

## Etiopatogenia. Nuevos conceptos

Carmen Navarro y Martha L. Bustos

Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tlalpan. México DF. México.

### Resumen

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad autoinmunitaria compleja, de etiología desconocida, que se caracteriza por anomalías inmunológicas, daño endotelial y fibrosis tisular. La interacción entre la carga genética y el ambiente puede producir una respuesta inmunitaria alterada, con expansión de células Th2, exceso de producción de citocinas antiinflamatorias profibróticas y exceso de estimulación de células B. La producción de autoanticuerpos específicos caracteriza subtipos clínicos. La activación y el daño vascular con alteración en la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora son eventos tempranos en la enfermedad. La isquemia y el daño inmunitario persistente favorecen la proliferación de miofibroblastos, con incremento en la producción de proteínas de la matriz extracelular, lo que finalmente lleva a la fibrosis y la pérdida de función.

**Palabras clave:** Células endoteliales. Matriz extracelular. Anticuerpos antitopoisomerasa I. Anticuerpos anticentromero.

### Etiopathogenesis. New concepts

Systemic sclerosis is a complex, progressive autoimmune disease. The origin is, so far, unknown and it is characterized by immunological and endothelial damage followed by fibrosis. Interaction between the host genetic backgrounds with environmental factors is thought to turn out an abnormal immune response characterized by clonal expansion of Th2 repertoire, upregulation of pro-fibrotic cytokines and dysregulated B cells. Specific autoantibodies profiles are associated with clinical subtypes of the diseases. Endothelial activation is an early feature with damage of the vasoconstrictive and vasodilation response. Finally, persistent tissue ischemia and abnormal immune response produce myofibroblast proliferation and

overproduction of extracellular matrix proteins and fibrosis.

**Key words:** Endothelial cells. Extracellular matrix. Antitopoisomerase I antibodies. Anticentromeral antibodies.

### Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmunitaria compleja que se caracteriza por la disfunción de células endoteliales, anomalías inmunológicas y el depósito excesivo de moléculas de la matriz extracelular en la piel y diferentes órganos viscerales. La etiología continúa siendo desconocida; sin embargo, se ha hecho avances para entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos abordajes diagnósticos y una terapia específica para cada órgano.

Actualmente se reconoce 3 grandes áreas de alteración, estrechamente unidas entre sí, por las que se desarrolla la enfermedad, que son: la activación inmunitaria, la disfunción endotelial y la fibrosis (fig. 1).

