

TEMAS ACTUALIZADOS

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

DE LA AUTOINMUNIDAD A LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

*Dra. Elena Kokuina*¹

RESUMEN

Se hizo una revisión de la literatura existente acerca de las enfermedades autoinmunes que constituyen uno de los problemas de salud más frecuentes y menos entendidos en la actualidad. Se corroboró que las investigaciones de la última década, particularmente las realizadas en ratones transgénicos, ofrecen nuevos conceptos sobre el desarrollo y la diferenciación de las células inmunes que median las enfermedades autoinmunes. De hecho, está claro que un considerable porcentaje de las células T y B de un individuo sano son autorreactivas. Sin embargo, la existencia de las células autoinmunes en el organismo no es suficiente para desencadenar enfermedad. Las enfermedades autoinmunes son el punto clínico final de una cascada secuencial de sucesos inmunológicos iniciada y perpetuada por factores ambientales que ocurren en un individuo genéticamente susceptible. La definición exacta de los factores etiológicos y los sucesos patogénicos que dan lugar a las enfermedades autoinmunes permitirá diseñar estrategias terapéuticas más específicas y eficaces.

DeCS: ENFERMEDADES AUTOINMUNES/etiología; ENFERMEDADES AUTOINMUNES/terapia; AUTOANTICUERPOS; PREDISPOSICION GENETICA A LA ENFERMEDAD; RIESGOS AMBIENTALES; MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD; RATONES TRANSGENICOS.

Aunque la inmunidad tiene indudablemente un valor positivo para la supervivencia del individuo y de la especie, no existe una correspondencia *biunívoca* entre inmunidad y defensa: hay mecanismos defensivos naturales o constitutivos que son anteriores o independientes de los que llamamos inmunidad adquirida o adaptativa, así como también hay respuestas inmunes que no protegen, sino que actúan patogénicamente y causan enfermedades

alérgicas y un grupo muy heterogéneo de condiciones clínicas en las cuales el sistema inmune ataca los constituyentes propios del individuo, por lo que se les denomina enfermedades autoinmunes (EA). La lesión autoinmune puede ser puntual, como pasa cuando los autoanticuerpos específicos y las células autoinmunes destruyen un solo tipo celular como son las células beta del páncreas por lo cual causan diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), pue-

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Instructora.

de estar dirigida frente a un sistema de órganos, como es el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple, o puede atacar múltiples sistemas, como ocurre en el *lupus* eritematoso sistémico (LES).

El estudio de las EA acapara el interés de la comunidad científica por 2 razones importantes: en primer lugar, las EA por su frecuencia y gravedad son una notable causa de padecimientos y disminución de la vida del hombre. En segundo, el entendimiento de los trastornos que conducen a la autoinmunidad patológica, podrá ayudar a descifrar los mecanismos de control de la respuesta inmune, los que mantienen el fino equilibrio biológico entre salud y enfermedad.

AUTOINMUNIDAD FISIOLÓGICA

La tolerancia frente a los componentes propios es lo que nos protege de las EA. Cuando las células T y B maduran en los órganos generativos como el timo y la médula ósea, respectivamente, las células que adquieren receptores para moléculas propias son eliminadas físicamente por el mecanismo de selección negativa. Existen además controles secundarios en la periferia, llamados mecanismos de tolerancia periférica, para suprimir las células que han escapado la selección primaria.¹ En años recientes se ha conocido que la tolerancia a los componentes propios no es absoluta. Dada la gran diversidad proteica de los agentes patógenos, un sistema inmune que ha sido desprovisto de todo su potencial autorreactivo, probablemente tampoco podría enfrentar ningún invasor. La eliminación de las células autorreactivas en los órganos linfoides centrales y periféricos no puede ser exhaustiva y afecta sobre todo a las células de alta y moderada autorreactividad, dejando escapar un

gran número de células potencialmente autorreactivas, las cuales pueden ser útiles para combatir los microorganismos. De hecho, muchas células autoinmunes son retenidas, pero no causan problemas pues ignoran los antígenos propios en virtud de que estos son reconocidos con baja afinidad, son poco abundantes y porque lo impiden las barreras hísticas o de presentación antigénica.^{2,3}

