

Microquimerismo y Enfermedades Autoinmunes

María Pía Zañartu C.
Becada de Inmunología
Universidad de Chile

En la mitología griega se describe como “quimera” al monstruo con cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón (1).

En Medicina, el término “quimera” se usa para indicar que un individuo presenta poblaciones celulares derivadas de otro individuo, como sería el caso de un paciente sometido a trasplante de médula ósea (1, 2).

El **microquimerismo** se refiere a los bajos niveles de quimerismo en un individuo, y este estado puede tener varias fuentes de origen (transferencia de células fetales entre gemelos bicigóticos, transfusión sanguínea y lactancia materna) (2).

En los últimos años se ha comprobado que durante el embarazo existe un tráfico bidireccional de células en la interfase materno-fetal a través de la placenta. Este tras-paso de células predomina del feto a la madre a partir de la sexta semana de gestación. Se ha observado que las células fetales pueden persistir en la madre por más de dos décadas después del parto, y que las células maternas también pueden sobrevivir en el hijo hasta la vida adulta (2).

En 1996, Bianchi *et al.* demostraron que las células fetales masculinas CD34+ (células precursoras) pueden ser detectadas incluso 27 años después del parto. Estas células también pueden encontrarse en mujeres que cursaron con un embarazo que no se llevó a término (3).

Esta característica de que las células fetales pueden persistir por años en la madre, lleva a pensar que estas células podrían estar relacionadas con algunas enfermedades autoinmunes. La esclerosis sistémica progresiva (ESP) ha sido propuesta como enfermedad modelo para explicar el microquimerismo, debido a sus similitudes clínicas con la enfermedad de injerto versus huésped (EIVH), condición de quimerismo humano que ocurre luego de un trasplante de médula ósea (2, 4).

La EIVH se debe principalmente a las diferencias que existen entre los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del donante y del huésped, fenómeno

que se presenta en el microquimerismo materno-fetal. La EIVH secundaria a trasplante se asemeja a algunas enfermedades autoinmunes como: cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica progresiva; debido a que en todos estos procesos patológicos se produce fibrosis del pulmón, del esófago y de la piel (2, 4).

Con la ayuda de las pruebas de laboratorio se ha podido determinar la presencia de DNA masculino en mujeres que han tenido por lo menos un hijo. Esto se realiza por amplificación de secuencias específicas del cromosoma Y en las células sanguíneas circulantes y en las biopsias de piel en mujeres que sufren de esclerodermia. Esto permite evaluar el microquimerismo de células masculinas en mujeres que han tenido hijos varones (2).

ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA (ESP)

Diferentes estudios han mostrado en la ESP un incremento en el número de células microquiméricas circulantes.

Si bien el microquimerismo puede ser un evento común entre las mujeres que han tenido hijos varones, se ha determinado que la detección de DNA masculino mediante PCR es más frecuente entre las mujeres con diagnóstico de ESP que en las mujeres control, tanto a nivel de las células sanguíneas circulantes, como en las biopsias de piel afectada (1, 4).

En investigaciones posteriores se trató de determinar el fenotipo de las células microquiméricas que se encontraban en la sangre periférica. Para esto, se separaron las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+, luego ambas poblaciones se analizaron por PCR para una secuencia específica del cromosoma Y. Los resultados mostraron un incremento significativo de las células microquiméricas en las poblaciones de linfocitos T CD4+ de las pacientes con ESP difusa en comparación con los controles (2). Otros

estudios han demostrado que es posible encontrar microquimerismo entre otras células como los linfocitos B, los Natural Killer (NK) y los monocitos; en la médula ósea y en otros tejidos afectados (4, 5).

Es importante señalar que también se han reportado resultados en donde la frecuencia de microquimerismo entre pacientes y mujeres sanas no es diferente. Las diferencias entre los resultados publicados pueden deberse al uso de diferentes técnicas de detección, cada una con distintos grados de sensibilidad. En estos casos es necesario descartar, cuando se han obtenido resultados positivos, que las muestras no se hayan contaminado con pequeñas cantidades de DNA masculino (2).

En suma, los resultados de microquimerismo masculino por PCR en mujeres con ESP son muy comunes, debido a la facilidad con que se pueden identificar células masculinas en un paciente de sexo femenino. Los resultados reportados muestran que esta técnica debe aplicarse cuidadosamente y verificarse con métodos alternativos.

