

Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales

Evelyn Silva C.

Sección de Inmunología y Alergología,
Depto. de Medicina Interna,
Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una diversidad de manifestaciones clínicas. A pesar de que su etiología es desconocida, existen susceptibilidades en los genes relacionados con la presentación antigénica, diferenciación y supervivencia de linfocitos B, activación linfocitaria, proliferación y apoptosis, producción de citoquinas y barrido de restos apoptóticos, que asociados a factores ambientales y hormonales determinan que la enfermedad se manifieste. En los eventos iniciales de su inmunopatogenia destaca el rol de una apoptosis defectuosa que determina, por una parte, la liberación de autoantígenos modificados hacia la circulación y, por otra, la supervivencia de linfocitos T y linfocitos B autorreactivos, con la generación de anticuerpos predominantemente contra antígenos nucleares, aunque los autoanticuerpos pueden estar dirigidos contra cualquier otro antígeno. La multiplicidad de manifestaciones clínicas se debe a la ubicuidad de estos antígenos.

Palabras clave: Lupus, autoinmunidad, patogénesis.

Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, Part I: Initial Predisposing Factors and Events

Summary

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease that is characterized by the production of autoantibodies and a great diversity of clinical manifestations. Although its etiology is unknown, there is susceptibility to genes associated to the antigenic presentation, differentiation and survival of B lymphocytes, lymphocyte activation, proliferation, apoptosis, cytokines

production and clearance of apoptotic bodies, which in association with environmental and hormonal factors determines the manifestation of the disease.

The initial events in the pathogenesis of SLE include defects in apoptosis that produce, on one hand, the liberation of modified autoantigens into circulation and, on the other hand, the survival of T and autoreactive B lymphocytes with the generation of antibodies, predominantly against nuclear antigens, though the autoantibodies may be directed against any other antigen. The multiplicity of clinical manifestations is due to the ubiquity of these antigens.

Key words: Lupus, autoimmunity, pathogenesis.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una diversidad de manifestaciones clínicas. A pesar que su etiología es desconocida, factores genéticos y factores ambientales contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica.

De manera similar a muchas enfermedades autoinmunitarias, ocurre predominantemente en mujeres en edad fértil y en una relación mujer a hombre de 9:1.⁽¹⁻⁴⁾

A continuación se revisarán los factores genéticos, hormonales y ambientales que participan en la patogénesis del LES y el rol de las alteraciones en el proceso de apoptosis implicadas en el inicio de la enfermedad. En una próxima edición se revisarán la participación de cada uno de los componentes del sistema inmune y el rol de los autoanticuerpos en la patogénesis de la enfermedad.

INMUNOPATOGENIA

El sistema inmune ha sido diseñado para proteger al huésped contra patógenos extraños sin causar daño a los tejidos propios. Esto se obtiene mediante un complejo sistema que logra un delicado balance entre la defensa de lo propio y la autorreactividad. En el LES, la producción universal de autoanticuerpos y las características patológicas de inflamación, vasculitis, vasculopatía y depósito de complejos inmunes evidencian un fracaso en la regulación de la autorreactividad. La heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas refleja la multiplicidad de alteraciones genéticas, hormonales e inmunológicas que contribuyen a la enfermedad clínica.⁽⁴⁾

I. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INMUNOPATOGENIA

1. Factores genéticos

El LES es una enfermedad multigénica. La mayoría de los alelos asociados a LES están presentes en individuos sanos, pero sólo cuando estos alelos están presentes de manera combinada e interactúan con un gatillante ambiental apropiado aparecerá el fenotipo tipo lupus. La tasa de concordancia para lupus entre gemelos monocigotos es de un 25% y de un 2% entre gemelos dicigotos. Estas tasas indican una contribución genética importante, pero no suficiente para causar la enfermedad.

