

TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



Editorial
UTMACH

REDES 2017
COLECCIÓN EDITORIAL



Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee
Roberto Aguirre Fernández
Jorge Oliveros Alvear
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: editorial@utmachala.edu.ec

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.utmachala.edu.ec

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

Rector

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

Vicerrectora Académica

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

Vicerrector Administrativo

COORDINACIÓN EDITORIAL

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

Director de investigación

Karina Lozano Zambrano, Ing.

Jefe Editor

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

Consejo Editorial

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

Comisión de apoyo editorial

Índice

Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Capítulo V

Enfermedades renales autoinmunes 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

Capítulo VI

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes225

Fabricio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Capítulo VIII

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

Capítulo IX

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la medula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

05 Capítulo Enfermedades renales autoinmunes

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

En la mayoría de las patologías renales, los mecanismos inmunológicos son responsables del inicio y amplificación de la lesión renal. Existen dos grandes tipos de mecanismos: humorales, que conducen a la formación de anticuerpos; éstos, al unirse al correspondiente antígeno forman complejos inmunes que se depositan en los glomérulos y activan localmente otros mecanismos que pueden actuar como efectores o amplificadores de la injuria renal y los mecanismos celulares en los cuales hay atracción y activación de células inmunocompetentes en los glomérulos y/o en el túbulo intersticio renal. Estas células liberan diversos mediadores que serán los responsables de los trastornos funcionales.

Alexander Ojeda Crespo: Doctor Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología Clínica. Magister en Nutrición. Diplomado en Docencia Universitaria. Docente titular de Nefrología-Fisiopatología-Nutrición – UTMACH

Luis Serrano Figueroa: Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Nefrología. Director de la Unidad de diálisis INRIDI San Martín. Docente de Nefrología la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Guayaquil

Alexander Ojeda Cedillo: Médico General. Residente del Hospital del IESS Machala

Los mecanismos inmunológicos ocurren en dos fases (ver Figura 1): fase de activación, en la cual clásicamente una célula procesadora de antígeno (macrófagos, células dendríticas, o células residentes renales: mesangiales, fibroblastos y células tubulares), localizada en el riñón o fuera de él, fagocitan un antígeno, lo digieren, lo procesan y lo presentan a un linfocito T cooperador (CD4+) que posee receptores específicos (TCR). El antígeno es presentado en forma de un péptido contenido en una molécula MHC clase II, y en presencia de moléculas co-estimuladoras. De esta interacción resulta la activación del linfocitos T3; durante este proceso se liberan citocinas que inducirían una reacción de tipo humoral con formación de anticuerpos (principalmente cuando se activan linfocitos TH2), o una reacción inflamatoria de tipo celular (cuando se activan los linfocitos TH1).

Otra forma de activación que no requiere el procesamiento y presentación antigénica clásica ya mencionada, es la que realizan los “superantígenos”; éstos se unen directamente (en forma no procesada) a la región variable de la cadena β ($V\beta$) de los receptores antigénicos presentes en ciertos subtipos de linfocitos T y favorecen la unión de estos receptores a las moléculas MHC que se encuentran en la célula presentadora de antígenos. De esta interacción resulta la activación de linfocitos T con producción de citocinas y anticuerpos. Este tipo de activación es importante en glomerulonefritis asociadas a *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina, y puede actuar como modulador de nefritis lúpica experimental.

La fase efectora ocurre cuando se forman de complejos inmunes que se depositan en el riñón y se activa el sistema de complemento y otros mecanismos que conducen a la liberación de mediadores, como las quimiocinas y citocinas, que atraen y activan células inmunocompetentes (macrófagos y linfocitos) en el glomérulo e intersticio; estas células producirán más mediadores que actuarán como efectores de la injuria. Durante estos mecanismos también se activan células residentes renales (mes-

angiales, podocitos, epiteliales tubulares, endoteliales) que al producir más mediadores amplifican la lesión.

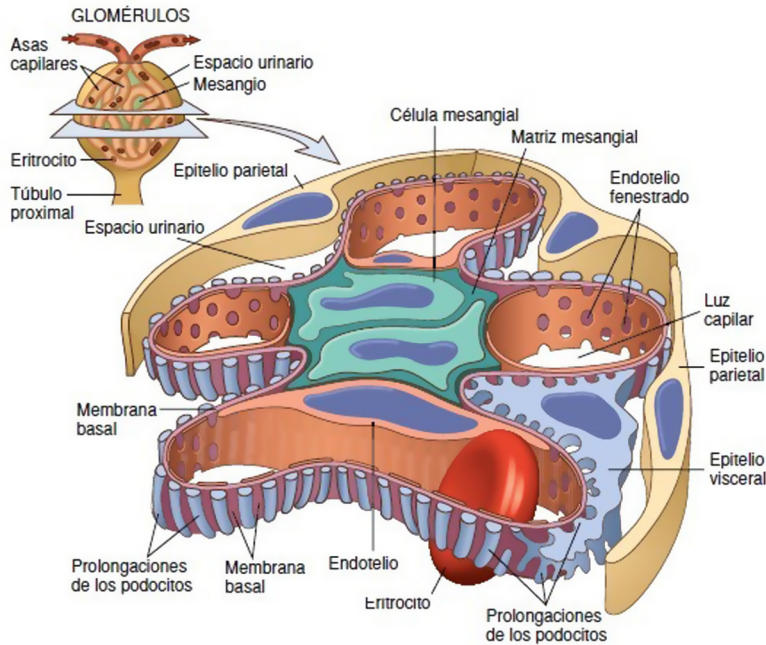
La mayor o menor participación de uno u otro mecanismo varía de acuerdo al tipo de glomerulonefritis. En las glomerulonefritis iniciadas por complejos inmunes, los mecanismos humorales inician el proceso, pero subsecuentemente hay participación de mecanismos celulares que serán los responsables del daño estructural. En otros casos, como en las glomeruloesclerosis focal y segmentarias, hay menos evidencias de participación del sistema humoral y probablemente los mecanismos celulares juegan un papel importante.

Glomerulonefritis

El término glomerulonefritis (GN) incluye un conjunto de enfermedades caracterizadas por una pérdida de las funciones y estructuras normales del glomérulo renal. Desde un punto de vista morfológico, el glomérulo es un vaso especializado con dos componentes fundamentales que son las células y la matriz extracelular. En las GN se producen alteraciones en el número y fenotipo de las células glomerulares, así como en el depósito de matriz extracelular. La combinación de estos cambios ocasiona que las alteraciones estructurales en las GN sean muy variadas, desde la hiper celularidad endocapilar de las GN agudas a la esclerosis global en las fases finales de la mayoría de las GN, o a la ausencia de lesiones que encontramos en la GN de lesiones mínimas.

Desde un punto de vista funcional, el glomérulo tiene dos funciones principales: mantener una filtración glomerular adecuada y evitar que en este proceso se produzca paso de macromoléculas o elementos formes a la orina (figura 1). La pérdida de su integridad funcional da lugar a una serie de alteraciones clínicas que primarias o secundarias, según se conozca la etiología o no.

Figura 1



Fuente: Revistanefrologia.com

Hablamos de GN primarias cuando la afectación renal no es la consecuencia de una enfermedad más general y las manifestaciones clínicas están restringidas al riñón, y de GN secundarias cuando la afectación está en el seno de una enfermedad sistémica: lupus, diabetes, etc. Las glomerulopatías constituyen un grupo de enfermedades primarias del riñón, que de no ser identificadas y tratadas adecuadamente, conllevan a enfermedad renal crónica (ERC). En reportes de otros países representa el 30% de causa de enfermedad renal estadio 5, precedidas por diabetes e hipertensión, sin embargo en pacientes jóvenes estas son la principal causa.

