

Trabajos de revisión de la frontera de un campo, de manera que sea utilizable para la docencia.

# La autoinmunidad anti-cerebro

*Finley Margarita,<sup>1</sup> Reyes-García María Guadalupe,<sup>2</sup> García-Tamayo Fernando<sup>2</sup>*

## Abstract

A review of literature regarding both, causes and consequences of the immune response against cerebral antigens is presented. The major theories concerning the breaking of immune tolerance, the biological significance of natural autoantibodies and the differences between the autoimmune humoral and cellular responses are discussed. The authors underline the importance of environmental and genetic factors that trigger anti-brain responses. The success of diverse public hygienic measures and the effective control of infectious diseases are commented as paradoxical because they have increased the incidence of allergy and autoimmune diseases in developed countries. Finally, controversial results concerning either the beneficial or destructive role of autoimmune anti-brain response are analyzed.

## Resumen

Se revisa la literatura publicada recientemente sobre las causas, las consecuencias, el pronóstico y la terapéutica de la respuesta autoinmune dirigida contra antígenos del sistema nervioso central. El trabajo actualiza brevemente la información sobre las principales teorías que se han propuesto para explicar el rompimiento de la tolerancia inmune, comenta la existencia de los autoanticuerpos naturales y señala las diferencias que existen entre las respuesta autoinmunes humoral y celular. Se enfatiza la participación de los factores ambientales a un lado de los genéticos y se describe cómo, con el paso de los años, al mejorar el desarrollo y la higiene de las comunidades que han controlado numerosas enfermedades infecciosas, al mismo tiempo han aumentado las alergias y las respuestas autoinmunes. Finalmente, se destaca la controversia que existe acerca de la finalidad destructiva o reparadora de las respuestas autoinmunes anti-cerebro y se comentan los factores que pueden incidir para desviar la autoinmunidad en uno u otro sentido.

<sup>1</sup> Facultad de Psicología, UNAM.

<sup>2</sup> Facultad de Química, UNAM.

**Recibido:** 14 de noviembre de 2003; **aceptado:** 24 de enero de 2004.

## Las definiciones

Dentro del cuerpo de cada animal vertebrado, el sistema inmune tiene una función de reconocimiento. Identifica las moléculas que son propias, las distingue de las que son extrañas y rechaza estas últimas a través de varios mecanismos que dependen de reacciones inflamatorias. Éste es el modo como los vertebrados eliminan de sus cuerpos muchos microorganismos y sustancias tóxicas que proceden del medio. Así se obtiene la protección que se conoce como "inmunidad". Necesariamente, esa inmunidad, o sea el rechazo de lo que es extraño, implica que al mismo tiempo se tolere lo que es propio.

Sin embargo, algunas veces el sistema inmune se equivoca y, en lugar de tolerar, ataca su propio cuerpo como si fuera algo extraño (Watford y Oshea, 2003). Se dice que entonces su trabajo ya no proporciona inmunidad, sino que más bien provoca una destrucción del cuerpo que lo contiene. En estos casos, el sistema utiliza las mismas reacciones inflamatorias que lo ayudan a controlar las infecciones, pero lo hace para eliminar moléculas propias. Como una consecuencia, en lugar de obtener una inmunidad que protege, induce la aparición de las reacciones conocidas como "autoinmunes", cuya incidencia se ha elevado en los últimos años hasta afectar aproximadamente a 20% de la población (Heimer, 1999).

La cifra anterior es algo que asombra y preocupa, sobre todo si se tiene en cuenta que hace aproximadamente cien años la autoinmunidad era una simple posibilidad teórica, cuya existencia no había sido aceptada por todos los inmunólogos. Sin embargo, las referencias más antiguas revelan que los químicos de aquella época no se demoraron mucho tiempo en comprobar que el sistema inmune de las personas y de los animales puede sintetizar anticuerpos contra moléculas propias. Esos anticuerpos fueron denominados "autoanticuerpos" y se propuso que actuaban como proyectiles dirigidos contra los tejidos propios. Con el paso de los años se encontró que el sistema inmune prácticamente podía producir autoanticuerpos contra cualquiera de sus moléculas propias. Algunos de los autoanticuerpos que han estimulado más estudios son los que están dirigidos

contra los antígenos del cerebro, probablemente por la gravedad de las lesiones que pueden causar.