Los genes asociados a susceptibilidad para LES incluyen aquellos que participan en la presentación antigénica, diferenciación y supervivencia de linfocitos B (LB), activación linfocitaria, proliferación y apoptosis, producción de citoquinas y barrido de restos apoptóticos.^(1, 2, 4, 5)

a) Genes asociados con la presentación antigénica

Polimorfismos en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) determinan los péptidos pertenecientes a antígenos propios y antígenos extraños que serán asociados con las moléculas MHC para ser reconocidos por el repertorio de linfocitos T (LT) *naïve*. El haplotipo antígeno leucocitario humano (HLA) DR2 en población afroamericana, africana, taiwanesa y coreana, y el haplotipo HLA DR3 en población caucásica, se asocian con dos a tres veces mayor riesgo para el desarrollo de LES. Recientes evidencias han demostrado asociaciones cerradas entre anticuerpos anti-Ro y HLA DR3 y anticuerpos anti-La y HLA DR25 en congruencia con el concepto de que el antígeno dirige el proceso de reconocimiento del LT.^(2, 4) Los locus MHC que generan la mayor asociación estadística con LES se asocian con la producción de

específicos autoanticuerpos, sugiriendo que las moléculas MHC de clase II promueven la expansión de LT autoantígenos específicos y la producción de autoanticuerpos dependientes de LT.

b) Genes asociados a la activación, proliferación y función linfocitaria

BLK (B-cell-specific tyrosine kinase): Es una proteína miembro de la familia de las quinasas Src asociadas al receptor de LB (BCR). La estimulación del BCR se traduce en fosforilación de BLK y activación de su función quinasa mediando efectos activadores del LB.

BANK1 (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1): Es una proteína adaptadora que une la familia de tirosinquininas Src activadas por estímulo del BCR a canales de calcio. Ratones deficientes en BANK1 muestran formación espontánea de centros germinales y aumento de su respuesta proliferativa a CD40L.⁽⁵⁾

Receptores Fcγ: Los receptores FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16) son receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) y complejos inmunes. Presentan distintas afinidades de unión para la IgG y pueden tener un efecto activador (FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa y FcγRIIIb) o inhibitorio (FcγRIIb) de las células que los expresan. Así, deficiencias en los receptores Fc RIIb resultan en una disminución del umbral de activación del LB y en la falta de regulación para las células dendríticas y macrófagos activados vía receptores Fcγ.^(4, 6)

En el LES algunos polimorfismos en los genes que codifican para los receptores Fcγ se traducen en mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad.

CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4): Esta molécula aumenta su expresión sobre los LT activados, cumpliendo una función inhibitoria de la activación linfocitaria. Además, es crítica para la activación de LT regulatorios. En la patogenia del LES, así como de otras enfermedades autoinmunes, participan alelos para CTLA-4 que llevan a una menor producción de CTLA-4 soluble y, por lo tanto, falta de control de la respuesta inmune e inflamación letal en modelos animales.

PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase N22): Es una tirosina fosfatasa responsable de la inhibición del receptor de LT (TCR). Polimorfismos en el gen que codifica para esta proteína también han sido descritos en el LES y otras enfermedades autoinmunes, traduciéndose en una activación desregulada del LT.^(4, 5)

c) Genes relacionados con citoquinas y quemoquinas

MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*): Polimorfismos en el gen de la proteína quimioatrayente de monocitos, LT de memoria y *natural killer* (NK) se asocian con nefritis lúpica. MCP-1 es sobreexpresada en las células tubulares renales y en el glomérulo y sus concentraciones urinarias se encuentran aumentadas en pacientes con nefritis lúpica activa.

Interferones tipo I: Polimorfismos en los genes que codifican para la tirosina quinasa 2 se asocian con aumento en la expresión de interferones tipo I (IFN α , IFN β) en el LES.⁽⁷⁾

IL-10: Se han reportado múltiples polimorfismos en el gen que codifica para IL-10 con resultados contrapuestos con respecto a la susceptibilidad para LES. Sin embargo, estudios demuestran que sus niveles están consistentemente aumentados en pacientes con LES y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Por otra parte, dentro de los efectos biológicos de la IL-10 está la estimulación de poblaciones policlonales de LB. Polimorfismos en el gen que codifica para esta interleuquina se asocian con mayor susceptibilidad a LES, pero su importancia es modulada por la etnia.

