

Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI

Etiopathogenic factors of autoimmune diseases in the 21st century

Maricarmen González Costa¹ <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>

Alexander Ariel Padrón González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9176-8565>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: paxander@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La etiología de las enfermedades autoinmunes aún se desconoce, aunque se plantean diferentes causas.

Objetivo: Describir el rol de factores como las hormonas, alimentación, estrés, enfermedades infecciosas y cáncer en las enfermedades autoinmunes.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica empleando Google Académico y artículos de libre acceso en la base de datos PubMed y SciELO, publicados entre enero del 2014 y junio del 2020. Se consultó la bibliografía nacional e internacional relevante y actualizada, con un total de 51 referencias, de estas, tres libros básicos de la especialidad de Inmunología y 48 artículos (12 en idioma español y 36 en inglés). Se utilizaron los términos de búsqueda según los descriptores del DeCS y MeSH.

Resultados: Las hormonas femeninas incrementan el riesgo de las enfermedades autoinmunes. Un desbalance en la neurohormona melatonina puede generar linfocitos autorreactivos. El estrés puede mantener respuestas inflamatorias crónicas que causen daño tisular. Una adecuada alimentación permite que los comensales de la microbiota intestinal mantengan la homeostasis del sistema inmune. Las infecciones en ocasiones desarrollan respuestas autoinmunitarias. La causalidad entre el cáncer y la autoinmunidad es bidireccional producto de procesos inflamatorios.

Conclusiones: Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres. Una alimentación adecuada permite que la microbiota intestinal no se altere y que mantenga la homeostasis inmunológica. Situaciones de estrés e infecciones pueden iniciar respuestas autoinmunes. El cáncer puede favorecer el desarrollo de manifestaciones autoinmunes, y estas últimas por el predominio inflamatorio, favorecen la tumorigénesis.

Palabras clave: autoinmunidad; hormonas; estrés; alimentación; infecciones; cáncer.

ABSTRACT

Introduction: The etiology of autoimmune diseases is still unknown, though several causes have been suggested.

Objective: Describe the role of hormones, eating, stress, infectious diseases and cancer in immune diseases.

Methods: A bibliographic review was conducted using Google Scholar and open access papers published in the databases Pubmed and SciELO from January 2014 to June 2020. Relevant updated national and international bibliography was consulted, for a total 51 references: three basic books from the specialty of immunology and 48 papers (12 in Spanish and 36 in English). The search terms used were obtained from the descriptors DeCS and MeSH.

Results: Feminine hormones increase the risk of autoimmune diseases. Imbalance in the neurohormone melatonin may generate autoreactive lymphocytes. Stress may maintain chronic inflammatory responses causing tissue damage. Appropriate eating habits allow gut microbiota commensals to maintain the homeostasis of the immune system. Infections occasionally develop autoimmune responses. Causality between cancer and autoimmunity is bidirectional, due to the presence of inflammatory processes.

Conclusions: Autoimmune diseases are more common among women. Appropriate eating habits prevent alterations of the gut microbiota, allowing it to maintain immune homeostasis. Stress situations and infections may trigger autoimmune responses. Cancer may foster the development of autoimmune manifestations, and these, due to the inflammatory predominance, may foster tumorigenesis.

Keywords: autoimmunity; hormones; stress; eating; infections; cancer.

Recibido: 20/05/2020

Aceptado: 03/07/2020

Introducción

La autorreactividad ocurre por fallos en la tolerancia, lo que resulta en respuestas contra los antígenos propios. Se hace preciso, entonces, establecer la diferencia entre sus numerosas manifestaciones. La autoinmunidad fisiológica permite la homeostasis del sistema inmune y la inducción de apoptosis en células envejecidas. El fenómeno autoinmune se manifiesta por la producción de autoanticuerpos circulantes con un leve infiltrado tisular de manera transitoria, sin repercusión clínica. Las enfermedades autoinmunes, propiamente dichas, son aquellas donde se desencadenan respuestas inmunes lesivas para el organismo.^(1,2) Las enfermedades autoinmunes tienen una incidencia a nivel mundial de 990 por cada 100 000 habitantes al año y una prevalencia estimada del tres al cinco por ciento en la población general.⁽³⁾

En Cuba, en la edición del 2020 del *Anuario Estadístico de Salud*, solo se mencionan, de las enfermedades autoinmunes, la diabetes mellitus tipo 1, con una prevalencia de 66,7 por cada 1000 habitantes.⁽⁴⁾ En la búsqueda realizada por los autores, no existe ningún artículo en los últimos cinco años que describa la prevalencia de las enfermedades autoinmunes de manera general en Cuba. Esa ausencia de datos actuales demuestra la necesidad de realizar más estudios sobre este importante tema.