Actualmente, se concibe el reconocimiento de estructuras propias como un fenómeno fisiológico que debe ser distinguido de las EA. No sólo no es dañino, sino que puede resultar imprescindible para el estado de salud, por lo cual se le llama autoinmunidad fisiológica o positiva. Son los ejemplos del reconocimiento de las moléculas propias de histocompatibilidad, los anticuerpos antiidiotipos, que aparecen después de las inmunizaciones y regulan positiva y negativamente las respuestas humorales, así como la presencia de niveles bajos de autoanticuerpos frente a diferentes antígenos nucleares y del citoesqueleto. Aun cuando los valores umbrales de los ensayos se reajustan para excluir las reactividades leves, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoideo (FR) se observan en un pequeño, pero apreciable número de individuos sanos y son más frecuentes en personas de edad y pacientes hospitalizados. Estos autoanticuerpos pueden actuar como moléculas de limpieza de células senescentes y debris, y participar en la formación de inmunocomplejos.^{4,5} Esto ha sido demostrado para el FR, anticuerpo contra la molécula de IgG. El FR es fundamentalmente IgM, y sus niveles se elevan rápido después de la inmunización con antígenos extraños, así como también se observa en pacientes con infecciones crónicas. Es muy probable que el FR facilite la eliminación de inmunocomplejos; su afinidad para la IgG

monomérica es mucho más baja que para los multímeros de IgG que forman los complejos inmunes. La unión del FR a los inmunocomplejos promueve su remoción de la circulación vía sistema fagocítico mononuclear.⁶ Las células B que expresan el FR en su superficie son muy eficientes en la presentación de determinados antígenos, por lo que este autoanticuerpo pudiera desempeñar una función importante en la iniciación de la respuesta inmune.⁷

Hay otros autoanticuerpos como los que reconocen a las citocinas, cuya función aún no es totalmente conocida, aunque sus concentraciones plasmáticas son importantes. Incluso se advierte que estos anticuerpos pudieran neutralizar las citocinas correspondientes en pacientes que están sometidos a tratamientos intensivos de preparados de gammaglobulina humana.⁸ También se producen anticuerpos naturales frente al colesterol, los cuales unen selectivamente las moléculas de colesterol de baja y mediana densidad, las más dañinas. El recubrimiento por los anticuerpos y la consiguiente opsonización por las proteínas del complemento permite la unión de las moléculas de colesterol a los eritrocitos, los cuales a su vez las transfieren al hígado, donde son finalmente catabolizadas.⁹ La autoinmunidad puede ser no solo no nociva, sino beneficiosa, como los ejemplos anteriores y la presencia de células autorreactivas es un hecho banal en los individuos sanos. Cuando estas respuestas cambian en calidad y en cantidad aparecen las EA.

PROCESOS PATOGENICOS QUE CONDU- CEN A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las células autoinmunes comienzan a reclutarse en el órgano de choque porque a causa de las estimulaciones inespecíficas

del sistema inmune incrementan su potencial de asentamiento (*homing*), lo que les confiere mayor capacidad de migrar al órgano blanco.¹⁰ También, como se ha observado en los modelos experimentales de la DMID, si se producen alteraciones en la expresión de moléculas que dirigen la adhesión celular al endotelio de los vasos sanguíneos, como son las adhesinas MAdCAM y PNA_d, las células autorreactivas se tornan más adherentes a la pared de los vasos del páncreas, lo cual coincide con el inicio de la insulinitis.¹¹

Una vez que se instala la insulinitis, esta puede ser controlada por un tiempo, a pesar de que las células T con potencial agresivo están en contacto directo con sus antígenos específicos. La separación entre insulinitis y diabetes ha sido observada en muchos sistemas experimentales, por ej., en el ratón no obeso diabético (NOD), una insulinitis prolongada no siempre culmina en enfermedad.¹²