TNF: Se han descrito varios polimorfismos para TNF α y TNF β . Estas asociaciones también están influenciadas por la etnia. Sin embargo, los estudios muestran resultados controversiales.^(1, 4, 5)

d) Genes asociados con el barrido de restos apoptóticos

La reducida captación de células apoptóticas ha sido implicada en el inicio de la enfermedad en modelos murinos de LES. Deficiencias en los componentes del sistema del complemento que tienen efectos en la solubilidad y barrido de restos apoptóticos y complejos inmunes son susceptibilidades genéticas para LES bien documentadas. Así, pacientes con severas deficiencias (alelos nulos) de C2, C4 y C1q presentan un 10%, 75% y 90% de riesgo, respectivamente, de desarrollar LES. Polimorfismos en los genes que codifican para la lectina que une manosa (MBL) y la proteína C reactiva, ambos reactantes de fase aguda que facilitan la opsonización y fagocitosis de complejos inmunes, restos apoptóticos y microbios, también se asocian con mayor susceptibilidad a LES, principalmente en población china e hispana.^(1, 4, 5) Polimorfismos en *Fc γ RIIa* se asocian con un deficiente barrido de restos apoptóticos y LES.⁽⁵⁾

e) Genes asociados con la sobrevida celular

Bcl-2/Bax: Estos genes codifican para una familia de proteínas cuyo prototipo es Bcl-2 que participan en el control de la maquinaria efectora de la apoptosis celular. En pacientes con LES los niveles intracelulares de Bcl-2 están aumentados y en modelos murinos el aumento en la expresión de Bcl-2 (proteína antiapoptótica) se encuentra incrementado, asociado a serología tipo lupus y nefritis en ratones con ciertas características genéticas. Cuando se combinan los alelos Bcl-2 e IL-10 susceptibles para LES el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta 40 veces.^(4, 5, 8, 9)

Fas/Fas ligando: Fas ligando (Fas-L) expresado sobre linfocitos activados unido a Fas (CD95) estimula la vía de señalización que lleva a apoptosis celular. De esta manera, al inducir apoptosis, Fas contribuye a la eliminación de LT y LB autorreactivos. Polimorfismos en los alelos que codifican para estas moléculas se asocian con mayor susceptibilidad para LES.⁽⁴⁾

La Figura 1 muestra un modelo patogénico del LES que resume las susceptibilidades genéticas descritas asociadas a su desarrollo. Gatillantes ambientales (luz ultravioleta, drogas desmetiladas e infecciones) inducen apoptosis o generan estímulos a nivel de los ácidos nucleicos que activan la respuesta inmune innata a través de vías dependientes o independientes de receptores tipo Toll (TLR), llevando a la secreción de IFN tipo I. Además, variantes patogénicas en los factores reguladores de IFN

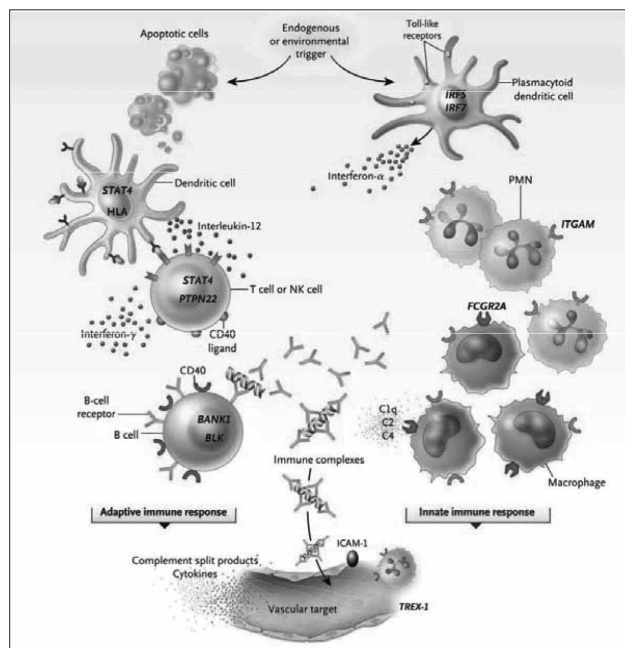


Figura 1. Modelo patogénico del LES basado en polimorfismos genéticos. Obtenida de Crow M. N Engl J Med 2008; 358:956-961.