Entre los factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes se encuentran: la genética, la epigenética, el ambiente, las infecciones, las hormonas, la alimentación, el estrés, la microbiota y las neoplasias. Lo cierto es que los mecanismos y procesos específicos que inician el daño aún se desconocen.⁽¹⁾

Precisamente, en los seres vivos la complejidad de las interacciones hace que la relación causa-efecto no sea unidireccional. El sistema inmune adaptativo orquesta la respuesta autoinmune y el sistema inmune innato es vital para sostener la respuesta patológica. La activación del sistema del complemento y la secreción de mediadores inflamatorios por las células de la inmunidad innata pueden exacerbar las lesiones tisulares. Estos procesos también aparecen en el cáncer lo que puede dar origen a la autoinflamación. Los mecanismos de hipersensibilidad son básicamente los efectores de los procesos malignos y la autoinmunidad.^(5,6,7)

Desde un punto de vista evolutivo, en la mayoría de los mamíferos, las hembras son las encargadas de perpetuar la especie; por esa razón, su sistema inmune es más robusto. Un efecto indeseado en este sentido es la mayor propensión a desarrollar enfermedades autoinmunes por la acción de las hormonas sexuales femeninas.^(1,5,7)

Entre otras posibles causas, se ha descrito que el estrés puede desencadenar enfermedades autoinmunes. La psiconeuroendocrinoinmunología es una ciencia que explica el rol de la psiquis y los sistemas nervioso, endocrino e inmune en estos fenómenos. Las enfermedades infecciosas pueden desencadenar fallos en la tolerancia inmunológica, lo que origina linfocitos autorreactivos.^(8,9,10)

Aún falta integrar elementos del conocimiento sobre este tema tan complejo y que no deja de ser novedoso. Por esa razón, se realizó la presente revisión, con el objetivo de describir el rol de factores como las hormonas, alimentación, estrés, enfermedades infecciosas y cáncer en las enfermedades autoinmunes.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la autoinmunidad, empleando la bibliografía nacional e internacional relevante y actualizada. Se empleó el Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en la base de datos PubMed y SciELO, de la Biblioteca Virtual de Salud, en el periodo enero del 2014 a junio del 2020. Con un total de 51 referencias, de estas, tres libros básicos de la especialidad de Inmunología, y 48 artículos, 12 en idioma español y 36 en inglés. Se utilizaron los términos de búsqueda según los descriptores del DeCS y MeSH. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejan los resultados en el texto.

Hormonas y autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres que en hombres. Los mecanismos subyacentes al sesgo sexual aún no son comprendidos totalmente. Los estrógenos son hormonas que se consideran inmunoestimulantes, mientras que la progesterona y los andrógenos poseen efectos inmunomoduladores. No obstante, existen contradicciones en la práctica clínica. Por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico (LES) empeora con el embarazo, mientras que otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide y uveítis, mejoran durante la gestación. Esta variación podría relacionarse con la distribución de los autoantígenos que se reconocen, el nivel de daño tisular y los cambios de patrón Th1 y Th2.^(5,11)

Los estrógenos modulan la respuesta inmune a través de diferentes mecanismos. Entre estos se describe una vía clásica y otra no clásica mediada por receptores, así como el control de la expresión genética y la modificación de la expresión de las proteínas al interactuar con el genoma por vías nucleares y extranucleares.^(5,11) Estos, junto a la prolactina, activan diferencialmente poblaciones de células B autorreactivas de diferentes clases (por ejemplo, las B2). Por lo general, las investigaciones plantean que los esteroides aumentan los autoanticuerpos, las respuestas Th2 y promueven la fibrosis estimulando la IL-4 profibrótica, TGF- β y factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), lo que contribuye al incremento de las enfermedades autoinmunes en las féminas.^(6,12)

Hormonas como los estrógenos, cuyo desempeño en la homeostasis depende del contexto fisiológico, activan los linfocitos y regulan la producción de numerosas quimiocinas y citocinas proinflamatorias implicadas en el tráfico celular. Además, favorecen la diferenciación de los linfocitos B, la producción de inmunoglobulinas en la periferia, la mantención de la regulación por las vías apoptóticas, tanto por la vía mitocondrial (intrínseca) como la vía del receptor mortal Fas/FasL (extrínseco) y la acción de los linfocitos T reguladores y la expresión de FoxP3⁺. Un desbalance en estos mecanismos puede desencadenar enfermedades autoinmunes.^(6,13,14)