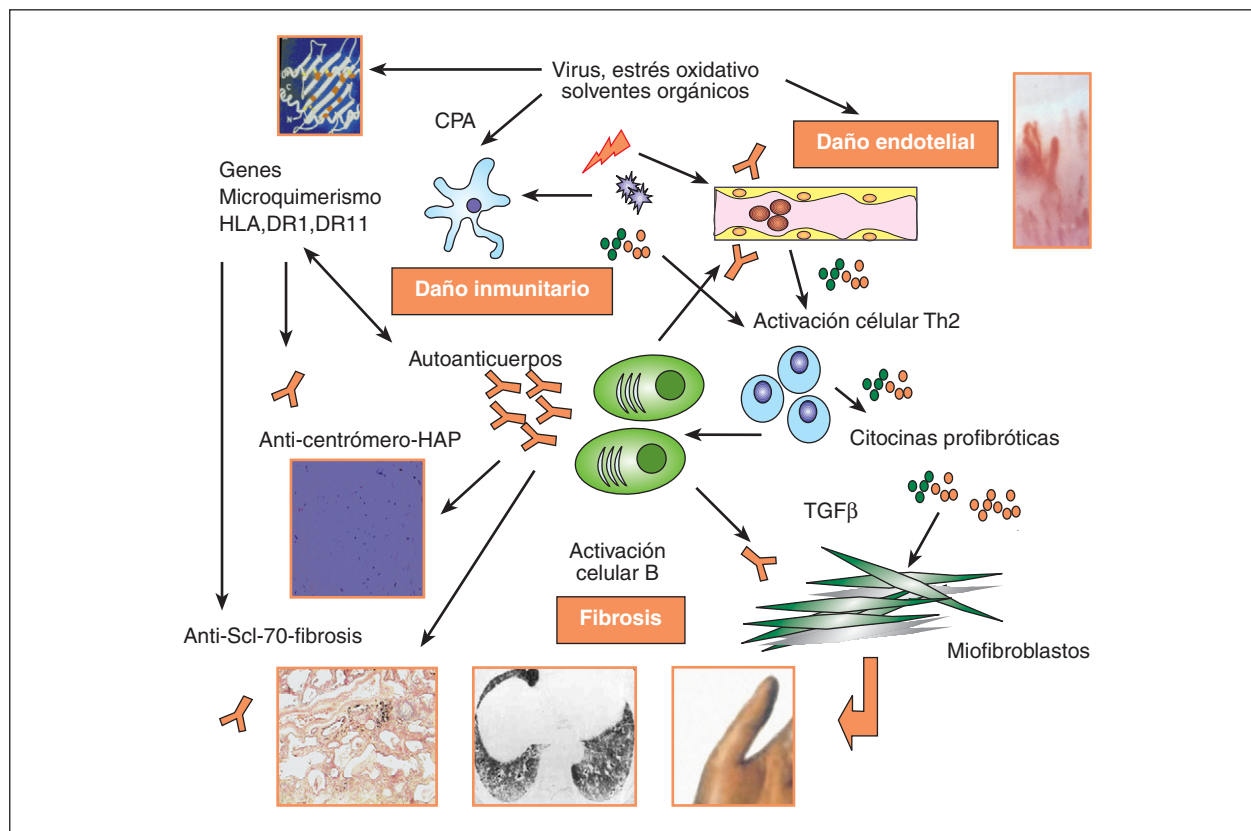
### Aspectos inmunológicos

#### Genética

Hay indicios de que los genes participan en la susceptibilidad del paciente y la progresión de la enfermedad. La asociación más significativa se ha hecho con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y la presencia de anticuerpos específicos para los diferentes subtipos de la enfermedad. Así, los haplotipos del MHC (HLA) DR1 y DR11 se han encontrado asociados a la forma limitada. Cuando se ha estudiado a pacientes con la presencia de anticuerpos anticentromero (ACA), éstos presentan asociación con HLA DQB1\*0301, DQB1\*0501, mientras que la presencia de DQB1\*0201 parece tener un efecto protector<sup>1-2</sup>. Comparando la secuencia de aminoácidos, la ausencia de leucina en la posición 26 en estos haplotipos pudiera dar susceptibilidad a la producción de ACA<sup>1</sup>.

Por otro lado, en la forma difusa de ES, los estudios de HLA han reportado la presencia de HLA DR11 y DR2

Correspondencia: Dra. C. Navarro.  
Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Sistema Nacional de Investigadores-I.  
Calzada de Tlalpan 4502, Sección XVI. 14080 Tlalpan. México DF. México.  
Correo electrónico: mcnavigo@yahoo.com



**Figura 1.** Patogenia de la esclerosis sistémica. CPA: células presentadoras de antígeno; HLA: haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad; TGFβ: factor beta de transformación del crecimiento.

en asociación con anticuerpos antitopoisomerasa. Los alelos DQB1\*0301, DQB1\*0601 fueron encontrados en poblaciones caucásica y japonesa asociados con cambios en tirosina en posiciones 30 y 26, respectivamente<sup>3-4</sup>. Una asociación de DRB1\*1302 y DQB1\*0604 se ha comunicado en pacientes con ES que presentan anticuerpos antifibrilarina<sup>5</sup>.