tipo I, IRF5 y posiblemente IRF7 contribuyen al aumento en la producción de IFN por las DC plasmocitoides. Los IFN tipo I tienen múltiples efectos inmunomoduladores, entre ellos, favorecen la presentación antigénica y la activación y diferenciación de LB a plasmocitos secretores de anticuerpos. El deterioro en el barrido de las células apoptóticas, por ejemplo, por deficiencias en los componentes del complemento (C1q, C2 y C4), permite la exposición al sistema inmune de una cantidad de autoantígenos suficientes para una efectiva presentación a LT. Por otra parte, determinados polimorfismos para las moléculas MHC II pueden favorecer la presentación de estos antígenos a LT autorreactivos. Polimorfismos en moléculas reguladoras como PTPN22 y STAT4 favorecen la activación de LT en el curso de la respuesta inmune adaptativa a antígenos propios y modifican el perfil de citoquinas producidas en células presentadoras de antígenos (CPA), LT y NK en respuesta a IFN α . La activación de LB vía LT dependiente y la producción de autoanticuerpos son amplificadas por la expresión alterada de BLK y BANK-1. Una vez generados los autoanticuerpos, éstos se unen a los ácidos nucleicos liberados desde los restos apoptóticos para formar complejos antígeno-anticuerpo, que vía TLR estimulan y amplifican la producción de IFN α , y debido a variantes patogénicas de los receptores Fc γ RIIa de macrófagos, se acumulan en los tejidos blancos, incluyendo piel y vasos sanguíneos.⁽⁵⁾

2. Factores hormonales

La más clara evidencia del rol de las hormonas sexuales en el LES es que afecte principalmente a mujeres en edad fértil. Numerosos estudios correlacionan embarazo, menstruación y uso de anticonceptivos orales con altas dosis de estrógenos con actividad de la enfermedad, sugiriendo un rol para esta hormona. Además, existe un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol y del metabolito 16 α -hidroxiestrona durante el LES activo.

Los *estrógenos* promueven la pérdida de la tolerancia en ratones sin predisposición genética para LES. Facilitan la sobrevida de LB autorreactivos a través del aumento en la expresión de Bcl-2 y el aumento de la expresión de CD40L en LT. Así, los estrógenos facilitan la maduración de LB *naive* autorreactivos y patogénicos.^(4,10)

Otros efectos de los estrógenos sobre el sistema inmune, *in vitro*, es la reducción de la apoptosis de células mononucleares de sangre periférica, reducción de los niveles de TNF α , activación de células dendríticas (DC) y reducción en el número de colonias de granulocitos y macrófagos.

A pesar de todos los efectos de los estrógenos sobre

el sistema inmune, hay varias excepciones para el rol de éstos en el desarrollo de LES. Por ejemplo, puede ocurrir en niños, en mujeres posmenopáusicas su actividad no disminuye, y puede ocurrir en hombres donde tiende a ser más severo.⁽¹⁰⁾

La *prolactina* es otra hormona asociada a LES. Altos niveles de prolactina han sido reportados en el 20% de los pacientes con LES. En ratones propensos genéticamente a LES, la exposición a prolactina exacerba la enfermedad. Los receptores para prolactina se encuentran en una variedad de células, incluyendo LT y LB, y su administración resulta en la expansión de LB autorreactivos de fenotipo folicular (LT dependiente). Al igual que los estrógenos, la prolactina aumenta la expresión de Bcl-2 en LB y CD40L en LT, lo que se traduce en el rescate de LB autorreactivos. En humanos con LES, existe relación entre altos niveles de prolactina y la actividad de la enfermedad. La administración de bromocriptina asociada a hidroxiclороquina ha mostrado reducir la actividad clínica.⁽¹⁰⁾