Cabría preguntarse entonces, ¿cómo logra la mujer tolerar el feto que es un semi-aloinjerto? En los mecanismos evolutivos se ha logrado un equilibrio durante la gestación. De esta manera, al comienzo de la fecundación y la implantación es necesario un patrón Th1 con predominio inflamatorio. Posteriormente, la respuesta Th2 reguladora aumenta y, cerca del tercer trimestre, el patrón Th1 permite el parto. Cambios en estos perfiles se asocian a problemas en la implantación, abortos recurrentes y parto pretérmino. Otras alteraciones proinflamatorias, como la presencia de autoanticuerpos y cambios fenotípicos de las células asesinas naturales uterinas reguladoras (NKu: CD56⁺, CD16⁻) por fenotipo de NK periféricas citolíticas (NK: CD56⁺, CD16⁺), se asocian a infertilidad y abortos frecuentes.^(13,15,16)

Las diferencias hormonales son evidentes en los jóvenes y adultos. Sin embargo, generalmente las mujeres de edad avanzada desarrollan con mayor frecuencia enfermedades autoinmunes, en relación a los hombres, que tienden a padecer más procesos cancerosos. Una posible explicación es que en el envejecimiento ocurre inmunosenescencia, debido, principalmente, a involución tímica, estimulación antigénica crónica y senescencia replicativa. Además, se ha descrito la

alteración de los marcadores celulares, predominio de linfocitos T de memoria y NK, lo que traduce inflamación de bajo grado, la ocurrencia de enfermedades autoinmunes y cáncer.^(8,13)

Aún queda mucho por dilucidar sobre estos mecanismos y el envejecimiento. Futuras investigaciones pudieran ser vitales a la hora de la prevención, tratamiento y manejo de la autoinmunidad en los adultos mayores.

Pero la relación con la autoinmunidad no solo es con las hormonas sexuales femeninas. La melatonina se produce en la glándula pineal (en mayor cantidad en las noches), piel, retina y médula ósea. Sus receptores están diseminados por el sistema nervioso, cardiovascular, reproductivo y gastrointestinal. Esta hormona regula el ritmo circadiano, es antiinflamatoria, inmunomoduladora y antioxidante; su síntesis depende en gran medida de los ciclos de luz y oscuridad. En modelos animales y en personas se ha visto que niveles alterados de esta neurohormona incrementa el riesgo de cáncer y trastornos de la fertilidad, por predominio de manifestaciones inflamatorias mal controladas.^(17,18,19)

La melatonina modula una amplia gama de funciones fisiológicas con efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmune. Posee efectos estimulantes en condiciones basales o de inmunosupresión, y antiinflamatorios en presencia de respuestas inmunes exacerbadas. Sin embargo, su mecanismo de acción específico se desconoce.⁽²⁰⁾

La relevancia clínica de estas múltiples funciones ha sido aplicada en enfermedades autoinmunes. Se han establecido asociaciones entre la melatonina y diversas enfermedades como la diabetes, cáncer y pancreatitis. Los pacientes con artritis reumatoide deben evitar el consumo de fármacos que contengan esta molécula pues agrava las manifestaciones clínicas.^(19,21)

Alimentación, microbiota y autoinmunidad

Este es uno de los temas más estudiados actualmente y del que aún restan muchos enigmas por dilucidar. Las alteraciones en la alimentación, que provocan cambios en el estado de la microbiota intestinal, se asocian a enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios.⁽²²⁾ Las dietas con predominio de ácidos grasos saturados promueven la respuesta Th1 y Th17 y activan el inflammasoma, lo que puede inducir lesiones tisulares. La ingestión de ácidos grasos no saturados puede suprimir estas circunstancias anteriormente mencionadas. Los mecanismos que causan estas

alteraciones no se comprenden del todo, pero sí es evidente que los comensales son necesarios para una expresión antigénica adecuada y una homeostasis del sistema inmunológico.^(5,6,23)

En la diabetes mellitus tipo 1 se ha relacionado la producción de autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos con la exposición a químicos tóxicos, consumo de leche vacuna en la infancia, disminución de bacterias comensales de la microbiota gástrica, como *Bifidobacterium*, y al aumento de especies invasoras como *Streptococcus*.^(24,25)

La enfermedad celíaca se asocia a la invasión de *Staphylococcus* en el duodeno. La artritis reumatoide se relaciona con la presencia de patógenos como *Prevotella copri*. La disbiosis de los gérmenes anaeróbicos intestinales se asocia a estímulos para la proliferación de linfocitos Th17 en la enfermedad inflamatoria del colon. Las especies comensales intervienen en el desarrollo de linfocitos T reguladores y producción de IL-10. En el LES existe incremento de las especies como *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes*. En enfermedades neuroinflamatorias autoinmunes, la disbiosis de la microbiota origina linfocitos autorreactivos.^(26,27,28)

