Gravis. *J Immunol*. 2005; 174(10):5941–9. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.5941>
8. Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, Oda F, Himuro K, Kuwabara S. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep*. 2016; 6:25886. DOI: [10.1038/srep25886](https://doi.org/10.1038/srep25886)
9. Karim MR, Zhang H-Y, Yuan J, Sun Q, Wang Y-F. Regulatory B Cells in Seropositive Myasthenia Gravis versus Healthy Controls. *Front Neurol*. 2017; 8:43. DOI: [10.3389/fneur.2017.00043](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00043)
10. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, Chen L, Gilbert TJ, Bolen CR, et al. Dysregulation of B Cell Repertoire Formation in Myasthenia Gravis Patients Revealed through Deep Sequencing. *J Immunol*. 2017; 198(4):1460–73. DOI: [10.4049/jimmunol.1601415](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601415)
11. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014; (52):90–100. DOI: [10.1016/j.jaut.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.011)
12. Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(5):621–9. DOI: [10.1097/WCO.0b013e328357a829](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328357a829)
13. Gradolatto A, Nazzal D, Truffault F, Bismuth J, Fadel E, Foti M, et al. Both Treg cells and Tconv cells are defective in the Myasthenia gravis thymus: Roles of IL-17 and TNF- α . *J Autoimmun*. 2014; 52:53–63. DOI: [10.1016/j.jaut.2013.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.015)
14. Raibagkar P, Ferry JA, Stone JH. Is MuSK myasthenia gravis linked to IgG4-related disease?. *J Neuroimmunol*. 2017; 305:82–3. DOI: [10.1016/j.jneuroim.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.004)
15. La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, Vagelli R, Valentini E, Alunno A, et al. One year in review 2017: Systemic lupus erythematosus. *Clini Exp Rheumatol S.A.S*. 2017; (35):551–61.
16. Giang S, La Cava A. Regulatory T Cells in SLE: Biology and Use in Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18(11):67. DOI: [10.1007/s11926-016-0616-6](https://doi.org/10.1007/s11926-016-0616-6).
17. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1):i55-i66. DOI: [10.1093/rheumatology/kew427](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew427)
18. Pathak S, Mohan C. Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Lessons from animal models. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(5):241. DOI: [10.1186/ar3465](https://doi.org/10.1186/ar3465)
19. Lauková L, Konečná B. NETosis - Dr. Jekyll and Mr. Hyde in inflammation. *J App Biomed*. 2018; 16: 1–9. DOI: [10.1016/j.jab.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.10.002)
20. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 17(369): 587–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7)
21. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008; 28; 358(9):929-39. DOI: [10.1056/NEJMra071297](https://doi.org/10.1056/NEJMra071297).
22. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR V. Systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2007; 369(9561):587–96. DOI: [10.1136/bmj.332.7546.890](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7546.890)

23. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2019; 15(1):3–20. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>
24. Broder A, Khattri S, Patel R, Putterman C. Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with endstage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol*. 2011; 38(11):2382–9. DOI: [10.3899/jrheum.110571](https://doi.org/10.3899/jrheum.110571)
25. Liu Y, Anders HJ. Lupus Nephritis: From Pathogenesis to Targets for Biologic Treatment. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128(3-4):224–31. <https://www.karger.com/Article/FullText/368581>
26. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
27. Neira F., Ortega J. L.. Tratamiento del dolor en la artritis reumatoide fundamentado en medicina basada en la evidencia. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006; 13(8):561–566. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800008&lng=es.
28. Mateen, Somaiya, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;455:161–171. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>
29. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(3):368–78.
30. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin Supl*.2009;5:1–5. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.11.012>
31. Ganong. Fisiología médica, 25e. AccessMedicina: McGraw-Hill Medical; 2019. <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1800>
32. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. 2010; 140: 918–34. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
33. Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012; 62(7):2154–68. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.028>
34. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(2). DOI: [10.1101/cshperspect.a009399](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399)
35. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2012;18: S210–S212. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70065-7)
36. Bas J, Calopa M, Mestre M, Molleví DG, Cutillas B, Ambrosio S, et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol*. 2001; 113(1):146–52. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00422-7)
37. Sommer A, Maxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, et al. Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):123–131.e6. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.06.015>
38. Baba Y, Kuroiwa A, Uitti RJ, Wszolek ZK, Yamada T. Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson disease. *Park Relat Disord*. 2005; 11(8): 493–8. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.07.005>
39. Joshi N, Singh S. Updates on immunity and inflammation in Parkinson disease pathology. Vol. 96, *Journal of Neuroscience Research*. 2018; p. 379–90. DOI:<https://doi.org/10.1002/jnr.24185>
40. Álvarez-Luquín D, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll M, Montes-Moratilla E, et al. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs other regulatory populations are also involved. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 212. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1606-1>

41. Tufekci KU, Meuwissen R, Genc S, Genc K. Inflammation in parkinson's disease. In: Rossen Donev, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Oxford: Academic Press Inc; 2012. 69–132.
42. Saunders JAH, Estes KA, Kosloski LM, Allen HE, Dempsey KM, Torres-Russotto DR, et al. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012; 7(4): 927–38. DOI:<https://doi.org/10.1007/s11481-012-9402-z>
43. Bertias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12): 2074–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>
44. Stevens CH, Rowe D, Morel-Kopp MC, Orr C, Russell T, Ranola M, et al. Reduced T helper and B lymphocytes in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2012; 252(1–2): 95–9. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.015>
45. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*; 2014; 29: 230–241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.04.012>

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias