

ESTEROIDES GONADALES EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Por: Griselda Medina Montaña

Las enfermedades autoinmunes son desencadenadas por una respuesta inmunitaria del cuerpo, dirigida directamente a sus propios tejidos y componentes celulares. Se ha postulado que múltiples factores participan en el comienzo de las enfermedades autoinmunes, incluyendo los componentes genéticos, ambientales, infecciosos y hormonales, que confieren gran susceptibilidad, pero no son determinantes para su desarrollo. El artículo discute información reciente y relevante sobre el rol del estrógeno, la prolactina y la progesterona en células T y B en la inmunidad y en enfermedades autoinmunes.

Como se muestra en la **figura 1**, existe una alta incidencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, comparado con los hombres, esto sugiere que la homeostasis hormonal femenina es un factor importante de riesgo. Los datos de alta incidencia en las enfermedades autoinmunes se muestran en la **figura 2**.

Estrógeno

El estrógeno tiene un rol complejo en el proceso inflamatorio y la mayoría de sus efectos están mediados por dos receptores de estrógeno: alfa (ER) y beta (ER). Estos receptores difieren en su distribución tisular, incluyendo células inmunitarias.

Varios estudios con modelos experimentales para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) desarrollados en ratones han demostrado un papel proinflamatorio notable para ER, lo que contribuye al desarrollo de la enfermedad reflejada en la proteinuria y la patología renal. Por otro lado, ER parece tener un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor en estos ratones y la aplicación de su agonista selectivo inicia una reducción de la producción de autoanticuerpos y una disminución de la albuminuria. Muchas, si no es que la mayoría, de las enfermedades autoinmunes están conectadas en alguna manera a IL-17 o a la vía Th17.

El estrógeno afecta diferentes etapas del desarrollo de las células B y modifica la respuesta humoral. En la médula ósea, el tratamiento con estrógeno disminuye el número de precursores de células B al afectar negativamente la diferenciación, proliferación y viabilidad de los precursores de células B. El tratamiento con estrógeno a corto plazo aumenta la producción de inmunoglobulinas. Por otro lado, la exposición de estrógeno a largo plazo induce la producción de anti-

cuerpos contra varios autoantígenos. Por lo tanto, la duración de la exposición al estrógeno tiene una influencia diferencial en la homeostasis y respuesta de las células B.

El 88% de los monocitos circulantes son positivos para ER. En la línea monocítica se expresan ER, sin embargo, cuando se diferencian en macrófagos, hay un aumento en la expresión de ER y disminución de ER. Por otro lado, las células dendríticas plasmocitoides son unas de las células inmunitarias más importantes durante la patogenia de LES; los ER no son esenciales en procesos biológicos de diferenciación de estas células.

Prolactina

La prolactina actúa como citocina regulando la respuesta inmune mediante mecanismos paracrinós y autocrinos; promueve el efecto de quimiotaxis sobre células T, células B, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, entre otros. Sin embargo, aún no hay información que atribuya, de manera clara, al papel patogénico de la PRL en las enfermedades autoinmunes.

La prolactina también puede modular el efecto supresor de las células T reguladoras (Treg). El receptor de PRL (PRL-R) es expresado en células Treg en individuos sanos y aún más expresado en pacientes con LES. Tanto el porcentaje como la función de las células Treg disminuyen en pacientes con LES, en comparación con individuos sanos. Este hecho sugiere una relación entre la vía de señalización de prolactina y la progresión de LES.

Aunque el estrógeno tiene un rol crítico en el desarrollo de LES, estudios adicionales han demostrado que la prolactina también puede inducir autoinmunidad.

Es probable que la sensibilidad celular al estrógeno o a la prolactina mediada por la modulación de los receptores hormonales pueda afectar el resultado del LES. Sin embargo, no se puede descartar que la selección negativa a autoantígenos pueda ser modulada por el estrógeno y/o por prolactina.

La prolactina, por sí sola, puede dañar los checkpoints de tolerancia; la prolactina tiene el rol inhibitorio de apoptosis de células B inmaduras en ratones con LES, por lo tanto, la PRL puede promover la manifestación de la enfermedad en individuos propensos a LES, al suscitar la maduración y supervivencia de células B autorreactivas. Los niveles elevados de PRL se asocian a artritis reumatoide, esclerosis sistémica y otras enfermedades autoinmunes; de este modo, la prolactina actúa como biomarcador para enfermedades autoinmunes (Lahita, 2000).