El glutamato monosódico (GMS), sal monosódica del glutamato (Glu), es empleado como potenciador del sabor de los alimentos. En lesiones cerebrales traumáticas, enfermedades neurodegenerativas e infecciones del sistema nervioso central, se incrementan los niveles de citoquinas proinflamatorias. Se plantea que esta situación se debe al aumento en la concentración intracerebral de Glu. No obstante, el mecanismo causal aún no se ha dilucidado del todo.^(29,30,31)

En los modelos animales de neurotoxicidad en sitios claves, el GMS afecta la acción coordinada del eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA)-inmune. Los linfocitos T y B tienen receptores para el glutamato lo que modula sus funciones. En el procesamiento y la presentación antigénica las células dendríticas liberan Glu que se une al receptor mGlu1R en el linfocito T e induce su proliferación y secreción de citocinas del patrón Th1.^(31,32)

Niveles elevados de glutamato periférico pueden causar que el sistema inmune dañe las vainas de mielina y diferentes tejidos como ocurre en la esclerosis múltiple (EM) y en las enfermedades reumatológicas.⁽³³⁾ Una alternativa terapéutica futura pudiera ser mantener normales los niveles de Glu.

Estrés y autoinmunidad

El sistema psiconeuroendocrinoimmune (PNEI) abarca numerosos sistemas de órganos y sus interacciones. Hoy día casi toda la población está sometida de manera prolongada a situaciones estresantes, lo que provoca agotamiento y desequilibrio del sistema PNEI. Por ese motivo, el estrés se considera una pandemia de la época actual, relacionada con una mayor incidencia de procesos inflamatorios de bajo grado, como la obesidad, hipertensión arterial, arterosclerosis y las enfermedades autoinmunes.^(5,8)

El estrés altera la función del eje HHA y aumento de los corticoides plasmáticos que se produce por esta vía. El estrés agudo dura minutos u horas, persigue redistribuir los leucocitos al lugar de la agresión y aumenta las respuestas inmunes, tanto primarias como secundarias, y, en consecuencia, es inmunopotenciador. El estrés crónico dura semanas o años, es inmunosupresor y es un cuadro frecuente. Ocurre secreción mantenida de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y endorfinas, se produce más cortisol y noradrenalina, dando como resultado menor respuesta proliferativa de linfocitos a mitógenos y de actividad de células NK, descenso de IgM y de la respuesta humoral a la inmunización.^(8,34)

Se han encontrado manifestaciones de fatiga por estrés crónico en diferentes afecciones: en más del 67 % de los pacientes con enfermedad de Sjögren, en el 76 % de los pacientes con LES y en el 70 % de los pacientes con artritis reumatoide. En las mujeres diabéticas el estrés está relacionado con malformaciones congénitas del feto.^(34,35)

Infecciones y autoinmunidad

El comienzo de las enfermedades autoinmunes se asocia a menudo a infecciones, tanto por precederlas o desencadenarlas. En la mayoría de estos casos, el microorganismo no está presente ni es detectable en el sujeto, por tanto, las lesiones no se deben al agente infeccioso, sino a las respuestas inmunitarias que el agente infeccioso originó. El desarrollo de la autoinmunidad puede iniciarse por: activación por vecindad, mimetismo molecular, modificación de la estructura antigénica celular, activación policlonal de linfocitos B autorreactivos, modificaciones de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), alteraciones de la red idiotipo-antiidiotipo y ruptura de santuarios inmunológicos, entre otros.⁽³⁶⁾

La activación por vecindad ocurre debido a que las infecciones inducen respuestas innatas locales que reclutan leucocitos y activan células presentadoras de antígeno, que comienzan a expresar coestimuladores y secretan citocinas activadoras del linfocito T, lo que rompe su tolerancia y provoca la activación de células T cooperadoras no específicas frente al microorganismo infeccioso. Por otra parte, los microbios infecciosos pueden contener antígenos que presentan una gran homología estructural o los imitan, resultando en una reactividad cruzada con los antígenos propios, lo que puede dar lugar a reacciones contra antígenos propios. Esto se conoce como mimetismo molecular.^(36,37,38)

La activación inespecífica ocurre cuando los patógenos rompen la tolerancia en el contexto de una respuesta inflamatoria, que es más dañina que el agente etiológico como tal. Puede ocurrir también cuando se presentan antígenos crípticos o superantígenos que activan muchos linfocitos y algunos pueden ser autorreactivos. En modelos animales los virus pueden desencadenar la exacerbación de las manifestaciones clínicas del lupus. Las infecciones persistentes por enterovirus incrementan el daño en los islotes del páncreas, pues rompen la tolerancia y activan linfocitos que lesionan este tejido. En los enfermos de dengue se ha visto la ocurrencia de manifestaciones neurológicas parainfecciosas y postinfecciosas.^(37,39,40)