Otra aproximación al estudio de microquimerismo consiste en el uso de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) para la detección de secuencias específicas de los cromosomas X e Y en médula ósea y en otros tejidos. A través de este método es posible detectar en mujeres que han tenido hijos varones, la portación de un cromosoma Y en células mesenquimales o en otras líneas celulares (2, 6, 7) (Figura A y B).

MICROQUIMERISMO Y MHC

Como se mencionó con anterioridad, se ha dicho de manera hipotética que las células microquiméricas pueden causar un daño parecido al de la EIVH. Dado que dicha enfermedad se desarrolla en gran medida por una incompatibilidad entre MHC de las células del donante y del huésped; resulta muy importante tipificar el MHC de los pacientes con ESP, así como el de las células microquiméricas. Esto se realiza con el fin de analizar una posible asociación entre la compatibilidad y la persistencia de microquimerismo en dichos pacientes. El primer estudio que buscó asociación entre la presencia de microquimerismo y la compatibilidad del MHC entre mujeres con ESP y sus hijos, consistió en la tipificación del MHC clase I y clase II DR y DQ. Se encontró que las pacientes con ESP tenían un hijo homocigoto para el MHC DRB1 con una frecuencia significativamente mayor que las mujeres control. El que las células microquiméricas procedentes de un hijo sean homocigotos para un alelo MHC tiene implicaciones inmunológicas interesantes. Si bien es cierto que el sistema inmunológico de la madre no podría reconocer

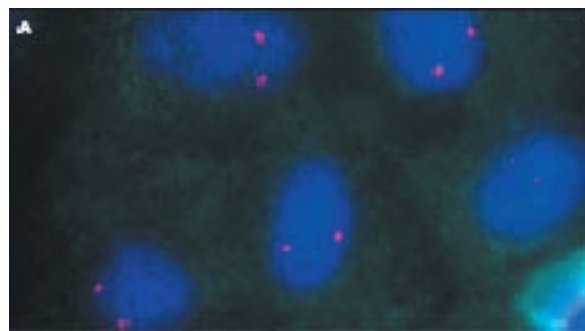


Figura A. Células mesenquimales no quiméricas obtenidas de la médula ósea de una mujer (XX) bajo la detección FISH (6).

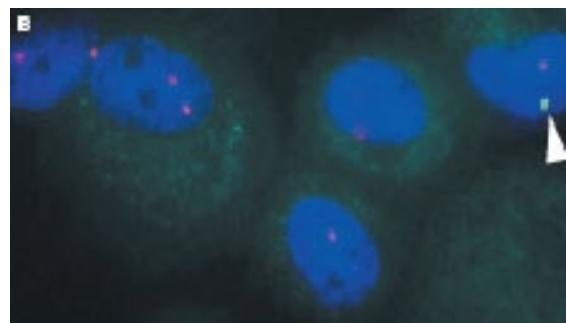


Figura B. Células mesenquimales de mujeres que han tenido hijos varones. En una de estas células se detecta en verde la portación de un cromosoma Y. La flecha indica la marcación de un cromosoma y en uno de estos celdos (6).

como extraño el MHC del hijo, las células del hijo sí podrían reconocer como extraño el MHC de la madre y desencadenar, en consecuencia, una reacción aloinmune en contra las células maternas (2).

MICROQUIMERISMO EN OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

El microquimerismo fetal ha sido estudiado en las siguientes enfermedades autoinmunes:

a) **Cirrosis biliar primaria (CBP).** Esta es una enfermedad inflamatoria progresiva de origen autoinmune, que afecta principalmente a mujeres y que comparte características clínicas con la ESP y la EIVH. Los primeros estudios realizados por la técnica PCR no lograron demostrar diferencias microquiméricas entre mujeres enfermas con CBP y los grupos controles. Sin embargo, al realizar los análisis por FISH sí se ha encontrado mayor microquimerismo en las mujeres con CBP (2). Los datos obteni-

dos hasta ahora no son suficientes para demostrar que el microquimerismo sea un evento esencial para el desarrollo de esta enfermedad (2, 4).