### Las primeras explicaciones

Una vez demostrada la existencia de la autoinmunidad, se comenzaron a proponer teorías para tratar de explicar por qué el sistema inmune de algunas personas se olvida que debe tolerar los tejidos propios. Algunas de las primeras proposiciones señalaron que la autoinmunidad es un desorden genético y que su expresión se puede facilitar por factores hormonales, lo cual se ha podido confirmar más adelante (Redondo y Eisenbarth, 2002). Hoy en día se conoce que la autoinmunidad es más frecuente en las mujeres y que su aparición se puede acelerar por el exceso en la producción de los glucocorticoides que caracterizan la respuesta de estrés (Elenkov y Chrousos, 2002). Además, controlados o no por los genes, la producción de los autoanticuerpos aumenta inevitablemente a medida que el cuerpo envejece (Urban *et al.*, 2002).

Otras explicaciones fueron más complejas. Así, en algunos pacientes la autoinmunidad fue considerada una respuesta normal, pero “desviada”. Es decir que se iniciaba como una respuesta específicamente dirigida contra algo extraño pero, como lo extraño se parecía demasiado a lo propio, los anticuerpos no sólo alcanzaban su blanco inicial sino que también reaccionaban contra los tejidos propios. Por ejemplo, los anticuerpos contra los estreptococos hemolíticos de la faringe terminan por atacar las válvulas del corazón y provocan la fiebre reumática. Otro caso fue el de las complicaciones de la primeras vacunas, preparadas con virus que se cultivaron en células del cerebro de animales y que, cuando se aplicaron a los humanos, provocaron la formación de anticuerpos contra la mielina que venía en la vacuna. En algunas personas vacunadas se pudo observar la aparición de enfermedades neurodegenerativas causadas por esos anticuerpos anti-mielina extraña que terminaban por atacar a la propia (Descotes *et al.*, 2003). Estas observaciones estimularon numerosos estudios sobre los “antígenos compartidos” por miembros de especies diferentes (Kierszenbaum, 2003).

Otras teorías propusieron la existencia de “barreras anatómicas” que aislaban los antígenos propios y no permitían que el sistema inmune los reconociera y por eso no había respuesta contra ellos. Esta teoría de los “antígenos secuestrados” se aplicó a los espermatozoides y también a las neuronas, para tratar de explicar que los autoanticuerpos sólo apa-

recen después de un traumatismo o una infección que rompe las envolturas o las barreras anatómicas de los testículos o del cerebro (Gery *et al.*, 1994).

### La autoinmunidad sin sentido

Finalmente, a pesar de tantas opciones para explicar la autoinmunidad, los inmunólogos terminaron por llegar a un callejón sin salida cuando los autoanticuerpos comenzaron a ser identificados en el suero de personas completamente sanas. Ellos fueron bautizados como “autoanticuerpos naturales” (Couthino *et al.*, 1995). Desde ese momento, la interpretación del significado biológico de la autoinmunidad se convirtió en un verdadero problema. ¿Para qué puede producir autoanticuerpos una persona sana?

Los autoanticuerpos de los sanos se encontraron en la sangre, particularmente en la del cordón umbilical y en la de los recién nacidos, así como también en las personas ancianas. Hallazgos similares fueron hechos en los roedores en las mismas etapas de la vida. Algunos eran “balas” dirigidas contra los linfocitos del sistema inmune y otros contra las células del sistema nervioso. El problema consistió en que ninguno de esos animales o personas que formaban autoanticuerpos naturales mostraba alguna evidencia clínica o histológica de un daño inmunológico o cerebral. Ellos estaban completamente sanos. No se pudo encontrar la razón por la cual se forman esos autoanticuerpos aparentemente “inofensivos” a esas edades extremas de la vida. Pero tampoco hubo razones para que los enfermos con desórdenes mentales también aumenten la producción de esos autoanticuerpos naturales (Poletaev *et al.*, 2000). Entonces fue necesario comenzar a eliminar algunos conceptos inmunológicos demasiado ortodoxos y proponer nuevas teorías que le dieran un significado biológico diferente a los autoanticuerpos.