La adquisición de nuevas capacidades patogénicas efectoras puede depender del reajuste en las proporciones de células Th1/Th2, pues existen datos convincentes de que el reconocimiento de los autoantígenos por las células Th1 conduce a la destrucción del órgano, mientras que las Th2 autorreactivas son menos dañinas y aun protectoras en algunas EA. Un fuerte argumento en favor de esto es que la transferencia de células CD4+ con perfil de citocinas Th1 ha provocado la diabetes, mientras que células que sintetizan citocinas Th2 aun siendo invasivas, no pueden inducir la enfermedad.¹³

Es posible que participen funciones efectoras adicionales como la producción de citocinas proinflamatorias o alguna citocina aun desconocida que acelere los procesos inflamatorios locales. Al respecto, se sabe que la expresión transgénica en el páncreas de IL-2 provoca destrucción

inespecífica de los islotes pancreáticos; el IFN-gamma produce activación de las células T específicas de las células beta, insulinitis y diabetes; la IL-6 conlleva a insulinitis; y la IL-10 acelera la diabetes.¹⁴⁻¹⁶

La progresión hacia la EA puede depender de la pérdida de sensibilidad a las señales negativas por parte de las células autoinmunes. Estas señales inhibitorias son transmitidas a través de las moléculas CTLA-4, los receptores de alta afinidad para la IL-2, requeridos para el equilibrio entre proliferación y muerte de las células T activadas, o los receptores inhibitorios para las moléculas MHC, que se expresan también sobre las células T y pueden representar un mecanismo de la tolerancia periférica frente a los autoantígenos.^{10,17}

En los modelos transgénicos de ratones que expresan una proteína viral exclusivamente sobre el páncreas, y por tanto esta puede considerarse como propia, la diabetes se induce con la infección con el virus completo que comparte la proteína expresada transgénicamente. El inicio de la diabetes puede ser rápido (a los 14 d de la infección), o lento (a los 2-6 meses después de la infección); lo que está en relación con la afinidad de células autorreactivas. Algunos de estos animales transgénicos logran expresar la proteína viral también en el timo, lo que conduce a la eliminación o delección de las células T autorreactivas de gran afinidad, por lo cual quedan células de baja afinidad que demoran la aparición de la diabetes. Al contrario, los ratones que no logran expresar la proteína viral en el timo, no pueden eliminar las células T autorreactivas de mayor afinidad las cuales pasan a la periferia y pueden montar con rapidez una respuesta citotóxica, lo que resulta en la diabetes de presentación rápida.¹⁸ A partir de este modelo transgénico también se supo que el número de células autorreactivas resulta crítico para el desarrollo de la EA; pues cuando se inducen células citotóxicas

CD8+ autorreactivas, que son las que provocan la destrucción de las células insulares del páncreas en números inferiores a un valor umbral, la diabetes no se produce.¹⁸ Esta observación es una guía importante para prevenir y tratar las EA, los cuales no tendrían que estar dirigidos a la erradicación total de las células autorreactivas, sino que pudiera ser suficiente reducir su número por debajo de las cifras umbrales. Las capacidades patogénicas de las células T autorreactivas también dependen de sus funciones efectoras, pues en ausencia de moléculas efectoras como la perforina o el interferón gamma, la diabetes no se desarrolla.^{19,20}

La cinética de la EA depende además del estado de las células blanco. Si se emplean tecnologías transgénicas para co-expresar junto con la proteína viral moléculas coestimuladoras como las B7-1 sobre las células de los islotes pancreáticos, entonces la susceptibilidad para la diabetes se incrementa apreciablemente y en algunos casos la diabetes se produce espontáneamente.²¹

El comienzo de las EA que dependen de la producción de autoanticuerpos y depósito de inmunocomplejos, como el *lupus* eritematoso sistémico (LES), está relacionado con incrementos en el título, aumentos de la afinidad y cambios en el isotipo de los autoanticuerpos, lo cual los vuelve patogénicos.²²

ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los procesos patogénicos analizados se deben a la combinación de factores genéticos y ambientales aun no completamente comprendidos. Las influencias genéticas en el desarrollo de la autoinmunidad patológica están basadas en la agregación familiar de las EA y en la asociación de muchas de ellas con antígenos de histocompatibilidad HLA²³ (tabla 1).