En relación a los *andrógenos*, se han descrito bajos niveles de testosterona y altos niveles de estrógenos en hombres con LES, y bajos niveles de testosterona y de dehidroepiandrosterona (DHEA) en mujeres con LES. La DHEA es el principal producto de las glándulas adrenales en hombres y mujeres, y ésta puede ser convertida a testosterona y estradiol. En el LES hay una disminución de sus niveles debido al paso de DHEA-S a cortisol o androstenediona. A nivel del sistema inmune, DHEA tiene múltiples efectos, entre ellos, favorece la producción de IL-2 por LT normales; y los bajos niveles presentes en el LES aceleran la apoptosis de las células mononucleares en sangre periférica. En modelos murinos de LES, DHEA previene la aparición de anticuerpos anti DNA, aumenta la sobrevida y retarda la expresión de IL-10 e IL-6, asociadas a la progresión de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

3. Factores ambientales

Diversos factores ambientales han sido implicados en el desarrollo del LES. Algunos están asociados con el inicio de la enfermedad clínica, otros, con exacerbaciones y otros están presentes desde mucho antes del desarrollo clínico de la enfermedad. Un individuo genéticamente susceptible puede necesitar exposiciones a múltiples estímulos ambientales desde tempranamente en la vida antes de cruzar el umbral y desarrollar la enfermedad clínica. Presumiblemente, muchos individuos de la población normal tienen la susceptibilidad genética y las exposiciones ambientales, pero nunca desarrollan la enfermedad clínica. Sin embargo, ellos pueden ser identificados por la presencia de autoanticuerpos.

Dentro de los factores ambientales más frecuentemente asociados a LES encontramos:

Tóxicos: Exposiciones ocupacionales a sílice desde 13 años antes al inicio de la enfermedad han sido asociadas a LES. Otros agentes incluyen aminas aromáticas, silicona, cloruro de vinilo, solventes orgánicos y metales pesados.⁽¹¹⁾

Fármacos: Procainamida, hidralazina y quinidina, todos capaces de inducir lupus asociado a drogas.^(1, 3, 11)

Infecciones virales: Se ha encontrado una fuerte asociación principalmente con infección por virus Epstein-Barr (VEB) para el que se ha descrito asociación temporal entre el inicio del lupus y la ocurrencia de la infección por VEB. Un estudio caso-control en niños y adultos jóvenes mostró que los anticuerpos anti VEB estaban presentes en el 99% de los casos y el DNA del virus, en el 100% de los pacientes con lupus, proporción mayor a la encontrada en el grupo control.⁽¹⁾ El VEB favorece la autoinmunidad a través de la síntesis de IFN tipo I por las DC, la activación de LB, la reactividad cruzada entre proteínas como el antígeno nuclear 1 Epstein-Barr (EBNA-1) y los autoantígenos SmB y SmD1, Ro y La. Además, el VEB expresa una proteína similar a la IL-10, que probablemente estimule la producción de anticuerpos; una proteína homóloga a Bcl-2 que le permite resistir la apoptosis de las células B infectadas, y proteínas latentes de membranas (LMP1 y LMP2a) que inhiben la apoptosis y promueven la supervivencia de LB a través de la homología funcional entre LMP1 y la molécula coestimuladora CD40.^(3, 12, 13)

Luz ultravioleta (UV): Es el factor ambiental más claramente asociado a LES, pues exacerba la enfermedad en muchos individuos. La luz UV induce la apoptosis de los queratinocitos por daño directo de su DNA, llevando a la exposición de autoantígenos al sistema inmune. También la radiación ultravioleta induce la síntesis de citoquinas proinflamatorias por los queratinocitos como IL-1 α .^(1, 3, 14)

II. ROL DE LA APOPTOSIS EN LA PATOGÉNESIS DEL LES

Durante el proceso normal de apoptosis, DNA y RNA son modificados debido a la fragmentación realizada por proteasas, caspasas y endonucleasas; además, ocurren modificaciones postranscripcionales como metilaciones, fosforilaciones y desfosforilaciones, citrulinación, ADP-ribosilación y transglutaminación. Todo esto lleva a la generación de autoantígenos que son transportados en vesículas hacia la superficie de la célula apoptótica y que rápidamente son eliminados por el sistema fagocí-

tico antes que el contenido de estas vesículas pueda ser liberado (Figura 2). Todo este proceso es acompañado de la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF β), resultando en la inducción de tolerancia.^(4, 8, 14)