Las glomerulopatías, o el fallo de dichas unidades, significan un compromiso en el filtrado renal que puede alterar el sedimento o deteriorar la función misma de todo

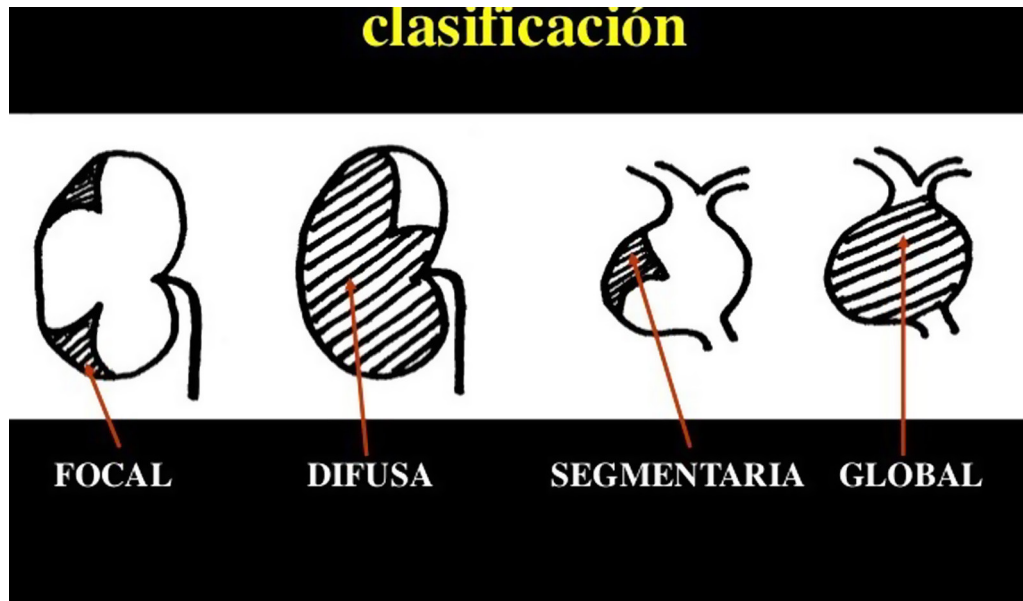
el órgano. Estas incluyen un amplio rango de enfermedades, con diversas etiologías. Pueden ser genéticas (Alport), metabólicas (diabetes), de depósito (amiloidosis) o inmunitarias. Este último grupo es el que más nos concierne, e incluye las glomerulonefritis (GN) primarias y secundarias:

Las GN primarias están confinadas en gran medida al glomérulo. Esto no quita que tengan impacto sistémico secundario, con síntomas como edemas o HTA.

Las GN secundarias, en tanto, son parte de un cuadro más general o sistémico.

A su vez, las lesiones del glomérulo pueden ser focales (<50% glomérulos afectados), difusas (>50%), segmentarias y globales o generalizadas (figura 2).

Figura 2



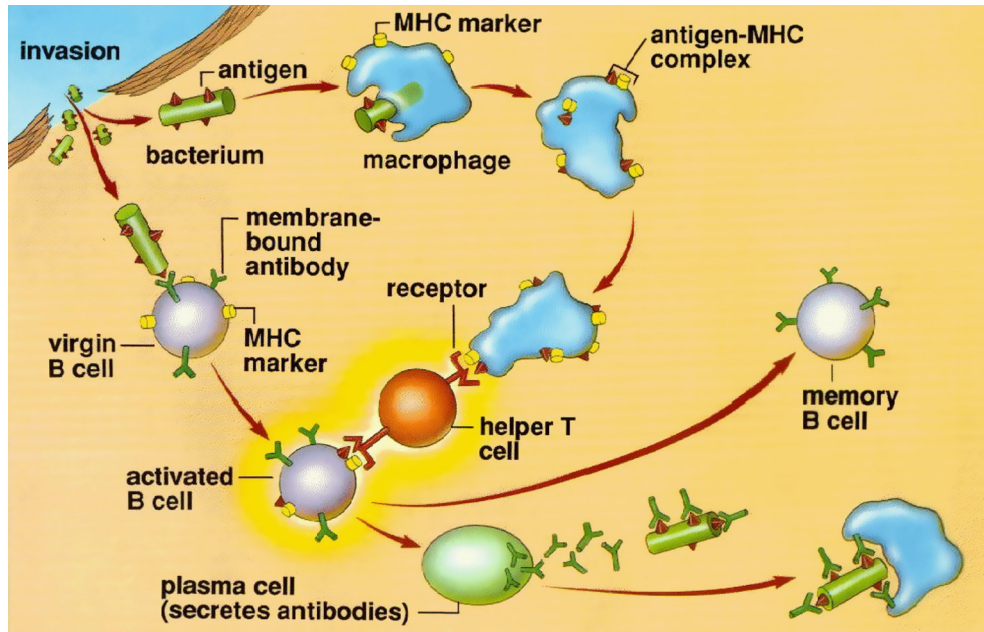
Fuente: Gary D, Hammer, Stephen J, McPhee. Fisiopatología de la enfermedad

No existen signos clínicos específicos para diagnosticar cada una de las diferentes glomerulopatías, estas pueden presentarse como: síndrome nefrótico, nefrítico, proteinuria asintomática, hematuria asintomática y deterioro rápido de función renal como en las glomerulopatías rápidamente progresivas. Las glomerulopatías primarias son: la enfermedad de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía por Iga. La biopsia renal es indispensable para diagnosticar este tipo de patologías, podemos definir el patrón morfológico y es de gran utilidad para descartar glomerulopatías secundarias como: nefropatía lúpica, vasculitis, infecciosas y anomalías congénitas.

Etiología

Las GN primarias son enfermedades de base inmunológica aunque en la mayoría se desconoce el antígeno o causa última de la enfermedad. La inmunidad desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento de muchos tipos de lesiones glomerulares. En algunos casos la activación inespecífica de la inflamación puede causar o agravar el daño glomerular. También microorganismos infecciosos pueden desencadenar respuestas inmunes anómalas o frente a antígenos microbianos (figura 3). Por último, los factores genéticos pueden ser causa de nefropatía glomerular pero también pueden influir sobre la predisposición al desarrollo de lesión glomerular, sobre la progresión de la misma o sobre la respuesta al tratamiento.

Figura 3



Fuente: revistanefrologia.com

Epidemiología

Según datos del registro español de GN con datos de biopsia renales del periodo 1994-2010 y más de 18.800 biopsias, la nefropatía IgA (13,4%), la glomerulosclerosis segmentaria y focal (7,9%) y la GN membranosa (7,2%) constituyen casi la mitad de la patología renal biopsiada. El síndrome nefrótico (SN) es la forma clínica más frecuentemente biopsiada (31,8%) aunque en pacientes mayores de 65 años se iguala a la insuficiencia renal aguda. Por edades, la nefropatía por lesiones mínimas sigue siendo las patologías más frecuentes en menores de 15 años (23,2%) y las GN rápidamente progresivas en sujetos mayores de 65 años (16,8%).

Clasificación

Las GN primarias son entidades muy heterogéneas tanto por su etiología como por su evolución. No es posible hacer una clasificación única que permita diferenciar las GN en grupos homogéneos. De acuerdo a datos evolutivos, histológicos y clínicos podemos clasificar las GN en diversos tipos.

Según su evolución:

- Aguda: comienza en un momento conocido y habitualmente con síntomas claros. Suele cursar con hematuria, a veces proteinuria, edemas, hipertensión (HTA) e insuficiencia renal (IR).
- Subaguda: suele tener un comienzo menos claro y con un deterioro de función renal progresivo en semanas o meses, sin tendencia a la mejoría.
- Crónica: independientemente del comienzo tiende a la cronicidad en años. Suele cursar con hematuria, proteinuria, HTA e IR con evolución variable a lo largo de los años pero con tendencia a progresar una vez que se instaura el daño.

Es la clasificación más utilizada y aporta información pronóstica de utilidad. Las diferentes enfermedades glomerulares pueden compartir las manifestaciones clínicas lo que dificulta el diagnóstico y explica el papel decisivo que desempeña la biopsia. En este sentido, además, la biopsia renal permite al clínico no solo disponer de un diagnóstico para aplicar un tratamiento específico, sino detectar el tipo de lesión aguda o crónica que puede no sospecharse por la historia clínica. La presencia de lesiones más crónicas, potencialmente no reversibles, puede evitar tratar lesiones con pocas probabilidades de responder.

GN proliferativas: aumento del número de algunas células glomerulares.

- GN mesangial: GN mesangial IgA, GN mesangial IgM.
- GN membrana-proliferativa o mesangiocapilar.
- GN postestreptocócica o endocapilar difusa.
- GN extracapilar.

GN no proliferativas: sin aumento del número de células de los glomérulos.

- Nefropatía por cambios mínimos.
- Glomerulosclerosis segmentaria y focal.
- GN membranosa o extramembranosa.

Según la clínica:

La expresión clínica de las GN es el resultado de la combinación de hematuria (macro o microscópica), proteinuria (con o sin SN) e IR en los casos en los que se produce bien aguda (síndrome nefrítico) o crónica. La HTA se asocia en 1/3 de los casos. De acuerdo a los datos clínicos podemos clasificar las GN según 6 patrones:

Alteraciones urinarias asintomáticas: analíticamente se manifiesta como hematuria microscópica y/o proteinuria nunca $>3\text{g/día}$

Hematuria macroscópica: brotes de hematuria macroscópica sin coágulos que típicamente pueden coincidir con infecciones intercurrentes. Entre los brotes el sujeto suele estar asintomático salvo que puede persistir hematuria microscópica y/o proteinuria leve-moderada.

Síndrome nefrítico: la presencia de proteinuria $> 3.5\text{ g/día}$ en adultos y $>40\text{ mg/h/m}^2$ en niños, con hipoalbuminemia.

Síndrome nefrítico: cuadro clínico agudo caracterizado por oliguria, hematuria, proteinuria generalmente $<3\text{g/día}$, edema e HTA.

GN rápidamente progresiva: se caracteriza por la aparición gradual de proteinuria, hematuria e IR que progresa en un periodo de días o semanas.

GN crónica: se caracteriza por anomalías urina-rias persistentes (hematuria microscópica), deterioro lento y progresivo de la función renal y proteinuria moderada o intensa. El tiempo de progresión hacia la IR terminal es variable.

En la (Tabla 1) se muestra la clasificación de las GN primarias correlacionando las manifestaciones clínicas e histológicas. En la (Grafico 1) se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias. En la (Grafico 2) se muestran los hallazgos serológicos de las GN primarias.

Grafico 1. Clasificación de las glomerulonefritis primarias por inmunología

Glomerulonefritis	C ₄	C ₄	ASLO	AMBG	ANCA
Lesiones mínimas	N	N	-	-	-
Focal y segmentaria	N	N	-	-	-
GN Membranosa	N	N	-	-	-
Nefropatía IgA	N	N	-	-	-
GN Menbrana-proliferativa					
Tipo I	N/↓↓	↓↓	-	-	-
Tipo II	N	↓↓↓	-	-	-
GN Extracapilar					
Anti-MBG	N	N	-	++	±
Inmunocomplejos	N/↓↓	N/↓↓	-	-	±
ANCAS	N	N	-	-	+++
GN Endocapilar	N/↓	↓↓	+++	-	-

AMBG: anticuerpos anti membrana basal glomerular

ANCA: anticuerpos anticitoplsdsms de neutrófilo

Fuente: revistanefrologia.com

Grafico 2. Clasificación de las Glomerulonefritis por cuadro clínico

Glomerulonefritis	AASU	Hematuria recidivante	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	IRRP	GN crónica
Lesiones mínimas	-	-	++++	-	-	-
Focal y segmentaria	+	-	+++	-	-	++
GN Membranosa	+	-	+++	-	-	+
Nefropatía IgA	++	++	+/-	-	+	+++
GN Membrana-proliferativa	+	-	++	++	-	+
GN Extracapilar	-	-	+	++	++++	+
GN Endocapilar	+	-	+	++++	-	-

AASU, alteraciones asintomáticas del sedimento urinario, IRRP, insuficiencia renal rápidamente progresiva

Fuente: revistanefrologia.com

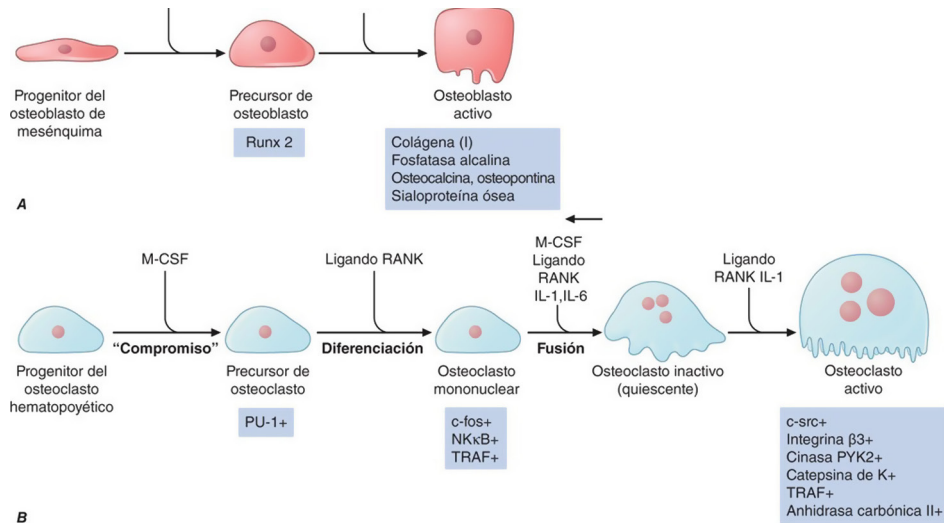
Marcadores inmunológicos en orina para lupus eritematoso

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por células B y T autorreactivas y autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos anti-nucleares y anti-ADN. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones de múltiples órganos de LES, y es un importante factor pronóstico; Por lo tanto, se necesitan enfoques terapéuticos y biomarcadores nuevos y mejorados. La proteína de orina y la creatinina sérica (Cre) se utilizan tradicionalmente como marcadores de NL. Como los pacientes con LES pueden tener varias nefropatías complicadas en el largo curso de tratamiento, incluyendo NL, nefropatía inducida por fármacos y nefropatía diabética, se necesitan nuevos marcadores que puedan discriminar entre estas lesiones renales complicadas.

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína secretora, cuya masa molecular oscila entre 44 y 66 kDa debido a la variación de la glicosilación. OPN se expresa por osteoblas-

tos, macrófagos, células T activadas y células epiteliales tubulares distales. En particular, OPN producido por los osteoblastos pueden activar la resorción ósea por osteoclastos (figura 4).

Figura 4



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Fuente: Dennis L, Kasper, Antony S, Fauci.

OPN se considera importante en tanto normal y desregulada respuestas inmunes, ya que promueve la infiltración de macrófagos y células T a los sitios inflamatorios. De longitud completa OPN (OPN completo) se escinde por proteasas incluyendo la trombina y la metaloproteinasas de matriz (MMP) -3, y el fragmento N-terminal de la escindido OPN (OPN N-media) acelera la infiltración de células inmunes. Se estableció que las células T senescentes se incrementan en ratones BWF1, un conocido modelo animal propenso al lupus. También demostraron que OPN secretada por células T senescentes inhibe la apoptosis de las células B y ayuda en la producción de autoanticuerpos y la formación de centros germinales.

Además, el OPN puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología del LES. El nivel de expresión de

OPN en el epitelio tubular distal se correlaciona tanto con la creatinina sérica como con el número de monocitos que se infiltran en tejidos intersticiales renales de pacientes con diversas formas de glomerulonefritis, incluyendo LN. Varios artículos han informado de que la concentración de orina y suero OPN se incrementa en pacientes con LES y se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

Se informó mayores niveles de OPN en el plasma y la orina de los pacientes con LES en comparación con los controles sanos (HC), aunque no distinguen entre OPN completo y OPN N-mitad.

Si bien los informes anteriores implican una asociación de OPN con la fisiopatología del LES, especialmente con la nefritis lúpica, no se ha descrito la asociación de OPN lleno y OPN N con fisiopatología del lupus. En este estudio, se midió la concentración de OPN en plasma y orina de HC, no LN SLE, LN, y otras enfermedades renales con dos sistemas de ELISA que identifican OPN completo y OPN N-mitad, respectivamente. Se evaluó el papel de las dos formas de OPN en la fisiopatología de LN, y la utilidad de su plasma y la concentración de orina como marcadores de la actividad de la enfermedad en LN.

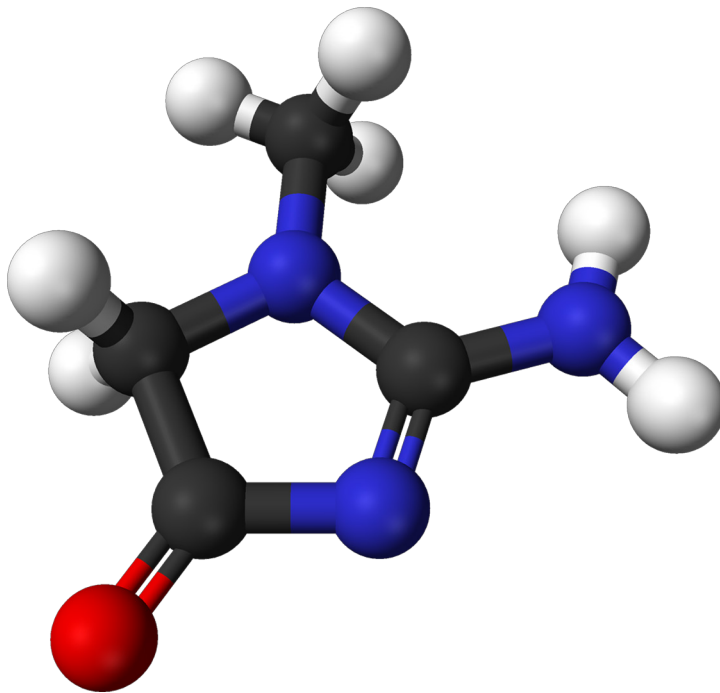
La Activación del receptor de IL-2 en los podocitos: ¿Es un mecanismo potencial para lesión de los podocitos en el síndrome nefrótico idiopático?