TABLA 1. Vínculos epidemiológicos entre los alelos HLA y enfermedad

Enfermedad	Antígenos HLA
Artritis reumatoidea	DR4
Diabetes mellitus insulino dependiente	DR3, DQ3.2
Esclerosis múltiple	DR2
Pénfigo vulgar	DR4, DR6
Lupus eritematoso sistémico	DR3, DR3
Myastenia gravis	DR3
Enfermedad de Grave	DR3
Psoriasis	Cw6
Hemocromatosis	A3
Espondiloartropatías	B27

Las investigaciones recientes permiten suponer que los antígenos de histocompatibilidad predisponen a las EA en virtud de que unen débilmente los autoantígenos específicos, lo cual impide que las células autorreactivas sean eliminadas eficientemente en el proceso de selección negativa que tiene lugar en el timo y las dejan escapar a la periferia donde pueden activarse y causar enfermedad.²⁴

Actualmente, se sabe que las EA dependen de múltiples genes, tanto dentro como fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la mayoría de los cuales es aún desconocida. La dificultad en identificar los genes de susceptibilidad se debe, en parte, a la naturaleza inherente de estas complejas enfermedades poligénicas y a las diferencias en composiciones génicas de las poblaciones humanas. Los modelos de EA en animales con una composición homogénea de genes resultan menos complejos para la disección genética. Los estudios del genoma en modelos experimentales han localizado la posición de un importante número de genes de suscep-

tilidad. No existe un solo gen necesario y suficiente para desencadenar la autoinmunidad patológica, por el contrario, se precisa de determinadas combinaciones de genes, los cuales interactúan entre sí para dar lugar a la enfermedad. Por ejemplo: ni el ratón blanco de Nueva Zelandia (NZW), ni el ratón negro de Nueva Zelandia (NZB) desarrollan enfermedad renal, ni anticuerpos anti-DNA, pero su híbrido (F1) desarrolla una nefritis grave muy similar a la nefritis lúpica y anticuerpos anti-DNA circulantes. Factores genéticos determinan no sólo la susceptibilidad a las EA, sino también su curso y sus complicaciones. Se sabe que existen genes compartidos entre las EA y otros genes específicos de EA particulares, lo que puede explicar la presencia de distintas EA en la misma familia y en un mismo individuo.²⁵

La influencia genética es grande, pero no absoluta, pues en gemelos monocigóticos, la concordancia para las EA no sobrepasa del 50-60 %.²³ Esto indica el importante papel de los factores ambientales en la etiología de las EA. Se dispone de numerosos datos epidemiológicos que vinculan las EA a factores ambientales muy variados que incluyen infecciones, fármacos, regímenes nutricionales, toxinas, estrés psicosocial y factores climáticos.²⁶ La radiación ultravioleta provoca recaídas del LES y las lesiones dérmicas de esta enfermedad están generalmente limitadas a las áreas de exposición solar. Las temperaturas frías se consideran factores de riesgo que pueden acelerar el proceso patogénico de la DMID. Muchos fármacos causan vasculitis de hipersensibilidad y *lupus* inducido por fármacos. La procainamida, usada extensamente para el tratamiento de arritmias ventriculares, es el agente causal más estudiado, pero también la hidralazina, clorpromazina, la difenilhidantoína y mu-

chos otros fármacos cuando se ingieren por períodos prolongados inducen anticuerpos antinucleares dirigidos fundamentalmente contra histonas y un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan enfermedad clínicamente evidente.²⁶