Los autoanticuerpos de los individuos sanos quedaron bautizados como “autoanticuerpos naturales”, para distinguirlos de “los otros” que hacían daño. Casi simultáneamente, varios autores señalaron que, en algunos casos, los autoanticuerpos no solamente podían ser naturales sino también “positivos”, es decir definitivamente benéficos para la salud. Tal fue el caso de los autoanticuerpos anti-idiotipos relacionados con la regulación de la especificidad de la respuesta de anticuerpos. Otros casos fueron el de los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de hormonas, que ayudan a reciclarlos, el de los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos (propios) de las células tumorales, que ayudan a

eliminarlas (Ramírez-Montagu *et al.*, 2003) y, por lo general, el de todos los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos expuestos en los tejidos dañados, que ayudan al sanamiento de las lesiones (Schwartz y Cohen, 2000). Actualmente en los laboratorios de la industria farmacéutica se producen autoanticuerpos dirigidos contra las moléculas que son responsables de las inflamaciones y que, al ser administrados a los pacientes, por ejemplo a los artríticos, les alivian los síntomas del dolor y la incapacidad, aunque no les curan la enfermedad.

Paulatinamente, los inmunólogos se tuvieron que ir familiarizando con evidencias que mostraban el lado amigable de los autoanticuerpos y que le dieron un giro completo al significado de la autoinmunidad. Según los nuevos puntos de vista, aunque los autoanticuerpos pueden ser peligrosos (cuando se producen en exceso, por ejemplo), ellos también pueden ser necesarios y su presencia puede ser favorable en una buena parte de los casos (Firestein, 2003). Aparentemente, la formación de autoanticuerpos es un proceso natural, que hace falta para conservar la salud. Algunas veces la autoinmunidad puede servir para romper las placas ateroscleróticas (Rose y Afanasyeva, 2003) y en otros casos para neutralizar aumentos peligrosos de glutamato y para remover el exceso de este neurotransmisor del medio extracelular (Schwartz *et al.*, 2003). Como ya se mencionó, los autoanticuerpos solo parecen ser peligrosos cuando se forman en exceso y sobrepasan las demandas fisiológicas. Las nuevas teorías propusieron que es en ese momento cuando ocurren los excesos, cuando se presentan lesiones en los tejidos y aparecen los síntomas de las enfermedades autoinmunes. Pero otros opinaron que las lesiones aparecían primero y los autoanticuerpos después.

### Los autoanticuerpos que atacan el cerebro

Los estudios sobre la autoinmunidad contra antígenos del sistema nervioso han contribuido bastante a mejorar ese panorama conflictivo. No obstante, ése ha sido un camino difícil porque las nuevas y las antiguas teorías siempre han encontrado dificultades para ser aceptadas cada vez que han propuesto que las funciones del cerebro pueden ser moduladas por las células del sistema inmune y viceversa. El puritanismo científico de los ortodoxos siempre ha sido una barrera.

Para comenzar, desde un principio fue difícil inducir experimentalmente la formación de autoanticuerpos y provocar lesiones desmielinizantes aun

después de inmunizar animales con extractos de cerebro o con sus antígenos purificados. Más bien en esos casos se obtenían autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la glándula timo y nadie comprendía por qué sucedían estas cosas. Así que, inicialmente, los ortodoxos pensaron que las moléculas del cerebro no tenían antígenos o que éstos (por ejemplo, la mielina) no servían para estimular al sistema inmune a causa de su naturaleza fundamentalmente lipídica. El otro motivo de conflicto fue la evidencia en favor de que el cerebro y el timo compartían los mismos antígenos (Bruno *et al.*, 2002). Inicialmente esto pareció una aberración y se exigieron muchas pruebas para demostrarlo simplemente, porque ese cruce antigénico no parecía tener sentido. Conviene aclarar que todavía nadie sabe por qué el timo y el cerebro comparten antígenos.

Solamente al llegar a la mitad de la década de los años 30 del siglo pasado, varios grupos de personas que insistieron en repetir los experimentos lograron obtener los primeros resultados positivos cuando cambiaron el modelo animal que venía siendo el conejo. En esas fechas, algunos investigadores observaron que los monos inyectados con grandes dosis de extractos del sistema nervioso central se enfermaban rápidamente con una encefalomiелitis aguda diseminada y presentaban temblores y convulsiones. Los experimentos se repitieron en los roedores y, a partir de ese momento, quedó estandarizado un modelo de enfermedad autoinmune experimental del sistema nervioso.

