



Dra. Elizabeth Olivares Martínez
Departamento de Inmunología y
Reumatología, INCMNSZ
eliolivares@live.com

Utilizando al enemigo: autoanticuerpos

Los anticuerpos son glicoproteínas producidas por las células B cuya función principal es ayudar al sistema inmune a neutralizar antígenos extraños (por ejemplo, antígenos de bacterias, virus, toxinas u hongos). Sin embargo, existen condiciones en las que el sistema inmune puede fallar y no ser capaz de distinguir entre antígenos propios y extraños, y dar lugar a la generación de autoanticuerpos (anticuerpos contra antígenos propios). Y a su vez, la producción anormal de los mismos puede generar una enfermedad autoinmune. No obstante, cabe señalar que la presencia de autoanticuerpos no es sinónimo de enfermedad, ya que se pueden encontrar en sujetos sanos y no tener relación con enfermedades autoinmunes.

Aproximadamente el 5% de la población mundial es afectada por alguna enfermedad autoinmune. En general, estas enfermedades son difíciles no sólo de tratar, sino que también sigue siendo un reto su diagnóstico temprano, y en algunos casos, aún se requiere de la identificación de biomarcadores útiles para el pronóstico y seguimiento de los pacientes. Al igual que otras enfermedades complejas, como el cáncer, las enfermedades autoinmunes se desarrollan a lo largo de varios años, lo cual tiene un impacto económico significativo. De manera muy simplificada y generalizada podemos señalar los pasos decisivos en el desarrollo de una enfermedad autoinmune como: i) el desarrollo de células específicas de autoantígeno con la subsecuente producción de autoanticuerpos y ii) las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En las últimas décadas y gracias a la evidencia científica se ha podido establecer como es la transición de los sujetos sanos con autoanticuerpos positivos a pacientes con alguna enfermedad autoinmune, a los cuales se le ha dado un seguimiento (inclusive de 10 años o más), mostrando un cambio tanto de la respuesta de autoanticuerpos como de la respuesta de células T y células B específica de autoantígenos, lo cual es previo al inicio de las manifestaciones clínicas y establecimiento de la enfermedad autoinmune. Sin embargo, es importante resaltar que para que una enfermedad autoinmune pueda tener lugar, deben coexistir diversos factores que la favorezcan, como la genética, el medio

ambiente, la dieta especialmente, el tabaquismo, la exposición a contaminantes, las infecciones, el estrés, el sedentarismo entre otros.

Las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de patologías en las que la presencia de autoanticuerpos es una característica común. También, cabe señalar que en algunos casos pueden coexistir más de una enfermedad autoinmune a lo que se denomina sobreposición. Resultaría muy difícil abordar las más de 80 enfermedades autoinmunes que existen, por lo que sólo se hará referencia de las más comunes. También es importante decir que los autoanticuerpos fueron descritos por primera vez en pacientes con lupus eritematoso (LE), inicialmente se les describió como factores que podían unirse al núcleo celular. Varias décadas después se sabe que los anticuerpos antinucleares (autoanticuerpos contra componentes celulares, incluyendo núcleo y citoplasma) juegan un papel fundamental en la patología del LE, modulando la inflamación sistémica y el daño en los tejidos.

El LE se considera una enfermedad autoinmune sistémica, la cual es caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y la afección de órganos que en algunos casos resulta impredecible, afecta principalmente a mujeres. Su diagnóstico es a través de las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio, específicamente la detección de autoanticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anticuerpos contra la proteína nuclear Sm (anti-Sm y anti-Sm/Ribonucleoproteína), todos incluidos dentro de los criterios de su clasificación.

Otro ejemplo es, el síndrome de antifosfolípidos que se caracteriza por la frecuencia de trombosis múltiple venosa y arterial, afectando principalmente a mujeres, las cuales en edad reproductiva presentan abortos recurrentes. Donde la presencia de autoanticuerpos anticardiolipina, anti-Beta2glicoproteína-I junto con el anticoagulante lúpico (anticuerpos que interfieren con la cascada de la coagulación) son específicos y se encuentran dentro de los criterios de laboratorio para la clasificación de la enfermedad.

Otra enfermedad importante es la artritis reumatoide (AR), debido a que es la artritis inflamatoria autoinmune más común, que afecta entre 1.0-1.5% de la población mundial, se caracteriza por la inflamación de las articulaciones y es una enfermedad degenerativa. Tiene un efecto negativo y significativo en la capacidad de quien lo padece para realizar tareas sencillas incluyendo las del trabajo y el hogar, lo que repercute inevitablemente en su calidad de vida. En la actualidad, el diagnóstico de la AR incluye la detección de autoanticuerpos como el factor reumatoide (anticuerpos contra otros anticuerpos) y anti-proteínas citrulinadas, siendo estos los últimos altamente sensibles y específicos de la enfermedad.

En otros casos, como enfermedades con sobreposición (más de una enfermedad autoinmune) encontramos a las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) o miositis que son un grupo de enfermedades autoinmunes que afectan principalmente la musculatura esquelética, lo cual, provoca debilidad muscular e inflamación, pero además con mucha frecuencia se presentan afecciones en la piel y otros órganos. El diagnóstico consiste en una cuidadosa evaluación de los síntomas clínicos, niveles elevados de creatina cinasa, resonancia magnética del músculo, hallazgos en electromiografía, biopsia del músculo esquelético, autoanticuerpos asociados a miositis (AAM) y autoanticuerpos específicos para miositis (AEM); dentro de los AAM más comunes se encuentran los anti-PM-SCL (anticuerpos contra el complejo del exosoma) generalmente encontrados en sobreposición con escleroderma; los autoanticuerpos anti-Ku y anti-Ro/SSA con escleroderma, lupus eritematoso y síndrome de Sjögren. Por otro lado, un aspecto sumamente interesante es que la detección de más de un AEM en un mismo individuo es altamente rara. Es por ello, que los AEM son marcadores ideales para la identificación de subtipos de MII. Los subtipos de la enfermedad son el síndrome de anti-sintetasa caracterizado por los anticuerpos anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ (todos antígenos del citoplasma); la dermatomiositis por anti-Mi2, anti-NXP-2, anti-TIF-1y, anti-SAE y anti-MDA5 (todos antígenos del núcleo, y anti-MDA5 además expresado en citoplasma); la miopatía necrotizante inmunomediada por anti-SRP y anti-HMGCR (antígenos del retículo endoplásmico y anti-SRP además expresado en citoplasma); y finalmente, la miositis por cuerpos de inclusión por anti-cN1A (antígeno de citoplasma).

“Si bien, **los autoanticuerpos** juegan un papel fundamental en la patogénesis de la mayoría de las enfermedades autoinmunes, ya que contribuyen a la modulación de la inflamación y el daño a los tejidos, su detección también es una herramienta sumamente importante para el diagnóstico, pronóstico y subclasificación de los pacientes, es por ello, que **podemos utilizar al enemigo.**”

Ma H, Murphy C, Loscher CE & O’Kennedy R. **Autoantibodies – enemies, and/or potential allies?** *Frontiers in Immunology* 2022; 13: 953726

Liu Y, Zheng Y, Hao H & Yuan Y. **Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies.** *Annals Translational Medicine*, 2023; 11: 291