Determinadas toxinas inducen EA. El cloruro de mercurio es el metal que más se ha asociado a la autoinmunidad. Los animales tratados con HgCl₂ desarrollan anticuerpos antinucleares y nefritis por depósito de inmunocomplejos. Los trabajadores expuestos a cloruro de polivinilo corren el riesgo de adquirir un síndrome semejante a la esclerodermia; y una enfermedad inflamatoria fibrótica similar a la esclerodermia está vinculada a la ingestión de aceite de colza. Un contaminante de las preparaciones de L-triptófano causa una enfermedad infiltrativa eosinofílica. Un área de gran controversia ha sido la relación entre los implantes de pecho de silicona y el desarrollo de esclerodermia y otras enfermedades reumáticas; a pesar de algunas comunicaciones anecdóticas, no se ha encontrado una asociación verdadera. El hábito de fumar aumenta el riesgo de desarrollar la oftalmopatía en la enfermedad de Grave.²⁶

Factores nutricionales como el consumo de calorías, ácidos grasos, vitaminas y minerales como el zinc, influyen en el desarrollo de la autoinmunidad en los modelos experimentales. El destete precoz y la temprana exposición a los antígenos de la leche de vaca se consideran factores desencadenantes de la autoinmunidad frente a las células beta del páncreas.²⁶

La contribución de los agentes infecciosos a las EA es un área de activa investigación. Aunque las pruebas del papel de las infecciones en la incidencia y el curso de las EA son en su mayoría epidemio-lógicas e indirectas, los modelos animales han demostrado la veracidad de esta hipótesis.

Las asociaciones más repetidas son con los virus²⁷ (tabla 2).

TABLA 2. *Enfermedades autoinmunes de probable etiología viral*

Enfermedades autoinmunes	Virus
Artropatías	HTLV-1
Anemia hemolítica	LCMV
Queratitis herpética	HSV-1
Diabetes mellitus	CVB, Rubeola
Esclerosis múltiple	HHV-6, EBV
<i>Myastenia gravis</i>	HCV
<i>Lupus eritematoso sistémico</i>	EBV

HTLV-1: Virus de la leucemia humana tipo 1. LCMV: Virus de la linfocoriomeningitis humana. HSV-1: Virus herpes simple tipo 1. CVB: Virus Coxsackie B. HHV-6: Virus herpes humano tipo 6. EBV: Virus Epstein Barr. HCV: Virus de la hepatitis C.

Conceptualmente, existen 2 posibles mecanismos de acción: el que recurre a la reactividad cruzada entre el germen y los antígenos propios y el que se basa en los trastornos de la inmunorreactividad que causa la infección. El concepto de la similitud molecular propone que los patógenos expresan una extensión de proteína similar en secuencia o estructura con un autocomponente particular. Ese epítipo del patógeno puede ser presentado por las moléculas de histocompatibilidad y activar las células T autorreactivas. La activación se efectúa posiblemente porque el receptor antigénico de las células T tiene una afinidad mayor para la proteína del patógeno que para el componente propio, o porque las células T se sensibilizan más fácilmente en el contexto inflamatorio de una infección. Como las células T sensibilizadas y amplificadas tienen un umbral más bajo para la activación, estas pueden ahora atacar los autoantígenos que ignoraban previamente.²⁸

El concepto alternativo es la activación inespecífica (*bystander activation*), el

cual propone que los patógenos socavan la autotolerancia sin entrar en juego la especificidad antigénica. Ellos pueden lograrlo mediante varias vías: causando la muerte celular se liberan antígenos intracelulares, lo que incrementa su visibilidad y abundancia; atrayendo y potenciando las células presentadoras de antígeno; o perturbando el equilibrio de las citocinas (tanto localmente como a larga distancia) en el contexto de la inflamación asociada a la infección. En ese sentido, la autoinmunidad causada por la activación inespecífica pertenece a la amplia esfera de la inmunopatología asociada a los virus y parásitos, al considerar que la respuesta inmune frente a ellos es más deletérea que la toxicidad intrínseca de los gérmenes.²⁹