Sin embargo, esta enfermedad sólo se presentó en ciertas cepas de animales, porque no todos los monos ni todos los roedores desarrollaban una encefalitis después de inyectarlos con extractos de cerebro o con sus antígenos purificados. La enfermedad autoinmune cerebral se conoció como encefalitis alérgica (aunque no tiene nada que ver con las alergias) y sus lesiones se compararon con las de algunas enfermedades desmielinizantes humanas. Por eso la enfermedad experimental se comenzó a utilizar para evaluar los tratamientos existentes y para analizar los mecanismos de lesión y las características de los tejidos dañados en los humanos. Pero sobre todo, la enfermedad experimental sirvió para probar que la autoinmunidad anti-cerebro era un fenómeno posible y causaba daño.

Las enfermedades autoinmunes del cerebro que habían sido provocadas experimentalmente comenzaron a ser objeto de numerosos estudios y, una vez identificados los antígenos, se demostró que tanto en

los animales como en los humanos, numerosas enfermedades del sistema nervioso que aparecían “espontáneamente” se caracterizan por la formación de autoanticuerpos contra antígenos cerebrales.

Así, por ejemplo, en las personas con autismo, esquizofrenia, epilepsias incoercibles, enfermedad de Parkinson, traumatismos de cráneo, estrés crónico, demencia por alcoholismo crónico, enfermedad de Alzheimer y otros padecimientos neurodegenerativos, fue posible demostrar que la sangre circulante contiene autoanticuerpos que pueden reaccionar contra diversos antígenos de los tejidos del cerebro. Bien sea porque tienen niveles muy bajos o porque no los forman, en el resto de las personas sanas no es posible encontrar esa clase de autoanticuerpos, salvo los casos ya mencionados de los ancianos y los recién nacidos.

Algunas teorías para explicar la aparición de niveles elevados de los autoanticuerpos anti-cerebro propusieron que las lesiones de los pacientes estaban causadas por esos anticuerpos auto-reactivos, es decir que la causa de esas enfermedades era la autoinmunidad. Por ejemplo, así lo sugirieron algunos estudios sobre la presencia de los autoanticuerpos en algunas enfermedades mentales (Levy-Soussan *et al.*, 1994). Pero otros trabajos (Fischer, 2001) sostuvieron que, en otra clase de enfermedades, todavía no era posible aclarar si los autoanticuerpos eran o no la causa de las lesiones en el cerebro.

Ahora bien, independientemente de su origen primario o secundario, todos tuvieron que aceptar que los autoanticuerpos contra antígenos del cerebro pueden provocar varios tipos de lesiones. Nuevamente se planteó el problema acerca de si estas moléculas del sistema inmune eran buenas o malas y los inmunólogos discutieron una vez más si su formación era el producto de mecanismos fisiológicos o la consecuencia de una patología subyacente.

Por una u otra causa, los autoanticuerpos se mantuvieron asociados a la destrucción del tejido cerebral y así lo indicaron los estudios en esquizofrénicos, autistas y pacientes con enfermedades neurodegenerativas, que tienen una reducción progresiva del número de sus neuronas y de la masa de tejido cerebral. Los niveles de autoanticuerpos sistemáticamente se correlacionaron con las cantidades de neuronas muertas y por eso se dice que su producción aumenta en las personas de edad avanzada. Pero todavía no se aclara qué fue primero, si el huevo o la gallina (Lang *et al.*, 2003).

### Los linfocitos que atacan el cerebro

A pesar de la importancia de las observaciones anteriores, no pasó mucho tiempo para que los autoanticuerpos responsables de lesiones comenzaran a tener competencia. Con los nuevos descubrimientos inmunológicos, estas moléculas resultaron ser solamente una cara de la moneda, ya que al lado de las respuestas autoinmunes “humorales” existen además las respuestas autoinmunes “celulares”. Las primeras están formadas por los autoanticuerpos que ya hemos mencionado y las segundas dependen de los linfocitos T citotóxicos autorreactivos. Al comienzo de la década de los años 60, se demostró que la encefalitis alérgica puede ser transferida de una rata enferma a otra sana utilizando solamente los linfocitos de un ganglio linfático de la rata enferma, que se inyectan en la rata sana. Los trabajos siguientes confirmaron esa observación y pronto se tuvieron líneas de células T que producían la encefalitis o que servían para vacunar contra su inducción (Naparstek *et al.*, 1983).