Los coronavirus ocasionan que se altere la tolerancia inmunitaria y aparezca linfocitos autorreactivos. El SARS-CoV-2 presenta una gran homología molecular con el SARS-CoV; por esa razón, en la pandemia de la COVID-19 la incidencia de enfermedades autoinmunes pudiese incrementar. Se hace necesario estar atentos a las posibles presentaciones clínicas de un segundo brote del SARS-CoV-2 con enfermedades inmunomediadas.^(40,41)

Relación paradójica entre autoinmunidad y cáncer

De la autoinmunidad hacia el cáncer

En las enfermedades autoinmunes y reumatológicas, debido a un fallo en la tolerancia, se producen linfocitos autorreactivos capaces de reconocer y responder ante lo propio. Esta respuesta de hipersensibilidad constituye el mecanismo fisiopatológico que conlleva al proceso inflamatorio subyacente.⁽⁶⁾

La inflamación puede promover el desarrollo, progresión e invasión tumoral. Muchas causas ambientales (tabaco, asbesto, contaminantes) y factores de riesgo (obesidad, alcoholismo, infección, autoinmunidad) del cáncer están asociadas con la inflamación crónica.^(5,42)

Cabe preguntarse: ¿Cuál es el rol de la inflamación en la iniciación y progresión del cáncer? Se plantean dos funciones principales en las que las células inmunes innatas sobresalen: (a) la secreción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento; y (b) la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NO⁻), que son capaces de causar daño al ADN.^(5,6)

Donde no existen cambios celulares preexistentes, una inflamación sostenida y prolongada (infección, autoinmunidad o un agente ambiental proinflamatorio) incrementa la quimiotaxis de células inmunes innatas, como los neutrófilos. Estas células del sistema inmune innato pueden contribuir al daño del ADN dentro del sitio inflamatorio con la producción de ROS y NO⁻, citoquinas y factores de crecimiento.^(42,43)

La enfermedad intestinal inflamatoria incrementa el riesgo de cáncer de colon; la hepatitis viral crónica el cáncer de hígado; la infección por *Helicobacter pylori* el cáncer gástrico; y en áreas de exposición al asbesto y sílice existe inflamación pulmonar persistente y cáncer de pulmón.⁽⁴⁴⁾

Aunque la infección o la autoinmunidad pueden aumentar el riesgo de cáncer, tampoco es un requisito previo esencial. Las condiciones que acompañan a la formación sólida del tumor conducen casi invariablemente a la creación de un entorno inflamatorio.⁽⁴⁵⁾

Las respuestas inflamatorias prolongadas pueden actuar como un impulsor de la transformación maligna y, en un tumor establecido, el proceso inflamatorio fomenta la angiogénesis por la producción de citoquinas inflamatorias.^(5,46)

Del cáncer hacia la autoinmunidad

Los tumores provocan una respuesta autoinflamatoria y este medio es fácilmente explotado por los tumores para sus propios fines; y la selección positiva de células cancerígenas provoca una respuesta inflamatoria (mediadores inflamatorios), lo que culmina en el reclutamiento de células inmunes innatas, creando un ciclo de amplificación.⁽⁴³⁾

Durante la tumorigénesis el suministro de sangre se vuelve limitado debido al aumento de tamaño, y se produce muerte de células necróticas dentro del tumor, y se liberan patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Estos imitarán efectivamente la lesión estéril y contribuyen a reclutar células inmunitarias innatas en el tumor.⁽⁴³⁾

En otro escenario, donde ya existe un cáncer incipiente o establecido, la producción de factores de reclutamiento de neutrófilos y macrófagos (CCL2, IL-8) por el tumor o el estroma tumoral, incrementa la quimiotaxis de células inmunes innatas para su adaptación a la gama de factores mitogénicos, de reparación y angiogénicos que estas células producen. Estos factores, en combinación con el ROS⁻ y NO⁻ que producen los neutrófilos y los macrófagos, ayudan al tumor a progresar y ser más agresivos por la adquisición de nuevas mutaciones y un suministro de sangre más robusto.⁽³⁹⁾

En ambos escenarios, las células inmunes innatas tienen funciones tolerogénicas y crean un entorno inmunosupresor dentro del microambiente tumoral e inhiben la respuesta de linfocitos T citolíticos (CTL). Las acciones inflamatorias de estas células activan las células endoteliales y promueven la angiogénesis.⁽³⁹⁾

Los macrófagos secretan factores de crecimiento, como TNF, IL-6 y ligandos de la familia del factor de crecimiento endotelial (EGF), que estimulan la proliferación de tisular y endotelial para reemplazar las células muertas durante las etapas agudas de la infección.⁽⁴³⁾