Durante la respuesta inmune, la rápida remoción de los LT efectores después de una infección, por ejemplo, es tan importante como la expansión clonal de LT antígeno-específicos en un individuo sano. El fracaso en la eliminación de LT activados aumenta el riesgo de reactividad cruzada con antígenos propios y una sostenida reacción autoinmune. Para asegurar que la resolución de la respuesta inmune ocurra rápidamente, se ponen en marcha procesos que promueven la muerte celular activa de LT clonalmente expandidos.⁽⁴⁾

En la patogénesis del LES se han descrito alteraciones en la apoptosis celular y, como se ha mencionado, en la remoción de células y cuerpos apoptóticos por los fagocitos. De esta forma, hay liberación de autoantígenos con exposición de epítopes crípticos (como fosfolípidos aniónicos, principalmente fosfatidilserina) y neoepítopes (producidos por las modificaciones a los antígenos propios durante la apoptosis) con la consiguiente activación de CPA, LT, LB, generación de anticuerpos y formación de complejos inmunes (Figura 3).^(9, 15)

En relación a la disregulación de la apoptosis, como se revisó previamente, existen polimorfismos genéticos, factores hormonales y factores ambientales que pueden favorecer la supervivencia de LB y LT autorreactivos, por ejemplo, por aumento intracelular de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 o por defectos en receptores como Fas y Fas-L. Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado que los fagocitos de pacientes con LES tienen menor capacidad de fagocitosis que aquellos provenientes de individuos sanos. La disminución de la remoción de restos apoptóticos en modelos murinos ha sido implicada con el inicio de la enfermedad. Deficiencias en C2, C4, C1q, MBL y PCR se asocian con mayor susceptibilidad a LES. Debido al deficiente barrido de los restos apoptóticos, los pacientes con LES presentan acumulación de ellos en lugares donde habitualmente no existen, como en los centros germinales de los nódulos linfáticos y en la médula ósea. En individuos sanos, los restos apoptóticos son detectados casi exclusivamente en el interior de los macrófagos; en pacientes lúpicos, los restos apoptóticos se encuentran fuera de estas células. De esta manera, restos apoptóticos se encuentran unidos a la superficie de las células dendríticas foliculares (DCF), las que pueden proveer de señales de supervivencia a LB autorreactivos. A diferencia de lo que ocurre en individuos sanos, donde los LB autorreactivos que son generados por mutaciones somáticas no reciben señales de supervivencia y sufren apoptosis. En

la zona del manto, los LB autorreactivos pueden obtener más señales de sobrevivencia que permitan su diferenciación a células plasmáticas secretoras de autoanticuerpos y LB de memoria. Otros autores han demostrado la presencia de altas cantidades de restos apoptóticos en la médula ósea de pacientes con LES, lugar donde normalmente se seleccionan LB, pudiendo explicar así la pérdida de tolerancia de LB y la inducción de LT helper (LTh) para autoantígenos.^(1, 4, 9, 15)

La Figura 3 esquematiza la hipótesis general para el LES considerando las alteraciones de la apoptosis, incluido el deficiente barrido de los restos apoptóticos, en el inicio de la enfermedad.

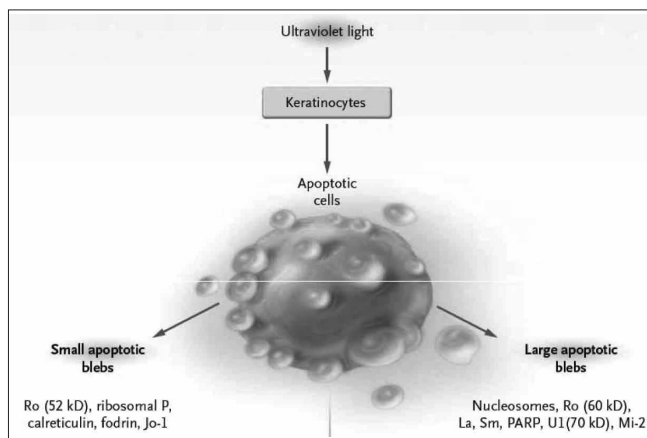


Figura 2. Inducción de vesículas de superficie durante la apoptosis. Estas vesículas contienen autoantígenos que en un individuo sano son rápidamente eliminados por los fagocitos en un ambiente de citoquinas antiinflamatorias.