Otro factor implicado en la fisiopatología de la ES progresiva en relación con los genes y la respuesta inmunitaria es la presencia de microquimerismo. La hipótesis que propone que las células microquiméricas podrían estar involucradas en la patogenia de la ES causando un daño parecido al que se encuentra en la enfermedad injerto contra huésped<sup>6</sup> está fundamentada en 3 observaciones: *a)* la ES predomina en el sexo femenino y en general se desarrolla después de la etapa reproductiva de la paciente, entre los 45 y los 55 años de edad, lo cual indica que algunos eventos relacionados con el embarazo podrían tomar parte en el desarrollo de la enfermedad<sup>7</sup>; *b)* la similitud en el desarrollo de fibrosis en pulmón, esófago y piel<sup>8</sup> entre la ES y la enfermedad injerto contra huésped causada por diferencias en el HLA entre las células del donante y el huésped, y *c)* la comunicación sobre muestras de pacientes con ES en las que se ha encontrado cé-

lulas microquiméricas fetales que, por su origen, portan genes del HLA paternos que difieren de los maternos<sup>9-11</sup>. También mediante la tipificación del HLA, se encontró que las mujeres que tenían hijos que portaban el HLA-DQA1\*0501 tenían 13,5 veces más posibilidades de presentar células microquiméricas de su hijo<sup>11</sup>. Sin embargo, posteriormente se publicó otro estudio donde se señala que el alelo HLA-DQA1\*0501 no es un factor de riesgo de microquimerismo en varias enfermedades autoinmunitarias<sup>12</sup>, por lo que el papel de este alelo continúa en controversia. En otro estudio<sup>10</sup> que consistió en la tipificación del HLA-DR y HLA-DQ, se encontró que las pacientes con ES tenían un hijo monogigoto para el HLA-DRB1 con una frecuencia significativamente mayor que las mujeres control. Esos estudios señalan que, si las células microquiméricas procedentes de un hijo son homocigotas para los alelos del HLA, el sistema inmunitario de la madre no podría reconocer como extraño el HLA del hijo; sin embargo, las células del hijo sí podrían reconocer como extraño el HLA de la madre si ésta es heterocigota para dicho alelo, lo que podría desencadenar una reacción aloinmunitaria contra las células de la madre.

Actualmente la aplicación de la genómica funcional ha permitido establecer asociaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con el desarrollo de alguna afección. En ES, los SNP implicados han sido principalmente en genes que codifican para factores vasorreguladores, como la enzima de conversión de la angiotensina, las endotelinas y la sintetasa de óxido nítrico; marcadores de células B, quimiocinas y sus receptores, citocinas y factores de crecimiento y sus receptores, antioxidantes y proteínas de la matriz extracelular<sup>13</sup>.

### Autoinmunidad

La respuesta inmunitaria innata y la adaptativa tienen un papel primordial en el desarrollo de ES. Se produce una expansión oligoclonal de células T que funcionalmente son de tipo Th2, por las citocinas antiinflamatorias y profibróticas producidas<sup>13,14</sup>. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> muestran hiperregulación de genes como los de la familia del factor beta de transformación del crecimiento (TGFβ). Sin embargo, otros genes activados son los que codifican para quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y sus receptores, metaloproteasas de matriz y moléculas de adhesión. Estos hallazgos se han demostrado también en modelos animales de ES, como los ratones a los que se ha administrado bleomicina<sup>13</sup>. Los linfocitos B también están activados y la producción de autoanticuerpos (AAc) es muy característica de la ES, y diferentes formas clínicas de la enfermedad se pueden agrupar de acuerdo con estos AAc<sup>15</sup>. Los antígenos que reconocen los AAc son principalmente proteínas nucleares. Los pacientes con ES difusa tienen AAc contra topoisomerasa I, ARN-polimerasas o ribonucleoproteínas U3 (RNP), como la fibrilarina. Los pacientes con la forma limitada (CREST) tienen AAc contra proteínas centroméricas o RNP Th/To. El papel patogénico de estos anticuerpos está en controversia. Sin embargo, algunas características hacen suponer que sí son patogénicos, por ejemplo: *a)* estos autoanticuerpos son mutuamente excluyentes, los pacientes que tienen antitopoisomerasa I (Scl-70) no tienen anticentrómero, y viceversa; *b)* hay correlación entre algún tipo de anticuerpo y la afección de algún órgano (anti-Scl-70 se relaciona con el desarrollo de fibrosis pulmonar, pero no está presente en pacientes con crisis renal, que tienen anti-ARN-polimerasa I/III; los pacientes que desarrollan hipertensión arterial pulmonar presentan anticuerpos anticentrómero y anti-Th/To, lo que no se observa en fibrosis pulmonar o crisis renal); *c)* se los encuentra al inicio de la enfermedad, como se ha demostrado en pacientes con fenómeno de Raynaud aislado con anti-Scl-70 o ACA, quienes tienen un 63% más probabilidades de desarrollar ES que si no los tienen, y *d)* la correlación de los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad<sup>16</sup>.