Se considera que la prolactina regula las funciones de los monocitos y de los macrófagos por la presencia de PRL-R en estas células. La PRL actúa como cooperador en la producción de citocinas proinflamatorias. La prolactina puede ser parte de la retroalimentación positiva en los macrófagos, estimulando la producción de factores inflamatorios que a la vez estimulan la expresión de

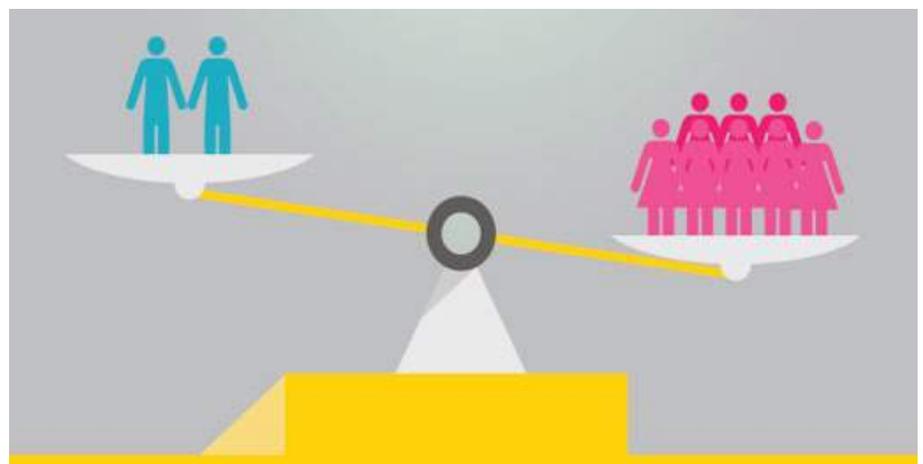


Figura 1. Representación de la alta incidencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, comparado con hombres (Ozman, 2016).

los PRL-R, resultando en la inflamación aguda (Peeva, 2004).

Las células dendríticas expuestas a altas concentraciones de PRL muestran una mayor actividad presentadora de antígeno que puede ser significativa en el inicio de la respuesta inmune contra los autoantígenos presentados en el MHC y puede explicar la asociación de hiperprolactinemia con enfermedades autoinmunes.

Hay una relación fuerte entre las células dendríticas y células Treg. Lo anterior se afirma por la existencia de una alta producción de citocinas proinflamatorias por células dendríticas cuando estas células están expuestas a los niveles elevados de prolactina inducida por estrés. Esta alta producción de citocinas por las células dendríticas tiene un papel crítico para modificar los fenotipos de las células Treg.

Progesterona

La progesterona desempeña un papel como inmunomodulador al unirse a receptores específicos. Se ha demostrado la presencia de receptores membranales de progesterona (mPR) en linfocitos T: circulantes y del cuerpo lúteo. Los monocitos circulantes del recién nacido por cordón umbilical expresan niveles más altos de mPR que los de un adulto. Los mPR expresados en células T circulantes durante el embarazo están principalmente involucrados en la regulación de la respuesta inmune, genera protección fetal y previene las complicaciones fetales.

El efecto de la progesterona en las células inmunes es principalmente supresiva, particularmente en el embarazo, en el cual esta hormona tiene un papel esencial hacia la preservación del crecimiento del feto al prevenir su rechazo por el sistema inmune

materno, junto con el mantenimiento de un útero quiescente (Otman, 2016).

La progesterona juega un papel importante en la regulación de mecanismos inmunitarios asociados a enfermedades como LES y Artritis Reumatoide. La administración de esta hormona disminuye la secreción de TNF-, IL-2 e IL-17, también reduce el riesgo de LES al antagonizar algunos efectos del estrógeno. En conclusión, la progesterona inhibe la activación celular al mejorar el estado inmunológico durante la autoinmunidad.

Los autores de Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity (2018), concluyen que el estrógeno y la prolactina en el sistema inmune son, en su mayoría, estimulantes; promoviendo su activación y la inducción de la autoinmunidad. Por otro lado, las funciones de la progesterona son principalmente supresivas, reprimiendo la autoinmunidad y más importante, el rechazo del embrión por el sistema inmune materno; por lo tanto el estrógeno y la prolactina son contrarias a la progesterona. Finalmente, la capacidad, de los esteroides gonadales y la prolactina de afectar no solo la diferenciación, regulación y sensibilidad de las células B y T, sino a mensajeros de inmunidad (como las citocinas proinflamatorias), agrega complejidad a eventos de interacción molecular y celular que ocurren en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

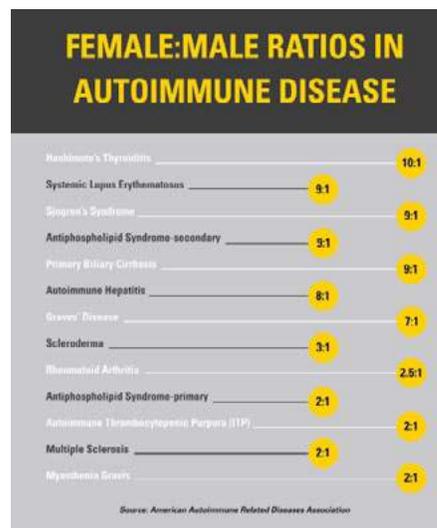


Figura 2. Representación numérica de la alta incidencia de enfermedades autoinmunes en mujeres (izquierda), comparado con hombres (derecha) (Otman, 2016).

Referencias:

Partinen, M., Kornum, B.R., Plazzi, G., et. al. (2014). Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology*, 13(6), 600-613. Recuperado el 27 de agosto del 2018, en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1474442214700754>

Scammell, T. (2015). Narcolepsy. *The New England Journal of Medicine*, 373(27), 2654-2662. Recuperado el 4 de septiembre del 2018, en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1500587>