Los modelos experimentales han permitido demostrar claramente que los virus pueden desencadenar EA, tanto por el mecanismo de la similitud molecular como por la activación inespecífica de las células autoinmunes. Se han encontrado numerosas homologías entre las secuencias proteicas de los mamíferos y los patógenos, aunque la mayoría son de dudoso valor biológico. La base experimental la proveen los animales inmunizados con péptidos que contienen esas secuencias homólogas y los ratones transgénicos en los cuales un epítipo viral es expresado en órganos particulares. Un ejemplo muy ilustrativo es la similitud entre la proteína P2-G del virus Coxsackie y el autoantígeno de la DMID que es la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Este vínculo no es sólo en el nivel molecular, sino también existe asociación serológica y epidemiológica entre este virus y la diabetes. Es posible que la diabetes se inicie porque las células T autoinmunes específicas para la GAD sean activadas por la infección con el virus Coxsackie en virtud de su similitud secuencial,³⁰ pero también un grupo de investigación ha demos-

trado recientemente que la infección con el virus Coxsackie B4 produce diabetes en el ratón transgénico BDC2.5, en el cual la mayoría de sus células T reaccionan frente a un antígeno pancreático natural distinto al GAD, lo que señala la importancia del mecanismo de la activación inespecífica de las células autoinmunes para desencadenar la enfermedad.³¹ Este efecto resultó hasta cierto punto específico del virus Coxsackie, pues la infección con otro virus como el LMCV no produjo la diabetes. La diferencia entre estos 2 virus es que el Coxsackie B4 infecta las células pancreáticas, de modo que la inflamación local que lo acompaña podría perturbar el equilibrio inmunorregulatorio de las células T autorreactivas en la vecindad (por la mayor disponibilidad del autoantígeno y de las citocinas proinflamatorias). De modo que la supuesta conexión entre el virus Coxsackie y la diabetes podría estar basada no tanto en la similitud molecular entre el virus y los autoantígenos, sino en que la infección viral del páncreas provoca activación inespecífica de las células autoinmunes existentes, pero controladas hasta ese momento.²⁹

¿En qué medida pueden ser relevantes estos 2 mecanismos en la patología humana? Teniendo en cuenta que las EA tienen una etiología multifactorial y una patogenia tan compleja, probablemente será una tarea muy difícil identificar los microorganismos responsables por homología cuando las manifestaciones autoinmunes constituyen solo una complicación poco frecuente de la infección por patógenos comunes y parece más verosímil que las células autoinmunes dormidas, inofensivas, sean activadas de forma inespecífica por patógenos con determinadas características inmunopatológicas.^{29,31}

Los factores genéticos y ambientales actúan en conjunto en el desarrollo de las EA. Estos factores se adicionan a manera

de golpes hasta producir el daño, como puede ocurrir hipotéticamente cuando se combinan: 1. la presencia de una molécula particular HLA, como la HLA-B27; 2. la infección con un germen de las mucosas, como la chlamidia y 3. un suceso azaroso, como una respuesta exacerbada de citocinas en el

sinovio, para desencadenar la artritis reactiva.³² El conocimiento exacto de los factores de susceptibilidad y del modo como estos interactúan permitirá elaborar no sólo tratamientos curativos, sino también intervenciones tempranas y profilácticas para evitar las EA.

SUMMARY

A literature review was made on autoimmune diseases that is one of the most frequent and less understood health problems at present. It was confirmed that the research works of the last decade, particularly those carried out in transgenic mice, provide new concepts on the development and differentiation of immune cells mediating autoimmune diseases. In fact, it is clear that a high percentage of T and B cells of a healthy individual are self-reactive. However, the existence of autoimmune cells in the body is not enough for developing a disease. The autoimmune diseases are the final clinical point of a sequence cascade of immunologic events started and perpetuated by environmental factors that occur in a genetically predisposed individual. The exact definition of etiologic factors and pathogenic events giving rise to autoimmune diseases will allow us to design more effective and specific therapeutic strategies.