Alternativamente, las citocinas producidas por neutrófilos, macrófagos y otras células de la inmunidad innata (Tabla 1), pueden generar daños en el ADN a través de la producción de especies reactivas de oxígeno dentro de las células del tumor.⁽³⁹⁾

Tabla 1 - Rol de algunas citocinas en el cáncer y las enfermedades autoinmunes

Citocinas	Participación
IFN- γ	Interviene en la inflamación crónica en el epitelio gástrico, altera la expresión de los antígenos HLA, lo que protege las células cancerígenas de la lisis por los CTL. ⁽⁶⁾
TGF- β	Induce tolerancia, recluta macrófagos asociados a tumores (M2) y neutrófilos, favorece la diferenciación, reclutamiento de linfocitos T reguladores en el microambiente tumoral, la metástasis de las células cancerígenas y suprime la respuesta antitumoral al inhibir la señalización Th1. ⁽⁶⁾
TNF	Estimula las células tumorales receptoras de TNF, activa el factor NF- κ B, regula la expresión de productos genéticos antiapoptóticos (miembros de la familia Bcl-2) lo que hace al tumor sea resistente a la apoptosis. El TNF- α : media la inflamación crónica, promueve la transformación maligna en varios órganos; estimula el crecimiento, angiogénesis, proliferación, invasión y metástasis en tumores. ⁽⁴⁷⁾
IL-1 e IL-23	Reclutan las células mieloides supresoras que propician el ambiente regulador de los tumores. ⁽⁴⁸⁾
IL-15	Importante en la patogénesis de la enfermedad celíaca. En pacientes con cáncer incrementa el número de células NK y TCD8+. ⁽⁴⁹⁾
IL-17	Se correlaciona con la patogénesis de enfermedades autoinmunes (Esclerosis Múltiple). ⁽⁵⁰⁾
IL-21	Promueve la respuesta inflamatoria persistente en infecciones crónicas, autoinmunidad y cáncer. ⁽⁵⁰⁾
IL-33	Esencial para la estabilidad funcional de los linfocitos T reguladores e interviene en la inmunorregulación del microambiente tumoral. ⁽⁵⁰⁾

Modificaciones epigenéticas en la metilación del ADN y modificaciones de las histonas inducen la disregulación de los linfocitos T, que pueden causar tumorigénesis y enfermedades autoinmunes. De igual manera, los microARNs no codificantes intervienen en varios procesos celulares de estas entidades noxológicas.⁽⁵¹⁾

Las enfermedades autoinmunes son multifactoriales, por esa razón es difícil analizar todos los elementos relacionados sin dejar alguno importante. Una de las limitaciones de esta revisión es el no profundizar en los aspectos genéticos y epigenéticos, entre otros, que en la actualidad se correlacionan con la génesis de estas entidades y se escapan del alcance de este artículo.

Realizar otras revisiones desde otros enfoques puede ser una manera de interrelacionar aún más lo que se conoce sobre este tema, lo cual repercutirá en un mejor manejo diagnóstico, terapéutico y evolución de los pacientes con manifestaciones autoinmunes. Un abordaje más profundo sobre estos aspectos podría favorecer el surgimiento de nuevas estrategias interaccionistas que direccionen la conducta médica hacia la prevención de estas complejas patologías.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres. Una alimentación adecuada permite que la microbiota intestinal no se altere y mantenga la homeostasis inmunológica. Situaciones de estrés e infecciones pueden iniciar respuestas autoinmunes. El cáncer puede favorecer el desarrollo de manifestaciones autoinmunes, y estas últimas favorecen la tumorigénesis por el predominio inflamatorio.

Referencias bibliográficas

1. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018 [acceso: 04/02/2019]; 9:2279. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02279/full>
2. Xu Y, Chen G. Mast Cell and Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:246126. PMID: [PMCID: PMCID: PMC4402170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/246126/)

3. Santafé-Sarzosa L, Sáenz-Flor K, Cuero R, Arévalo J. Anticuerpos antinucleares en pacientes con sospecha clínica de enfermedad autoinmune. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2019 [acceso: 11/03/2020]; 66(1):6-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. 2020 [acceso: 23/05/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
5. González-Costa M, Padrón-González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd.* 2018 [acceso: 15/02/2020]; 18(1):30-44. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2445>
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 8.^a Ed. España: Ediciones Elsevier; 2015.
7. Iglesias-González IM, Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Junco-Calzadilla R, Ramírez Agüera PJ, Torres López D, *et al.* Reactantes de fase aguda en reumatología. *Rev Cub de Reumatol.* 2014 [acceso: 27/03/2018]; XVI(1):59-62. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/314>
8. Pérez Martín OG, Vega García IG. *La Inmunología en el humano sano para estudiantes de Ciencias Médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.
9. Avila M, Bansal A, Culbertson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *European Neurology.* 2018 [acceso: 04/02/2019]; 80(1-2):93-9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/494262>
10. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertsias GK, Boumpas DT. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus.* 2019;28(1):3-10. PMID: [PMC6304686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344444/)
11. Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, Klein SL. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Front Immunol.* 2018 [acceso: 04/02/2019]; 9:1269. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01269/full>
12. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018 [acceso: 04/02/2019]; 9:1088. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01088/full>
13. León Toirac EJ, Toirac Utria NM, Navarro Despaigne D. Déficit de estrógeno e inmunidad, una aproximación sugerente a la mujer posmenopáusica. *Rev Cubana Endocrinol.* 2015