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es una condición clínica que ocurre principalmente en niños. Se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema. Los diagnósticos histológicos más comunes en pacientes con INS son el síndrome nefrótico de cambio mínimo (MCNS) y la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GEFS). La mayoría de los pacientes con MCNS siguen siendo sensibles a los esteroides con un buen resultado a largo plazo. Sin embargo, el 20% de estos pacientes desarrollan síndrome nefrótico idiopático resistente a esteroides (SRINS) con progresión a la enfer-

medad renal en etapa terminal (ESRD). En hasta el 50% de estos casos, el síndrome nefrótico se presenta casi inmediatamente después del trasplante renal, lo que sugiere la existencia de un factor circulante responsable del síndrome nefrótico en estos pacientes.

El podocito es una célula que juega un papel clave en el SNI. Defectos de los genes del podocito específicos como la nefrina y podocina (figura 5) puede causar síndrome nefrótico. Sin embargo, es importante señalar que las mutaciones de un solo gen sólo representan una minoría de los pacientes con SNI. En pacientes con SNI, se ha postulado que las citoquinas producidas por las células T aumentan la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

Figura 5



Fuente: AJP - Renal Physiology.

Los factores de permeabilidad potencial en el SNI incluyen: factor de permeabilidad vascular (VPF), hemopexina y receptor de uroquinasa soluble (suPAR). La unión de suPAR a su receptor en los podocitos resultados en el pie proceso de fusión y proteinuria. Sin embargo, estudios recientes no apoyan el papel de suPAR en la diferenciación entre los pacientes con FSGS idiopática y aquellos con GEF secundario, o pacientes con GEFS y otras enfermedades glomerulares.

El suero de pacientes con SNI durante la recaída, han aumentado los niveles de citoquinas, como IL-2, IL-4 e IL-8. Hemos informado de que los linfocitos T de pacientes con SIN en la recaída (MCNS, FSGS) han aumentado IL-2 mRNA. Además, se ha demostrado en pacientes con cáncer, que el tratamiento con IL-2 puede inducir proteinuria que se resuelve una vez que esta terapia se suspende. La infusión de IL-2 en ratas in vivo da lugar a la fusión del proceso pie podocito y la proteinuria. A pesar de esta asociación clara, el mecanismo para la proteinuria inducida por IL-2 permanece desconocido.

La autofagia, una vía lisosomal regulada que desempeña un papel en el reciclado del citoplasma y la eliminación de organelos no funcionales, es crucial para la supervivencia y la homeostasis de las células. Podocitos mantener un alto nivel basal de autofagia y autofagia defectuosa podría desempeñar un papel en la facilitación podocito lesión. La inhibición de la autofagia podría inducir la apoptosis podocitos mediante la activación de la vía pro-apoptótica del retículo endoplasmático. En el presente estudio, hemos demostrado la expresión de IL-2R en murino podocytes y demostró el efecto de IL-2 en podocito apoptosis y autofagia. La hipótesis de que los podocitos murinos expresar una IL-2R funcional, que a su activación puede causar lesiones en el podocito.

El podocito renal desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural de la membrana basal glomerular. Hemos informado anteriormente que los pacientes con síndrome nefrótico idiopático (SNI) han aumentado la producción de IL-2. La hipótesis de

que los podocitos expresan un receptor de IL-2 (IL-2R) y la señalización a través de este receptor puede dar lugar a lesión podocitaria. Los resultados mostraron que podocitos expuestos a IL-2 han aumentado la fuga de albúmina a través de la monocapa. Se concluye que los podocitos murinos expresan la IL-2R, y que la activación a través de la IL-2R resulta en la lesión podocyte. A continuación, se investigaron los signos de lesión celular y los datos mostraron que los marcadores pro-apoptóticos Bax y cFLIP aumentaron significativamente después de la exposición a IL-2, mientras que LC3 II se redujo. Además, la despolarización mitocondrial y la apoptosis aumentaron significativamente después de la activación de la IL-2R. Se utilizó un ensayo de permeabilidad paracelular para monitorear la integridad estructural de una monocapa de podocitos después de la exposición a IL-2. Los resultados mostraron que podocitos expuestos a IL-2 han aumentado la fuga de albúmina a través de la monocapa. Se concluye que los podocitos murinos expresan la IL-2R, y que la activación a través de la IL-2R resulta en la lesión podocyte. A continuación, se investigaron los signos de lesión celular y los datos mostraron que los marcadores pro-apoptóticos Bax y cFLIP aumentaron significativamente después de la exposición a IL-2, mientras que LC3 II se redujo. Además, la despolarización mitocondrial y la apoptosis aumentaron significativamente después de la activación de la IL-2R.

Varios factores de permeabilidad glomerular en el síndrome nefrótico idiopático.

El síndrome nefrótico idiopático (SIN) es la forma más frecuente de NS en niños, representando más del 90% de los casos entre 1 y 10 años de edad y el 50% después de los 10 años de edad¹. El SIN se define por la asociación de las características clínicas de la SN con los hallazgos de la biopsia renal de borramiento difuso del proceso de pie en microscopía electrónica y cambios mínimos (también denominados enfermedad de cambio mínimo (MCD) o glomeruloesclerosis segmentaria focal (GEFS) o proliferación mesangial difusa (DMP) en microscopía de luz.

La mayoría de los pacientes tienen hallazgos histológicos de MCD. La respuesta a la terapia con esteroides (síndrome nefrótico sensible a esteroides [SNSE] frente a síndrome nefrótico resistente a los esteroides [SRNS]) es de mayor importancia pronóstica en relación a las características histológicas visualizadas en la biopsia renal inicial. En general, el resultado renal de los niños con SN esteroideos dependientes es excelente, siempre y cuando los pacientes siguen siendo esteroide sensible. A pesar de un resultado favorable a largo plazo, los efectos adversos del tratamiento contribuyen a la calidad de vida inferior de los niños y sus familias en caso de SSNS. La gran mayoría de los pacientes con MCD (> 90%) responden a la terapia con glucocorticoides, mientras que sólo el 50% de los que tienen DMP y el 30% de los que tienen FSGS se espera que lo hagan. Contrariamente a SSNS, SRNS conduce a la enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia renal terminal (ESRF) en alrededor del 50% de los pacientes. En un estudio reciente, se encontró una causa de un solo gen en el 29,5% de los casos de SRNS. Dentro de los grupos de edad clínicamente relevantes, la fracción de las familias con la detección de la single-gen causa fue como sigue: inicio en los primeros 3 meses de vida (69,4%), entre 4 y 12 meses de edad (49,7%), entre 1 y 6 (25,3%), entre 7 y 12 años (17,8%) y entre 13 y 18 años (10,8%).

En una cohorte de SRNS esporádicos (sin síntomas extra-renales, ausencia de antecedentes familiares de enfermedad o consanguinidad y ausencia congénita) se encontró una causa genética en el 32,3% de los niños con SRNS versus el 0% en 38 niños con SSNS. En el mismo estudio, las alteraciones genéticas también se asociaron con la respuesta a agentes inmunosupresores en niños con SRNS (0% de los pacientes con alteraciones respondieron versus 57,9% de los pacientes sin alteraciones). Sorprendentemente, sin embargo, algunos pacientes que presentan una mutación son sensibles a los esteroides o mejoran con ciclosporina. Esta respuesta aparentemente paradójica a la ciclosporina podría atribuirse a la estabilización del cito esqueleto podocitario por este compuesto.

Evidencia de un factor circulante en el INS

El papel fisiopatológico de un factor circulante que afecta la estructura y función de los podocitos se apoya principalmente en las siguientes observaciones: (1) proteinuria nefrótica curada espontáneamente en pocos días en un niño nacido de una madre con FSGS y síndrome nefrótico; (2) el trasplante exitoso en un paciente diabético de un injerto extraído de un receptor de FSGS trasplantado debido a la recurrencia intratable de proteinuria masiva e insuficiencia renal; (3) la perfusión de glomérulos de rata aislados con plasma de pacientes con FSGS induce un aumento de la permeabilidad capilar glomerular a la albúmina en comparación con el plasma de control normal; (4) después del trasplante renal de un órgano de un donante sin la enfermedad, aproximadamente el 30% de los pacientes con FSGS desarrollan proteinuria masiva dentro de las horas a los días después del trasplante seguido más tarde por lesiones histológicas de FSGS; (5) algunos de esos pacientes son tratados con éxito con el intercambio de plasma cuando se aplican a principios; (6) la plasmaféresis preventiva reduce el riesgo de recurrencia FSGS tras el trasplante.

La gran mayoría de las recurrencias no están asociadas con mutaciones. Aunque excepcional, se han descrito recaídas del síndrome nefrótico después del trasplante en algunos pacientes con mutaciones. Algunos de ellos podrían atribuirse a auto-anticuerpos dirigidos al neo-antígeno constituido por las proteínas de los podocitos trasplantados como en el caso de defectos para NPHS1 gen. Sin embargo, esta hipótesis no es aplicable en caso de recurrencia cuando las mutaciones se refieren a antígenos "ocultos" dentro del citoesqueleto como podocin o actina 4.