Obtenida de Rahman *et al.* N Engl J Med 2008; 358:929-939.

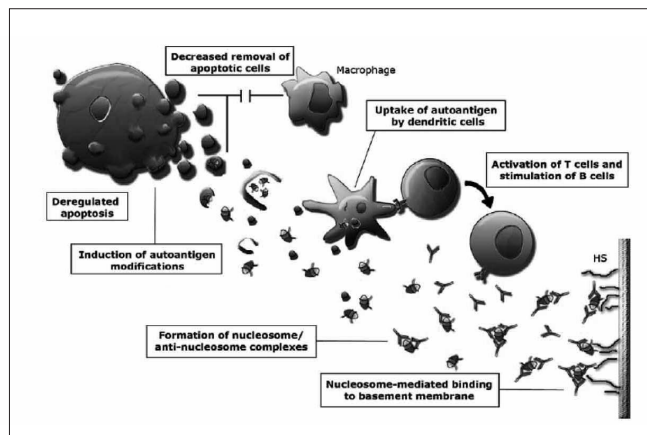


Figura 3. Hipótesis general para la génesis del LES. La regulación alterada de la apoptosis y/o la deficiente remoción de células y cuerpos apoptóticos lleva a la liberación hacia la circulación de autoantígenos modificados (cromatina). Esto estimula una respuesta autoinmune con la formación de complejos inmunes patogénicos.

Obtenida de Muñoz *et al.* Lupus 2008; 17:371-375.

CONCLUSIONES

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una diversidad de manifestaciones clínicas. Es de origen multigénico, y éste es un factor fundamental a considerar; un único polimorfismo genético no es capaz de desencadenar la enfermedad: es necesaria la presencia de múltiples polimorfismos genéticos y de la asociación a factores ambientales y hormonales para que la enfermedad se manifieste.

En un intento por integrar las distintas alteraciones inmunológicas descritas en el LES, se debe comenzar desde las alteraciones de la apoptosis y la falla en el barrido de los restos apoptóticos, ya que esto se traduce en la liberación constante de autoantígenos modificados que son expuestos a un sistema inmune con susceptibilidades genéticas para autoinmunidad. Los autoantígenos llevan a la generación de anticuerpos predominantemente contra antígenos nucleares, aunque los autoanticuerpos pueden estar dirigidos contra cualquier otro antígeno. La multiplicidad de manifestaciones clínicas se debe a la ubicuidad de estos antígenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rahman A, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2008; 358:929-939.
- Hahn B. Lupus Eritematoso Generalizado. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª edición. México. McGraw-Hill Interamericana, 2005, págs. 2158-2165.
- Abbas A. Enfermedades de la inmunidad. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 7ª edición. Madrid. Elsevier, 2006, págs. 232-239.
- Aranow C, Diamond B, Mackay M. Systemic lupus erythematosus. Rich R. Clinical Immunology Principles and Practice. 3rd edition. Philadelphia. Mosby Elsevier, 2008, págs. 749-776.
- Crow M. Collaboration, Genetic associations, and Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2008; 358:956-961.
- Abbas A, Lichtman A. Activación de los linfocitos B y síntesis de anticuerpos. Abbas A, Lichtman A. Inmunología celular y molecular. 5ª edición. Madrid. Elsevier, 2006, págs. 189-215.
- Rönnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. Lupus 2008; 17:394-399.
- Kalbhenn K. Apoptosis y patología autoinmune. Reumatología 2002; 18(1):24-29.
- Munoz LE, Van Bavel C, Franz S, Berden J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lupus 2008; 17:371-375.
- Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Lupus 2008; 17:412-15.
- Edwards CJ, Cooper C. Early environmental exposure and the development of lupus. Lupus 2006; 15:814-819.
- Harley JB, Harley ITW. The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. Lupus 2006; 15:768-777.
- Rönnblom L, Eloranta M, Alm G. The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 2006; 54:408-420.
- Kunh A, Bijl M. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. Lupus 2008; 17:389-393.
- White S, Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:557-562.