La patogenicidad podría darse: *a)* por amplificarse la respuesta inmunitaria, altera el procesamiento y la presentación del antígeno, al cambiar el sitio de proteólisis o al incluir proteínas acopladas al antígeno en la presentación de éste; *b)* por efecto patogénico directo en células endoteliales o fibroblastos, y *c)* los AAc contra células endoteliales (presentes en un 25-85% de los pacientes) inducen la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, selectina E, integrinas e hiperproducción de citocinas como la interleucina (IL) 1 o la IL-6<sup>17</sup>.

Que la activación endotelial sea consecuencia de daño por autoanticuerpos u otros factores como estrés oxidativo está por determinarse.

Los anticuerpos antitopoisomerasa I se unen directamente con la superficie de los fibroblastos induciéndoles un fenotipo proinflamatorio y proadhesivo<sup>16</sup>.

Los fibroblastos en esclerodermia expresan en exceso el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y son intensos productores de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que inducen la proliferación de fibroblastos y la activación de los genes de colágeno. Recientemente, Baroni et al<sup>18</sup> comunicaron la presencia de anticuerpos que estimulan el PDGFR y alteran la señalización de Ras y, por tanto, la activación de fibroblastos. Otros autoanticuerpos presentes en ES son los que están dirigidos contra proteínas de la matriz extracelular, proteínas de superficies celulares y proteasas.

### Daño vascular

Hay clara evidencia de que los cambios vasculares son de los eventos más tempranos e importantes en ES: prácticamente todos los pacientes la presentan, aunque el grado es variable. Los vasos sanguíneos muestran alteraciones funcionales tanto a la vasoconstricción como a la vasodilatación, lo que podría preceder a los cambios estructurales o ser consecuencia de éstos<sup>13</sup>. Mediante microscopía electrónica, se ha demostrado que los cambios físicos detectados inicialmente en capilares son un incremento en los espacios intercelulares entre las células endoteliales, lo que favorece mayor permeabilidad y, por tanto, el edema de la matriz extracelular<sup>19</sup>. Posteriormente, las células endoteliales per se se muestran edematosas y activadas, con incremento de la producción de diferentes moléculas como factores de crecimiento, citocinas, moléculas de adhesión, factores fibrinolíticos y procoagulantes, sustancias vasoactivas y proteínas de matriz extracelular<sup>20</sup>. La vasculopatía afecta a los capilares y las arteriolas, lo que perjudica al flujo sanguíneo y disminuye la oxigenación tisular. En estadios posteriores se observa apoptosis endotelial, activación de pericitos y proliferación de la íntima, lo que resulta en la obliteración de los vasos, la reducción de capilares, capilares con microaneurismas, etc. El proceso de revascularización también está alterado, aun cuan-

do haya un incremento de factores angiogénicos, y no se forman nuevos vasos probablemente por daño de células endoteliales progenitoras.

No se conoce bien qué es lo que induce el daño vascular, pero hay evidencia de daño inmunitario (anticuerpos anticélulas endoteliales) y también de citotoxicidad no inmunitaria (isquemia, estrés oxidativo). Se ha estudiado la regulación de proteínas que se ven alteradas (ICAM-I, selectinas, endotelinas, óxido nítrico, etc.) como marcadores de enfermedad; sin embargo, hasta la fecha no se ha podido utilizarlo con fines diagnósticos, de seguimiento o pronóstico<sup>21</sup>. Es importante señalar que la terapia vascular es una parte básica en el tratamiento de los enfermos con ES, y el uso de vasodilatadores, anti-oxidantes o fármacos que actúan en la remodelación de los vasos es parte del arsenal terapéutico actualmente.