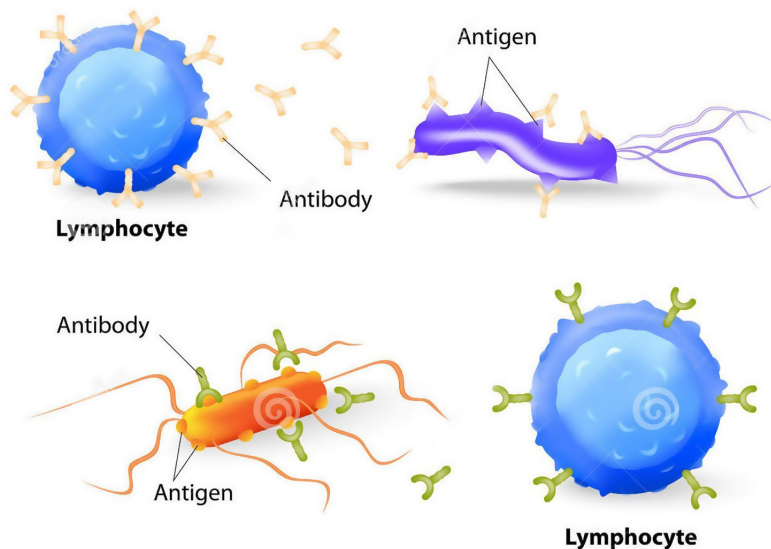
Factores de respuesta inmune y permeabilidad

La investigación sobre las causas inmunológicas del SNI se complica por la necesidad de observar grupos homogéneos de pacientes, lo que a menudo no ocurre ya que la duración de la proteinuria varía en el momento de la pre-

sentación y algunos pacientes pueden haber comenzado ya el tratamiento. Hiperlipidemia, que es una complicación común, podría modular el sistema inmunológico. Esos escollos pueden explicar al menos parcialmente las discrepancias observadas entre los datos de diferentes estudios.

El papel del sistema inmunológico en la fisiopatología del SNI ha sido sospechado por décadas. Esta hipótesis fue sugerida por la respuesta a los fármacos inmunosupresores y la asociación con la enfermedad de Hodgkin y con alergias. Se han publicado muchos informes sobre pacientes que desarrollaron NS después de haber experimentado reacciones alérgicas a los alérgenos inhalados o ingeridos después de las vacunas y picaduras de insectos. Además, la incidencia de atopia se reportó mayor en pacientes con INS que en sujetos sanos, oscilando entre el 17 y el 40% en los pacientes con MCD, en comparación con el 10-23% en los sujetos controlados por edad. Las alergias están asociadas con una elevada producción de IgE por los linfocitos B, y varios investigadores han informado de una elevación de la IgE en el suero de los pacientes con NE.

Figura 6



Células T

La primera evidencia experimental que sugiere un papel fisiopatológico de los linfocitos en el SIN fue reportada por Lagrue y colaboradores en 1975 que mostraron que el sobrenadante de linfocitos de pacientes con MCD estimulado in vitro por concanavalina A contiene un factor que modifica la permeabilidad vascular (figura 6).

Las células T CD8-positivas de los pacientes con INS son clonalmente expandidas, lo que no se observa en los controles sanos. Se observan altos niveles de actividad de unión a ADN de NF- κ B (factor nuclear κ B) en células T de pacientes con MCD no tratados durante la recaída en comparación con los pacientes con MCD en remisión mientras se tratan con inmunosupresores. En un estudio in vitro, las células T produjeron interleucina IL-13 espontáneamente, y las células B expresaron constitutivamente los receptores IL-13 (IL-13R). Además, las células T estimularon células IgE negativas a la superficie (sIgE-) y sIgG4-B para producir IgE e IgG4, respectivamente, y la producción de IgE e IgG4 fue bloqueada específicamente por el anticuerpo anti-IL-13. Una elevada expresión de IL-13 mRNA también se muestra. Van de Berg y Weening han estudiado, mediante PCR cuantitativa en tiempo real, la expresión de IL-1 β , IL-1ra (antagonista del receptor de IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TNF- α e IFN- γ por PBMC de pacientes con MCD durante la recaída y la remisión y de un grupo control de pacientes con NS causados principalmente por alteraciones endógenas dentro del filtro glomerular, por ejemplo, mutaciones en los genes que codifican nefrina y podocina. Fuera de las citoquinas estudiadas, sólo la expresión de IL-10 e IL-13 mRNA fue significativamente regulada en la recaída MCD pacientes cuando se compara con los pacientes MCD en remisión. Estos últimos autores y otros (para una revisión, han mostrado que los podocitos constitutivamente expresan complejos receptores trans-membrana funcionales para IL-4, IL-10, IL-13 y TNF- α . El posible papel de la IL-13 también es sugerido por un modelo de rata de NS. IL-13 se

sobreexpresó en ratas Wistar mediante transfección de un vector de expresión de mamífero clonado con el gen de IL-13 de rata. Las ratas transfectadas con IL-13 mostraron albuminuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia significativas. No se observaron cambios histológicos significativos en los glomérulos. Sin embargo, la microscopía electrónica mostró hasta un 80% de la fusión de podocitos. Glomerular expresión génica fue significativamente regulada para CD80, IL 4R, y IL13R y downregulated para nefrina, podocin, y dystroglycan. La tinción de inmunofluorescencia intensidad se redujo de nefrina, podocin, y distroglicano.

Debido al papel patogénico de la IL-13 en el asma y la inducción de la expresión del gen CD80 glomerular en un modelo experimental de proteinuria inducido por IL-13, se ha sugerido que la relación entre alergia e INS podría ser la estimulación por IL-13 de la expresión de CD80 en podocytes frágiles. Los niveles de CD80 urinario están aumentados en pacientes con MCD durante la recaída y volver a la normalidad después de la remisión. La evidencia de que la fuente del CD80 es el podocito fue sugerida por el hallazgo de que el CD80 fue expresado por podocitos en muestras de biopsia de riñón de pacientes con MCD en la recaída y que el peso urinario de CD80 fue compatible con un origen podocitario.

El TNF alfa es secretado por células T y otros tipos de leucocitos. El éxito del tratamiento de SRNS en el riñón nativo o de SRNS recaída tras trasplante renal con anticuerpos anti-TNF α sugiere fuertemente que TNF α participa en la patogénesis de algunos tipos de INS. Esta hipótesis también es apoyada por los altos niveles de TNF α en sangre en pacientes con enfermedad activa, normalizando con remisión y por un modelo animal de NS controlado por agentes anti-TNF α . Bitzan et al. Han demostrado que podocyte β 3-integrina puede ser activado por el plasma de pacientes con FSGS recurrencia y esta activación podría ser revertida por el bloqueo de la vía de TNF- α .

Células B

El tratamiento beneficioso por rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, en SSNSs difícil sugiere un papel fisiopatológico para las células B. Una revisión sistemática reciente de 39 casos reportados (de los cuales 19 eran pediátricos) de recurrencia de FSGS en trasplante renal tratados con rituximab demostró que la remisión completa ocurrió en el 43,5% de los pacientes. El análisis multivariante reveló que la albúmina sérica normal a la recurrencia de la FSGS y la menor edad en el trasplante se asociaron con la respuesta. Las células B pueden estar involucradas a través de una vía no identificada independiente del anticuerpo, que podría ser un control sobre las células T. Sin embargo, las células B podrían actuar más directamente. De hecho, las observaciones de MCD en patologías asociadas con cadenas ligeras monoclonales sugieren una implicación potencial de inmunoglobulinas y / o de maquinaria defectuosa que conduce a inmunoglobulinas anormales. Otros argumentos para un papel de células B son: la detección de inmunoglobulina en glomérulos de la mitad de los pacientes, la prevención de recaídas durante el agotamiento de células B en la mayoría de los pacientes tratados con rituximab.