Subject headings: AUTOIMMUNE DISEASES/etiology; AUTOIMMUNE DISEASES/therapy, AUTOANTIBODIES; GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE; ENVIRONMENTAL RISKS; DISEASE MODELS, ANIMAL; MICE, TRANSGENIC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jameson SC, Bevan MJ. T cell selection. *Curr Opin Immunol* 1998;10:214-9.
2. Goodnow CC. Balancing immunity and tolerance: deleting and tuning lymphocyte repertoires. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2264-71.
3. Parijs L van, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998;280:243-8.
4. Grabar P. Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. *Immunol Today* 1983;4:337-9.
5. Hooper B, Whittingham S, Mathews JD, Mackay IR, Curnow DH. Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol* 1972;12:79-87.
6. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin North Am* 1987;13:545-68.
7. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexed by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med* 1991;173:487-9.
8. Bendtzen K, Hansen MB, Ross C, Svenson M. High avidity autoantibodies to cytokines. *Immunol Today* 1998;19:209-11.
9. Alving CR, Wassef NM. Naturally occurring antibodies to cholesterol: a new theory of LDL cholesterol metabolism. *Immunol Today* 1999;20:362-6.
10. Andre I, González A, Wang B, Katz J, Benoist C, Mathis D. Checkpoints in the progression of autoimmune disease: lessons from diabetes models. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2260-3.
11. Faveeuw C, Gagnerault MC. Lepault expression of homing and adhesion molecules in infiltrated islets of Langerhans and salivary glands of nonobese diabetic mice. *J Immunol* 1994;152:5969-78.
12. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* 1994;43:613-21.
13. Katz JD, Benoist C, Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science* 1995;268:1185-8.
14. Mueller R, Sarvetnick N. Transgenic/ knockout mice-tools to study autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1995;7:799-803.

15. Rabinovitch A. An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metabol Res* 1998;14:129-51.
16. Cope AP. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol* 1998;10:669-76.
17. Karandikar NJ, Vanderlugt CL, Bluestone JA, Miller SD. Targeting the B7/CD28: CTLA-4 costimulatory system in CNS autoimmune disease. *J Neuroimmunol* 1998;89:10-8.
18. Herrath MG von, Dockett J, Oldstone MBA. How virus induces a rapid or slow onset insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model. *Immunity* 1994;1:231-42.
19. Kagi D, Odermatt B, Ohashi PS, Zinkernagel RM, Hengartner H. Development of insulinitis without diabetes in transgenic mice lacking perforin-dependent cytotoxicity. *J Exp Med* 1996;183:2143-52.
20. Herrath MG von, Oldstone MB. Interferon-gamma is essential for destruction of beta cells and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* 1997;185:531-9.
21. Herrath MG von, Guerder S, Lewicki H, Flavell RA, Oldstone MB. Coexpression of B7-1 and viral (self) transgenes in pancreatic beta cells can break peripheral ignorance and lead to spontaneous autoimmune diabetes. *Immunity* 1995;3:727-38.
22. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359-68.
23. Nepom GT. MHC and autoimmunity diseases. En: Bach F, ed. *Monoclonal antibodies and peptide therapy in autoimmune diseases*. New York: Marcel Dekker, 1992:143-64.
24. Ridgway WM, Fathman CG. MHC structure and autoimmune T cell repertoire development. *Curr Opin Immunol* 1999;11:638-42.
25. Griffiths MM, Encinas JA, Remmers EF, Kuchroo VK, Wilder RL. Mapping autoimmunity genes. *Curr Opin Immunol* 1999;11:689-700.
26. Heimer H. Outer causes, inner conflicts: environment and autoimmunity. *Environ Health Perspect* 1999;107:A504-9.
27. Whitton JL, Fujinami RS. Viruses as triggers of autoimmunity: facts and fantasies. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:392-7.
28. Oldstone MBA. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998;12:1255-65.
29. Benoist C, Mathis D. The pathogen connection. *Nature* 1998;394:227-8.
30. Ellis TM, Atkinson MA. The clinical significance of an autoimmune response against glutamic acid decarboxylase. *Nat Med* 1996;2:148-53.
31. Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krahl T, Lee J, Sarvetnick N. Diabetes induced by coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med* 1998;4:781-5.
32. López-Larrea C, González S, Martínez-Borra J. The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy. *Mol Med Today* 1998;4:540-9.

Recibido: 23 de febrero del 2000. Aprobado: 6 de septiembre del 2000.

Dra. *Elena Kokuina*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.