b) **Síndrome de Sjögren (SS).** El SS se caracteriza por presentar lesiones inflamatorias que afectan principalmente las glándulas excretoras lacrimales y salivales. En algunos estudios se ha demostrado que el tejido extraído de estas glándulas es positivo para DNA masculino y no así en las células sanguíneas circulantes, sugiriendo que sólo habría un microquimerismo local a nivel glandular. Se ha demostrado, además, la existencia de células quiméricas en glándulas salivales de pacientes con ESP, independientemente de la presencia de un SS secundario (2, 4). Debido al reducido número de estudios, así como de pacientes con SS, y a los resultados algunas veces contradictorios, resulta difícil establecer si el microquimerismo es o no un factor predisponente para el desarrollo de SS (2).

c) **Lupus eritematoso sistémico (LES).** Enfermedad predominante en mujeres en las cuales también se ha buscado microquimerismo. El primer estudio se realizó en tejidos procedentes de la autopsia de una mujer que murió por las complicaciones de la enfermedad. El análisis de los tejidos se hizo por FISH, y se encontraron células microquiméricas masculinas en todos los tejidos afectados por el lupus, que eran bazo, tiroides, riñón, intestino grueso y delgado, pulmón, corazón y piel. De manera interesante, los tejidos normales de la misma paciente no presentaban células microquiméricas. Aquí también resulta difícil establecer el rol del microquimerismo en el desarrollo de la enfermedad, debido al reducido número de investigaciones y a algunos resultados contradictorios (2).

d) **Enfermedades del tiroides.** Tres estudios han investigado el microquimerismo fetal en el tiroides. La tiroiditis es de particular interés, ya que es una enfermedad con una predilección femenina y alta incidencia en el período post parto. Un estudio encontró DNA masculino con mayor frecuencia en mujeres con tiroiditis de Hashimoto. Otro trabajo encontró células masculinas en pacientes con tiroiditis, pero además en tejidos tiroideos con adenoma y carcinoma. Un tercer estudio demostró que el microquimerismo intratiroideo era más frecuente entre las mujeres con enfermedad de Graves (4). En conjunto, estos estudios sugieren que el microquimerismo puede estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad, aunque hacen falta más estudios que corroboren estos hallazgos (2).

e) Finalmente, el microquimerismo se ha postulado también en las erupciones polimórficas del embarazo, la cardiomiopatía perinatal y en la dermatomiositis juvenil (2).

CONCLUSIONES

La información que existe hasta ahora sugiere que la simple detección por PCR de células microquiméricas no es suficiente para aclarar el papel de estas células en el desarrollo de alguna patología, en este caso patologías autoinmunes. Son muchas las enfermedades en que se ha encontrado microquimerismo, lo que pone de manifiesto la necesidad de estandarizar las técnicas de identificación utilizadas, así como de hacer más estrictos los criterios de selección de las poblaciones a estudiar.

Debemos considerar, además, que el microquimerismo es relativamente frecuente en individuos sanos y, por lo tanto, no debe ser entendido como un factor adverso para el huésped. En este contexto, se ha sugerido que lo que podría determinar un efecto deletéreo de la célula microquimérica sería la compatibilidad entre el MHC del huésped y de su población de células microquiméricas. Asimismo, se cree que deben existir vías inmunorregulatorias específicas que permitan a las células microquiméricas persistir en el huésped, pero que a su vez eviten un efecto nocivo.

Es importante destacar que los estudios en que se ha analizado la presencia de microquimerismo se han realizado en enfermedades complejas, donde intervienen para su desarrollo factores genéticos y hormonales; así la interpretación de las células microquiméricas se debe dar en el contexto de la interacción de todos estos factores. Por esto se ha sugerido que estas células podían ser activadas por un posible factor ambiental y, una vez activas, reconocerían disparidades en el MHC del huésped, posteriormente viajarían a la piel y otros órganos, pudiendo iniciar una cascada de eventos, incluyendo la secreción de citoquinas y el reclutamiento de células inflamatorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nelson J.L Microchimerism and Autoimmune Disease. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338:1223-1225.
2. Martha Livier Bustos Espinoza. Microquimerismo y enfermedades humanas. *Revista Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (México)* 2003; 16(4):261-270.
3. Aractingi S, Sibilla J y cols. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46(4):1039-1043.
4. Lambert N y Nelson J.L. Microchimerism in autoimmune disease: more questions than answers? *Autoimmunity Reviews* 2003; 2:133-139.
5. Lambert NC, Erickson TD y cols. Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real time polymerase chain reaction. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(3):906-914.
6. O'Donoghue K, Chan J y cols. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *The Lancet. Research letters* 2004; 364:179-82.
7. Johnson KL, Nelson JL y cols. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44(8):1848-1854.