Circulación del factor 1 de citoquina tipo cardiotropina

El grupo de Virginia Savin en los EE.UU. ha estudiado y caracterizado el factor circulante en FSGS mediante el análisis del plasma de los pacientes que se presentan con una recaída post-trasplante. Esos estudios se basan en métodos estándar de purificación bioquímica y análisis de características moleculares seguida de electroforesis en gel y espectrometría de masas. Han utilizado un ensayo funcional de actividad de permeabilidad con glomérulos de rata aislados que muestran cambios en la permeabilidad capilar glomerular a albúmina tras la incubación con el plasma o suero del paciente. Este ensayo ha hecho posible realizar etapas de purificación sucesivas y seleccionar fracción (s) con actividad mejorada. Han

demostrado que el factor de permeabilidad de la esclerosis focal (FSPF) reside en una fracción plasmática de 30 a 50 kDa. Utilizando galactosa como material de afinidad eficaz para enriquecer la actividad del plasma de FSGS, informaron que el factor 1 de citoquina de tipo cardiotropina (CLC-1, codificado por CLCF1), Un miembro de la familia de interleuquina 6, está presente en esta fracción enriquecida de plasma FSGS. CLC-1 aumenta glomerular Palb y su inyección causa proteinuria en ratas. Sin embargo, estos experimentos no excluyen la participación de otros factores de permeabilidad de unión a la galactosa. Curiosamente, CLC-1, se puede obtener a partir de células T activadas in vitro y es capaz de estimular las células B. Los autores de la hipótesis de que la galactosa administrada por vía oral o intravenosa en una etapa temprana podría prevenir el desarrollo de la ERC en pacientes con FSGS, impidiendo la unión del factor circulante en galactosa residuos presentes en la superficie de podocitos. El uso terapéutico de la galactosa está actualmente bajo investigación en ensayos clínicos. Recientemente se ha publicado un estudio piloto sobre este tema. Siete sujetos pediátricos con SRNS idiopática y actividad FSPF positiva fueron tratados con galactosa oral (0,2 g / kg / dosis dos veces al día) durante 16 semanas. El tratamiento indujo una reducción de la actividad FSPF, pero no de proteinuria. Se ha argumentado que esta falta de respuesta podría haber sido debido a las ya constituidas lesiones FSGS en el momento del tratamiento y que la galactosa se espera que sea de protección sólo en una fase temprana de la enfermedad.

Hemopexina

Se ha demostrado que el plasma nefrótico altera una señalización dependiente del diafragma de hendidura y transloca la nefrina, la podocina y la proteína asociada a CD2 en los podocitos humanos cultivados. Esta alteración podría ser debido a la hemopexina (Hx). Hx es una proteína que contiene hemo. Se produce principalmente en el hígado,

y aumenta en la fase aguda de reacción a la inflamación o la infección. Se ha demostrado que Hx purificado con plasma y recombinante tiene actividad serina proteasa. Se ha sugerido que en condiciones normales, el Hx circulante es inactivo, pero bajo ciertas circunstancias Hx se activa como una serina proteasa. Hx activado ha demostrado tener efectos dramáticos en la barrera de filtración glomerular. Secciones renales incubadas con Hx tienen una reducción de la capa aniónica y de sialoglycoproteins.

Además, la hemopexina llevó a un aumento selectivo en el paso de la albúmina a través de monocapas de las células endoteliales glomerulares y una reducción de glicocálisis. Lo que queda por dilucidar son los eventos primarios que conducen a la activación de Hx. Una posibilidad reside en la inhibición de los inhibidores de Hx o en su fuga en la orina. En este último caso, la activación de Hx debería ser sólo un evento secundario dependiendo de la permeabilidad aumentada de la barrera de filtración glomerular a las proteínas.

El receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (su-PAR)

El papel eventual del receptor del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPAR) en su forma soluble (suPAR) en la patogénesis del FSGS en humanos está en el centro de un debate entre científicos. Una revisión sobre este tema se ha publicado recientemente en nefrología pediátrica.

El evento inicial de FSGS parece ser la migración a lo largo de la membrana basal glomerular y el desprendimiento de podocitos. UPAR tiene un papel en la migración de linfocitos T activados, monocitos y neutrófilos a sitios de inflamación. La sobreexpresión de uPAR está asociada con la progresión de la enfermedad en las neoplasias malignas. Esas observaciones condujeron a la creación de modelos experimentales de FSGS utilizando suPAR.

Las características bioquímicas de uPAR son las siguientes: glycosylphosphatidylinositol (GPI) de la membrana de la glicoproteína anclada; consiste en tres dominios homólogos (DI, DII y DIII), que están codificados en el gen PLAUR; masa molecular entre 35 y 60 kDa dependiendo del estado glicosilado, mientras que el peso molecular suPAR oscila entre 20 y 50 kD. De importancia, los rangos MW son similares a los encontrados para el FSPF por el grupo de Savin. Los procesos de los pies de los podocitos contienen un citoesqueleto basado en actina que está unido a las moléculas de vitronectina de la membrana basal glomerular por la integrina $\alpha 3\beta 1$ y $\alpha v\beta 3$, que se unen a la vitronectina. La estimulación de integrinas induce procesos intracelulares que conducen a modificaciones del citoesqueleto de actina. El uPAR de Podocyte se une a la integrina ya la vitronectina. En los cultivos de podocitos y modelos murinos, uPAR se demostró que causa Vitronectina dependiente $\alpha v\beta 3$ -integrina activación -

Inmunología de la nefropatía membranosa

Nefropatía Membranosa (NM) es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos con una mayor incidencia en la 5-6 ° décadas, aunque el rango de edad de inicio es amplio 10. La MN puede ser secundaria al lupus eritematoso sistémico (nefritis lúpica clase V), a la infección con el virus de la hepatitis B u otros agentes, a los cánceres sólidos ya diversos fármacos o toxinas. NM también puede ocurrir como resultado de una respuesta aloinmune, por ejemplo, NM de novo después del trasplante de riñón y durante la enfermedad crónica del injerto contra el huésped después del trasplante alogénico de células madre, y también como NM neonatal como se mencionó anteriormente. El NM primario es una enfermedad autoinmune específica del órgano. Los rasgos patológicos característicos son una lesión glomerular no inflamatoria con espesamiento de la membrana basal glomerular (GBM) (frecuentemente visto como extrusiones o cráteres en forma de espiga en el GBM) en manchas de plata de

Jones, depósitos granulares de pared capilar de IgG y complemento en IF, Y los depósitos inmunes subepiteliales en microscopía electrónica con el borrado extenso de los procesos del pie podocyte. El MN primario puede distinguirse de MN secundario por su IgG4 predominante y C1q ausente. El curso clínico es bastante variable, con la remisión espontánea notificada en hasta un tercio de los casos y la progresión a la insuficiencia renal terminal (ESRD) en un número similar. La recidiva del MN primario después del trasplante renal es frecuente y puede conducir a la pérdida del aloinjerto, como discutiremos más adelante.

El anticuerpo anti-PLA2R ha demostrado ser un biomarcador valioso para el diagnóstico de NM primario. También es útil para monitorear la actividad de la enfermedad y predecir la recuperación de la enfermedad y la recaída. Dependiendo del estado de la actividad de la enfermedad, y como se discute a continuación, entre el 50% y el 80% de los pacientes obtendrán resultados positivos para el anticuerpo anti-PLA2R con cualquiera de las pruebas disponibles. Esta variabilidad en la sensibilidad tiene más que ver con la biología de la enfermedad y, quizás, la etnicidad (por ejemplo, los pacientes japoneses con MN primario tienen una tasa más baja de positividad anti-PLA2R 22 en lugar de las características de los ensayos utilizados).

El descubrimiento original de PLA2R y los ensayos clínicos iniciales se basaron en Western blotting, que es a la vez sensible y muy específico para la detección de anti-PLA2R cuando se usa PLA2R recombinante humano como antígeno; Sin embargo, la técnica es costosa, laboriosa y poca práctica para el uso clínico rutinario. En el año 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó las primeras pruebas comercialmente disponibles para anti-PLA2R, un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IIFA) y un ensayo inmuoabsorbente (ELISA), dos pruebas que se habían hecho disponibles en Europa Utilizado en el estudio de pacientes con síndrome nefrótico. Aunque el IIFA tiene un rendimiento relativamente alto, los títulos de anti-PLA2R son

semi-cuantitativos y dependientes del observador, y la reactividad con otros antígenos celulares basales puede predisponer de vez en cuando a resultados equívocos. Generalmente se utiliza como un ensayo de detección inicial, muy parecida a los ensayos de anticuerpos citoplásmicos de antineutrófilos, antes de proceder al alto rendimiento y al ELISA más cuantitativo y específico. Como se ilustra en la Figura 2, Cuando se compara con el ensayo Western Blot para anti-PLA2R, las pruebas comerciales IIFA y ELISA son altamente específicas para MN primario frente a MN secundaria y otras formas de enfermedad glomerular, aunque el ELISA es algo menos sensible usando el corte recomendado para positividad. Estos resultados son similares a los reportados por otros investigadores con respecto a estos ensayos comerciales y un ensayo ELISA 25 independiente y ensayo luminex 26. Cabe señalar, sin embargo, que casos ocasionales de MN con una prueba positiva de anti-PLA2R se han descrito en pacientes con cáncer, lupus, infección por el virus de la hepatitis B y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Sea o no estos casos secundarios reales de MN o la asociación casual de MN primario asociado a PLA2R en pacientes con otras enfermedades comunes debe esperar la prueba del tiempo. Una excepción notable es un estudio de Shanghai que encontró una alta proporción de pacientes con MN con antígeno de superficie de la hepatitis B que también fueron positivos para anti-PLA2R y exhibieron co-localización del antígeno viral y PLA2R en los depósitos inmunes glomerulares.