- [acceso: 04/02/2019]; 26(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000300009&lng=es
14. Huo Y, Xu Y, Wang J, Wang F, Liu Y, Zhang Y, *et al.* Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):14048-53. PMID: [PMC4613051](#)
 15. Zamfir Chiru AA, Popescu CR, Gheorghe DC. Melatonin and cancer. *J Med Life.* 2014;7(3):373-4. PMID: [PMC4233441](#)
 16. Shiroma ME, Botelho NM, Damous LL, Baracat EC, Soares-Jr JM. Melatonin influence in ovary transplantation: systematic review. *J Ovarian Res* 2016;9:33(2016). DOI: [10.1186/s13048-016-0245-8](#)
 17. Carrillo-Vico A, Lardone JP, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero MJ. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-83. PMID: [PMC3645767](#)
 18. Maeve Rea I, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 2018;9:586. PMID: [PMC5900450](#)
 19. González-Costa M, Padrón-González AA. La melatonina y su papel en los procesos inflamatorios. *Rev Cuba Reumatol.* 2019 [acceso: 15/02/2020]; 21(2):e89. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/674/html>
 20. Wegorzewska MM, Glowacki RWP, Hsieh SA, Donermeyer DL, Hickey CA, Horvath SC, *et al.* Diet modulates colonic T cell responses by regulating the expression of a Bacteroides thetaiotaomicron antigen. *Science Immunology.* 2019 [acceso: 04/02/2020]; 4(32):eaau9079. Disponible en: <http://immunology.sciencemag.org/content/4/32/eaau9079/>
 21. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, *et al.* Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol.* 2018;9:1830. PMID: [PMC6104162](#)
 22. Alarcón P, González M, Castro E. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Méd Chile.* 2016;144(7):910-6. DOI: [10.4067/S0034-98872016000700013](#)

23. Alecsandru D, Barrio A, Andia V, Cruz E, Aparicio P, Serna J, *et al.* Pancreatic autoimmunity: An unknown etiology on patients with assisted reproductive techniques (ART)-recurrent reproductive failure. *PloS One*. 2018;13(10):e0203446. PMID: [PMC6197630](#)
24. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7). PMID: [PMC6073228](#)
25. Badsha H. Role of Diet in Influencing Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Open Rheumatol J*. 2018;12:19-28. PMID: [PMC5827298](#)
26. Moreno del Castillo MC, Valladares-Garcia J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2018;61(6):7-19. DOI: [10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02](#)
27. Yap YA, Marino E. An Insight Into the Intestinal Web of Mucosal Immunity, Microbiota, and Diet in Inflammation. *Front Immunol*. 2018 [acceso: 04/02/2019]; 9:2617. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02617/full>
28. Bading H. Therapeutic targeting of the pathological triad of extrasynaptic NMDA receptor signaling in neurodegenerations. *J Exp Med*. 2017;214(3):569-78. PMID: [PMC5339681](#)
29. Stefani MA, Modkovski R, Hansel G, Zimmer ER, Kopczynski A, Muller A, *et al.* Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(6):392-402. PMID: [PMC5454398](#)
30. Pedraz B, Sammer G. Importancia del glutamato en las funciones neuroendocrinológicas en la esclerosis múltiple relacionadas con la fatiga. *Rev Neurol*. 2018 [acceso: 23/11/2019]; 67(10):387-93. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018110>
31. Al Gawwam G, Sharquie IK. Serum Glutamate Is a Predictor for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Scientific World Journal*. 2017;2017:9320802. PMID: [PMC5476900](#)
32. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2014;48(4): 307-18. DOI: [10.4067/S0717-92272014000500006](#)
33. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol Neuropsychiatry*. 2016;2:1-14. DOI: [10.1159/000441521](#)
34. Marsakatla P, Suneetha S, Lee J, Swaminathan PD, Vasudevan L, Supriya R, *et al.* Insights from the sequence similarity of Zika virus proteins with the Human nerve proteins. *Bioinformatics*. 2018;14(5):194-200. PMID: [PMC6077820](#)