## Fibrogénesis

Los fibroblastos en pacientes con ES progresiva son fenotípicamente anormales, expresan marcadores de miofibroblastos (alfaactina de músculo liso) y producen en exceso proteínas de matriz extracelular y factores de crecimiento entre los que destaca el TGFβ. Éste es una citocina multifuncional, que actúa a través de sus receptores I y II con una compleja señalización que finalmente tiene un papel crucial en la iniciación y propagación de la respuesta fibrótica<sup>13</sup>. Un modelo animal de esclerodermia incluye una cepa de ratones que tienen modificaciones genéticas en proteínas involucradas en la transducción de señales del TGFβ y que fenotípicamente desarrollan fibrosis dérmica y pulmonar<sup>22</sup>.

Los fibroblastos y miofibroblastos en la ES muestran una expresión incrementada de genes de matriz extracelular, como colágenos tipo I y III, fibronectina y fibrilinas por vías independientes de la activación del TGFβ, lo que indica que hay otros mecanismos fibrogénicos<sup>13</sup>, probablemente inducidos al inicio por productos de células endoteliales o células inmunitarias (AAc); en estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo, estos fibroblastos parecen adquirir cierta autonomía<sup>23</sup>.

Aún quedan muchas preguntas sobre las bases moleculares y celulares de la patogenia de la ES y cómo los mecanismos inmunitarios, el daño vascular y las alteraciones de la matriz extracelular interactúan en forma intrínseca; sin embargo, el conocimiento actual ha permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, y con las nuevas técnicas de genómica y proteómica seguramente en los próximos años se podrá responder a algunas de estas dudas.

## Bibliografía

1. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, Isern RA, Arnett FC. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest.* 1992;89:1208-13.
2. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Falkner D, Twardy DJ, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol.* 1995;42:35-42.
3. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Saidman SL, Bray JD, et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase I antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol.* 1994;40:101-10.
4. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Inoko H, Tsuji K. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest.* 1993;92:1296-301.
5. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Pollard KM, Leaird K, Smith EA, et al. Autoantibodies to fibrillar in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1151-60.
6. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease. Is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum.* 1996;39:191-4.
7. Medsger T. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin. Dermatol.* 1994;12:207-16.
8. Graham-Brown R, Sarkany I. Scleroderma-like changes due to chronic graft-versus-host disease. *Clin Exp Dermatol.* 1983;8:531-8.
9. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1062-7.
10. Nelson L, Furst D, Maloney S, Gooley T, Evans P, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationship of pregnancy in scleroderma. *Lancet.* 1998;351:559-62.
11. Lambert N, Evans P, Hashizumi T, Maloney S, Gooley T, Furst D, et al. Persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1\*0501: Implications in autoimmunity. *J Rheumatol Immunol.* 2000;164:5545-8.
12. Artlett CM, O'Hanlon TP, Lopez AM, Song YW, Miller FW, Rider LG. HLA-DQA1 is not an apparent risk factor for microchimerism in patients with various autoimmune diseases and in healthy individuals. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2567-72.
13. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005;26:587-95.
14. Rottoli P, Magi P, Perari MG, Liberatory S, Nikiforakis N, Bargagli E, et al. Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics.* 2005;5:1423-30.
15. Del Galdo F, Artlett CM. T cell and B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights and therapeutic opportunities. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:123-30.
16. Senecal JL, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheum.* 2005;32:1643-8.
17. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:778-84.
18. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:2667-76.
19. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1980;2:161-70.
20. Morro J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. Scleroderma. En: *Autoimmune Rheumatic Disease.* 2.ª ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 194-215.
21. Hummers LK. Microvascular damage in systemic sclerosis: detection and monitoring with biomarkers. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:131-7.
22. Denton CP, Lindahl GE, Khan K, Shiwen X, Ong VH, Gaspar NJ, et al. Activation of key profibrotic mechanisms in transgenic fibroblasts expressing kinase-deficient type II transforming growth factor-β receptor (TbRIIdK). *J Biol Chem.* 2005;280:16053-65.
23. Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol.* 2005;26:596-602.