Correlación de anticuerpos anti-PLA2R con actividad clínica y valor pronóstico de los títulos

Los anticuerpos anti-PLA2R han surgido como un biomarcador excelente de la actividad de la enfermedad en NM primario. En la presentación, del 70% al 80% de los pacientes con MN primaria resultará positivo para los anticuerpos séricos anti-PLA2R. Varios estudios han mostrado una relación temporal entre la presencia y los niveles

de anticuerpos anti-PLA2R y la actividad de la enfermedad. Por lo general, la disminución o desaparición espontánea o inducida por el tratamiento de los anticuerpos circulantes anti-PLA2R (denominada “remisión inmunológica”) precede a una remisión clínica correspondiente en un período de varios meses. Por lo tanto, el monitoreo de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes con MN primario asociado a PLA2R podría ayudar a anticipar una remisión espontánea y evitar la inmunosupresión si los niveles están disminuyendo o evitar un tratamiento innecesariamente prolongado en aquellos con proteinuria residual en los que los anticuerpos circulantes han desaparecido. Aunque los estudios prospectivos formales son necesarios para determinar si hay valor en la vigilancia de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes en remisión, los estudios retrospectivos existentes en muestras almacenadas mostraron que la recaída clínica suele asociarse con la aparición de anticuerpos anti-PLA2R.

Los títulos de anticuerpos también pueden ser informativos. En un estudio en el que participaron 82 pacientes con NM asociado a PLA2R (determinado por ELISA y IIFA), reportado por Hofstra y colegas, el título de anticuerpos se correlacionó bien con la proteinuria basal y la remisión espontánea ocurrió con más frecuencia en aquellos con los títulos más bajos de anti-PLA2R IgG4. Un estudio prospectivo reciente de Hoxha et al. mostró una correlación entre los niveles basales de anticuerpos anti-PLA2R y la actividad de la enfermedad medida por la proteinuria. La tasa de remisión y el tiempo para lograr la remisión clínica se correlacionaron fuertemente con los niveles basales de anticuerpos anti-PLA2R, mientras que una caída en los niveles de anticuerpos anti-PLA2R se asoció con una mejora en la proteinuria. Del mismo modo, entre 81 pacientes con MN asociado a PLA2R estudiados por Ruggerenti et al., un menor título de anticuerpos anti-PLA2R al inicio del estudio y el agotamiento completo de anticuerpos 6 meses después del tratamiento de inducción con rituximab predijo fuertemente la remisión. Un estudio del 2014 había informado de que la reducción del título

de anticuerpos anti-PLA2R precede a la disminución de la proteinuria en varios meses. En la cohorte de Ruggenenti et al, se observó una reducción total de anti-PLA2R en los 25 pacientes que presentaron una remisión completa y, de esos casos, 18 permanecieron en remisión clínica y serológica. Por otra parte, la reaparición de anticuerpos circulantes anti-PLA2R precedió a la recaída de la enfermedad.

Los niveles de anticuerpo anti-PLA2R al final de una intervención terapéutica también pueden predecir el resultado clínico a largo plazo. En un estudio de Bech et al, casi el 60% de los pacientes que tenían anticuerpos anti-PLA2R indetectables al final del tratamiento permanecieron en remisión clínica, mientras que todos los pacientes que tenían anticuerpos anti-PLA2R detectables después del tratamiento experimentaron recaída clínica. Un potencial refinamiento en las pruebas de anticuerpos anti-PLA2R fue recientemente reportado por Seitz-Polski. Que examinaron la reactividad de los sueros de pacientes MN con PLA2R de diferentes especies mediante ELISA y encontraron que la PLA2R de conejo era tan eficaz como la PLA2R humana en la detección de anticuerpos anti-PLA2R en pacientes con enfermedad activa, sin embargo, la reactividad con PLA2R de ratón fue mejor en identificar a esos pacientes en Mayor riesgo de progresión.

Mientras que un título bajo o descendente de anticuerpos anti-PLA2R se correlaciona con la remisión y un pronóstico favorable, la significación pronóstica del título de anticuerpos en el momento del diagnóstico previo al tratamiento es menos clara. Los títulos altos en el momento del diagnóstico tienen más probabilidades de estar asociados con o el desarrollo de síndrome nefrótico en lugar de proteinuria asintomática; Sin embargo, sigue siendo incierto si pronostican un mal resultado. En un estudio ELISA retrospectivo 25 de los sueros almacenados, los pacientes prevalentes con los títulos más altos en el

momento del diagnóstico tenían más probabilidades de tener una enfermedad activa y estaban en mayor riesgo de experimentar disminución de la función renal durante el seguimiento.

Genética del NM primario

Aunque NM no es una enfermedad hereditaria mendeliana típico, se asocia con cierta clase II de histocompatibilidad principal (HLA-II) los genes de respuesta inmune.

Además, poco después de nuestro informe sobre PLA2R como antígeno diana, 11 estudios de pacientes asiáticos con NM primario mostraron fuertes asociaciones con ciertas variantes de codificación en PLA2R1 que podría haber explicado cambios conformacionales en PLA2R y susceptibilidad a MN si no fuera por el hecho de que estas variantes son comunes en la población general. Del mismo modo, los resultados de un estudio de asociación a nivel en europeos mostraron asociaciones notablemente fuertes con HLA-DQA1 y un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en una porción no codificante de 2iPLA2R1, pero hasta el momento no se han encontrado variantes únicas de codificación en PLA2R1 que expliquen la asociación a pesar de la secuenciación de los exones.

Mientras que los alelos de riesgo HLA-DQA1 y PLA2R1, se informó de estar fuertemente asociada con la seropositividad del anticuerpo anti-PLA2R y la inmunotinción de PLA2R glomerular en individuos de origen chino o europeo, los SNP eran las mismas variantes comunes previamente identificadas en informes anteriores. Estudios adicionales han sugerido que la influencia genética de las variantes de HLA-II y PLA2R1 podría manifestarse en la gravedad de la enfermedad más que en su iniciación. Alternativamente, hemos propuesto que la susceptibilidad genética a NM primaria puede depender

no de la presencia de únicos raro SNPs sino en la concurrencia de las variantes genéticas comunes en PLA2R1 y la predisposición a la autoinmunidad conferida por HLA-DQA1 en concierto con un desencadenador externo.

Definición del (de los) epítipo (s) PLA2R

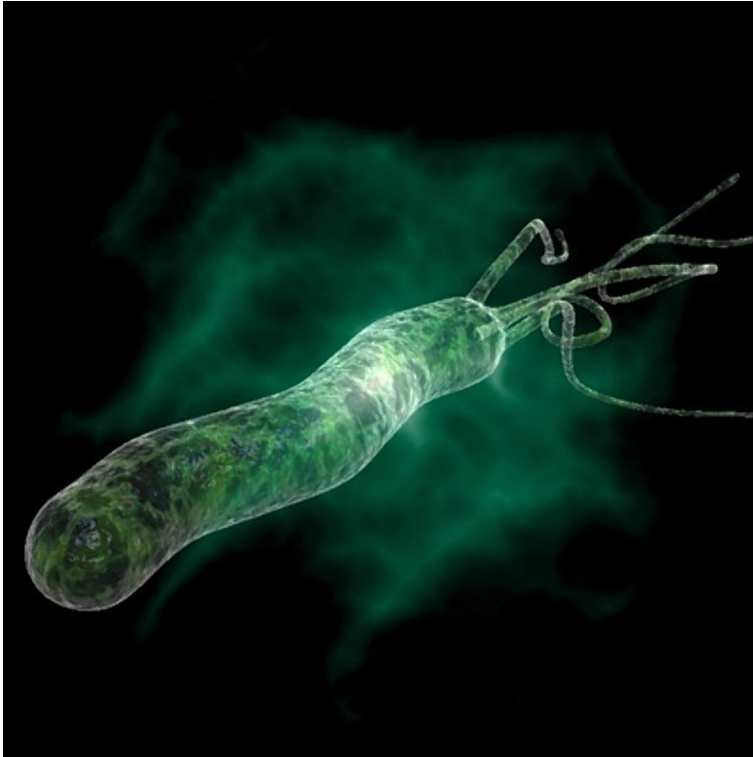
Cuando identificamos por primera vez PLA2R como un antígeno objetivo principal en MN primario y encontré que todos los antisueros reactivos identificaron el antígeno sólo en condiciones no reductoras, razonamos que podría haber un solo epítipo dependiente de la conformación. Esto parecía encajar con la observación de que se sabe que otros miembros de la familia del receptor de manosa (MR) existen en configuraciones extendidas o doblada. También parecía derivar el apoyo de los estudios genéticos que mostraron asociación de MN primario con variantes de codificación en la región amino-terminal de PLA2R1 que está involucrado en los cambios de configuración encontrados en otros miembros de la familia MR. Las implicaciones de esto eran potencialmente emocionantes. Si existe de hecho un único epítipo, se podría prever la fabricación de péptidos pequeños que contienen el epítipo para inmunoabsorber los anticuerpos ofensores o para servir como antígenos señuelo in vivo que bloquean los anticuerpos de unión a PLA2R o incluso para restaurar la auto tolerancia mediante inmunización oral o nasal . La evidencia de que existe efectivamente un epítipo universal en la región amino-terminal fue documentada por dos grupos de investigadores. Fresquet y cols. 36 identificaron una secuencia de 31 aminoácidos en el dominio ricina B (rico en cisteína) que bloqueaba la mayor parte de la reactividad del anticuerpo anti-PLA2R en sueros de pacientes, mientras que Kao et al 63 Se encontró que el suero de pacientes con MN reconoce

específicamente un complejo de proteínas que consiste en el tipo rico en cisteína, similar a fibronectina de tipo II y primer tipo de tipo lectina tipo C de PLA2R. Desafortunadamente, aunque todos los pacientes tienen reactividad al epítipo contenido dentro del dominio rico en cisteína, el epítipo que se extiende a otras partes de la molécula habrá ocurrido en el momento en que los pacientes presentan síntomas clínicos.