35. Cáceres R, Martínez-Aguayo JC, Arancibia M, Sepúlveda E. Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. *Rev Chil Neuro-psiquiatr.* 2017;55(2):103-13. DOI: [10.4067/S0717-92272017000200005](https://doi.org/10.4067/S0717-92272017000200005)
36. Gomez-Rial J, Sanchez-Batan S, Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Martinon-Martinez JM, Salas A, *et al.* Rotavirus infection beyond the gut. *Infection and drug resistance.* 2019;12:55-64. PMID: [PMC6307677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063076/)
37. Blasco Patiño F. La infección como origen y desencadenante de enfermedades autoinmunes. *An Med Interna (Madrid).* 2002 [acceso: 23/11/2019]; 19(1):44-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000100011&lng=es
38. Gonzalez-Quintal R, Nguyen A, Kono DH, Oldstone MBA, Theofilopoulos AN, Baccala R. Lupus acceleration by a MAVS-activating RNA virus requires endosomal TLR signaling and host genetic predisposition. *PLoS One.* 2018 [acceso: 11/01/2019]; 13(9):e0203118. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203118>
39. Toomer KH, Chen Z. Autoimmunity as a double agent in tumor killing and cancer promotion. *Front Immun.* 2014 [acceso: 08/02/2020]; 5(116). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2014.00116/abstract>
40. Bermejo-Valdés AJ, Cervera-Grau JM. Lighting Up Dark Areas of COVID-19. *Ann Case Report.* 2020 [acceso: 08/06/2020]; 14(2):394-9. Disponible en: <https://www.gavinpublishers.com/articles/case-report-Annals-of-Case-Reports/lighting-up-dark-areas-of-covid-19>
41. Skinner D, Marro BS, Lane TE. Chemokine CXCL10 and Coronavirus-Induced Neurologic Disease. *Viral Immunol.* 2019; 32(1):25-37. PMID: [30109979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109979/)
42. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology.* 13.^a Ed. Ediciones John Wiley & Sons; 2017.
43. Sasaki, K., Himeno, A., Nakagawa, T. *et al.* Modulation of autoimmune pathogenesis by T cell-triggered inflammatory cell death. *Nat Commun.* 2019 [acceso: 27/03/2020]; 10:3878. Disponible en : <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11858-7#citeas>
44. González-Costa M, Padrón-González AA. Causality: autoimmunity and cancer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2019 [acceso: 11/02/2020]; 38(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/170/pdf>

45. Faria M, Domingues R, Paixao F, Bugalho MJ, Matos P, Silva AL. TNFalpha-mediated activation of NF-kappaB downregulates sodium-iodide symporter expression in thyroid cells. PLoS One. 2020;15(2):e0228794. PMID: [32049985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049985/)

46. McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, Leane CM, DeCoursey J, Teijeiro A, *et al.* Interleukin-17A Serves a Priming Role in Autoimmunity by Recruiting IL-1beta-Producing Myeloid Cells that Promote Pathogenic T Cells. Immunity. 2020;52(2):342-56. PMCID: [32023490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023490/)

47. Waldmann TA, Miljkovic MD, Conlon KC. Interleukin-15 (dys)regulation of lymphoid homeostasis: Implications for therapy of autoimmunity and cancer. J Exp Med. 2020 [acceso: 27/03/2020]; 217(1). Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/217/1/e20191062/132622/Interleukin-15-dys-regulation-of-lymphoid>

48. Luckel C, Picard F. IL-17(+) CD8(+) T cell suppression by dimethyl fumarate associates with clinical response in multiple sclerosis. Nat Immunol. 2019 [acceso: 27/03/2020]; 10(1):5722. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13731-z>

49. Khattar M, Baum CE. Interleukin 21 (IL-21) regulates chronic allograft vasculopathy (CAV) in murine heart allograft rejection. Adv Exp Med Bio. 2019 [acceso: 27/03/2020]; 14(11):e0225624. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0225624>

50. Hatzioannou A, Banos A, Sakelaropoulos T, Fedonidis C, Vidali MS, Kohne M, *et al.* An intrinsic role of IL-33 in Treg cell-mediated tumor immunoevasion. Arthritis Res Ther. 2020;21(1):75-85. PMID: [31844326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844326/)

51. Saito Y, Saito H, Liang G, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(2):128-35. PMID: [24362548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362548/)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Alexander Ariel Padrón-González: Conceptualización e ideas, análisis formal, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión, y edición.

Maricarmen González-Costa: Conceptualización e ideas, análisis formal, investigación, supervisión, redacción, revisión, y edición.