Helicobacter pylori y su relación con la patogénesis de la nefropatía por IGA

La nefropatía por IgA (IgAN) representa una forma común de glomerulonefritis primaria caracterizada por características clínicas y patológicas altamente heterogéneas. El diagnóstico de IgAN se basa totalmente en una evaluación histopatológica de la biopsia renal, que demuestra la hiper celularidad mesangial y la deposición glomerular predominante o co-dominante de IgA, usualmente con complemento C3 y cantidades variables de IgG y / o IgM. La NIgA es una enfermedad progresiva en hasta el 50% de los adultos afectados. Los pacientes restantes tienen hematuria persistente o proteinuria, y sólo una minoría entra en remisión clínica sostenida. El pronóstico es también muy variable y el resultado difícil de predecir en pacientes individuales. Aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes desarrollarán enfermedad renal terminal en los 20 años posteriores a la biopsia inicial. El trasplante de riñón es el tratamiento de elección en individuos que alcanzan la ESRD, pero la enfermedad se repite en hasta el 50% de los pacientes con un aloinjerto renal. Los altos índices de recurrencia después del trasplante renal hace mucho tiempo sugirieron que el defecto patógeno primario en IgAN puede ser de origen extra-renal.

Figura 7



Fuente: TurboSquid 3D.

Por primera vez, Barratt informó de la respuesta de anticuerpos sistémicos a la infección de *Helicobacter Pylori* (Hp) (Figura 7) de la mucosa de pacientes con en NIgA. Se ha informado de que NIgA se asoció con una mayor tasa de IgA anti- Hp seropositividad y una más pronunciada IgA anti- Hp respuesta de anticuerpos, que concluyen que Hp podría ser un potencial IgAN-patógeno antígeno. Hasta la fecha, muchas reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) se han desarrollado para detectar *H. pylori* en la cavidad oral. *H. pylori* se ha demostrado que es altamente prevalente en la placa dental y saliva. En las Amígdalas palatinas también se han notificado positivos para *H. pylori* a través del 16S rRNA genes por PCR. Todo lo anterior implica que la infección de la mucosa puede ser

el factor de riesgo patogénico en la nefropatía por IgA y los antígenos de origen microbiano pueden participar en la patogénesis de la nefropatía por IgA. *Helicobacter pylori* (Hp), una bacteria gram negativa en forma de espiral, habitada en la capa de moco del estómago humano, se considera la principal causa de una serie de enfermedades gastrointestinales como la gastritis crónica y las úlceras pépticas. Posteriormente, se comparó la prevalencia de H pylori en amígdalas palatinas entre los pacientes con nefropatía inmunoglobulina A (nefropatía por IgA) y aquellos con faringoamigdalitis recurrente (RPT), y se discute la posibilidad de que H pylori es un antígeno causal que conduce a la nefropatía por IgA.²

Mientras que anteriores estudios in vitro han demostrado que la infección por Hp, al menos a través de CagA, podría participar en la patogénesis de la nefropatía IgA por la proliferación de células B estimulante, que influyen en la producción y glicosilación de CagA un importante factor de virulencia de *Helicobacter pylori* que promueve la producción y la subglicosilación de IgA1 en células renales, cuya evidencia clínica establece que la infección por Hp puede participar en la patogénesis de IgAN, lo cual está siendo dilucidado.

Referencia bibliográfica

1. Marco, H., Fulladosa, X., Fernandez-Juárez, G., Quintana, L., Martín, N., & García-Osuna, R. et al. (2016). MO042 Validation of the 2010 Histopathologic Classification of ANCA associated glomerulonephritis in a Spanish cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(suppl_1), i46-i46. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw137.044>.
2. Kiryluk, K., & Novak, J. (2014). The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *Journal Of Clinical Investigation*, 124(6), 2325-2332. <http://dx.doi.org/10.1172/jci74475>
3. Kusano, K., Tokunaga, O., Ando, T., & Inokuchi, A. (2007). *Helicobacter pylori* in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy compared with those of patients with recurrent pharyngotonsillitis. *Human Pathology*, 38(12), 1788-1797. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2007.04.012>
4. Pes, G., Delitala, A., Errigo, A., Delitala, G., & Dore, M. (2015). Clustering of immunological, metabolic and genetic features in latent autoimmune diabetes in adults: evidence from principal component analysis. *Internal And Emergency Medicine*, 11(4), 561-567. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-015-1352-z>
5. Zhu, T., Wang, L., Wang, H., He, Y., Ma, X., & Fan, J. (2016). *Helicobacter pylori* participates in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Renal Failure*, 38(9), 1398-1404. <http://dx.doi.org/10.1080/0886022x.2016.1216713>
6. Waldman, M., Crew, R., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., & Markowitz, G. et al. (2007). Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, 2(3), 445-453. <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.03531006>
7. Peh, C. (2013). Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Nephrology*, 18(7), 483-484. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12091>
8. Hernández, E., Muñoz, M., Gutiérrez, E., García, H., & Morales, E. (2015). Glomerulonefritis. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(82), 4883-4892. <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.06.01>

9. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. (2012). *Kidney International Supplements*, 2(2), 181-185. <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.19>
10. Moriyama, T., Shimizu, A., Takei, T., Uchida, K., Honda, K., & Nitta, K. (2010). Characteristics of immunoglobulin A nephropathy with mesangial immunoglobulin G and immunoglobulin M deposition. *Nephrology*, 15(8), 747-754. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01296.x>
11. Okonkwo, U., & DiPietro, L. (2017). Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(7), 1419. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18071419>
12. Howie, A., Agarwal, A., Sebire, N., & Trompeter, R. (2012). Glomerular tip changes in childhood minimal change nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 23(8), 1281- 1286. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0823-0>
13. Yeo, S., Liew, A., & Barratt, J. (2015). Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology*, 20(11), 788-800. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12527>
14. Mestecky J, et al (2013). Nefropatía por IgA: Mecanismos moleculares de la enfermedad. *Annu Rev Pathol.* ; 8 : 217 - 240. Doi: 10.1146 / annurev-pathol-011110- 130216.
15. Takahashi K, et al (2012). Identificación de los isómeros estructurales en la O- glicosilación de la región bisagra- IgA1 mediante espectrometría de masas de alta resolución. *J Proteome Res.* ; 11 (2): 692 - 702. Doi: 10.1021 / pr200608q.
16. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012). Cinco años de descubrimiento de GWAS. *Am J Hum Genet.* ; 90 (1): 7-24. Doi: 10.1016 / j.ajhg.2011.11.029.
17. Tortajada A, et al (2013). La mutación CFHR1 asociada a la glomerulopatía C3 altera la oligomerización de FHR y la regulación del complemento. *J Clin Invest.* ; 123 (6): 2434 - 2446. Doi: 10.1172 / JCI68280.

18. Malik TH, et al (2012). Un híbrido CFHR3-1 gen causa glomerulopatía familiar C3. *J Am Soc Nephrol.*; 23 (7): 1155 - 1160. Doi: 10.1681/ASN.2012020166.
19. Inaba, A., Nikam, M., Short, C., & Venning, M. (2012). Idiopathic or iatrogenic membranous glomerulonephritis? A case of spironolactone-induced membranous glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*, 4(2), 99-100. <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfq218>
20. Alvarado, R., Enríquez, R., Muci, T., Sirvent, A., Lozano Vera, V., Millán, I., & González, C. (2017). Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal? *Nefrología*, 37(4), 447-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.016>

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

www.utmachala.edu.ec

Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Editorial UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.investigacion.utmachala.edu.ec / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