Los experimentos anteriores parecían indicar que eran los linfocitos y no los anticuerpos solubles los responsables de las lesiones. Como una consecuencia, se inclinó el eje de la balanza hacia el otro lado y, una vez comprobada la efectividad del trabajo citotóxico de los linfocitos T, los autoanticuerpos comenzaron a perder una parte de la enorme importancia que se les había concedido. Para algunos, su presencia en la sangre era simplemente circunstancial. En los años siguientes, las pruebas cutáneas y las estimulaciones *in vitro* de linfocitos revelaron que, en los animales y las personas con autoinmunidad anti-cerebro, la sangre contiene linfocitos capaces de reconocer esos antígenos.

Los estudios para conocer la presencia de los linfocitos T citotóxicos en el cerebro de ratones señalaron que las subpoblaciones de linfocitos T CD8 son las principales responsables de activar las células de la glía y provocar las reacciones inflamatorias del sistema nervioso en el curso de infecciones virales y enfermedades autoinmunes (Neumann, 2003). Pero todavía no está claro si para que se inicien las respuestas autoinmunes debe existir siempre, como una condición, una infección previa o una circulación deficiente y anoxia que causen un daño cerebral de cierta magnitud. Algunos se preguntan si será posible que a veces existan situaciones fisiológicas que también puedan estimular las respuestas autoinmunes.

### En busca de los orígenes

El interés por estudiar estos problemas cerebrales autoinmunes se justificó por razones obvias, independientemente de la intención de obtener la mejoría de los pacientes. Lo más importante pareció ser la búsqueda de por qué una persona sana repentinamente comienza a producir un exceso de autoanticuerpos y, posteriormente, por qué esas moléculas algunas veces están asociadas a lesiones en el cerebro y en otras no lo están. En otras palabras, ¿por qué los niños o los ratones recién nacidos, con cantidades elevadas de autoanticuerpos anti-cerebro, no tienen lesiones de esclerosis ni convulsiones?

El descubrimiento de los autoanticuerpos “naturales” contra antígenos del sistema nervioso en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos sanos no desanimó a los inmunólogos. A la luz de las nuevas tendencias, algunos opinaron que en el caso de los pacientes con alguna patología del sistema nervioso, los autoanticuerpos no son tan importantes como los linfocitos T autorreactivos. Varios experimentos mostraron resultados en favor de que los autoanticuerpos tenían actividades benéficas tanto o más importantes que las perjudiciales (Hofstetter *et al.*, 2003).

Diferentes autores ensayaron el tratamiento de la esclerosis múltiple en las personas o de la encefalitis alérgica en los monos utilizando varios esquemas de inmunización con antígenos del sistema nervioso. O sea que, aunque pareciera no tener sentido, en los casos de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central, cuando el sistema inmune parecía estar atacando los tejidos propios del cerebro, se intentó obtener una mejoría estimulando al sistema inmune con antígenos de la mielina. Pero no para que atacara al cerebro más intensamente, sino más bien para inducir una tolerancia contra el mismo. Aunque usted no lo crea, la inmunización con antígenos del sistema nervioso probó ser una herramienta terapéutica útil para controlar el progreso de las lesiones del sistema nervioso (Marusic y Tonegawa, 1997).

Por otra parte, los resultados de varios trabajos experimentales sugirieron que la estimulación de la producción de autoanticuerpos (que comenzaban a ser vistos como moléculas relativamente inofensivas) podía llegar a bloquear la actividad de los linfocitos T auto-reactivos que ahora estaban sentados en el banquillo de los acusados, señalados como los verdaderos responsables de las lesiones. No obstante, otros trabajos mostraron claramente que no se podrían olvidar todas las pruebas en favor de que los

autoanticuerpos pueden destruir las neuronas por apoptosis o iniciar procesos neurodegenerativos difíciles de controlar. Como se puede observar, el estudio de la autoinmunidad ofrecía resultados cada vez más difíciles de interpretar.

### Las ventajas inmunológicas del subdesarrollo

Para complicar más aún este panorama, en los años siguientes se publicaron nuevas observaciones mostrando que la autoinmunidad podía tener aspectos curiosos que nadie había sospechado hasta ese momento. Varios inmunólogos señalaron que, según las estadísticas epidemiológicas, entre los habitantes del tercer mundo predominan los problemas infecciosos, mientras que la autoinmunidad y la alergia resultan enfermedades poco frecuentes. En cambio, las poblaciones de los países desarrollados que tienen los pies calzados y se bañan y se enjabonan frecuentemente y usan antibióticos y no están parasitados, tienen menos infecciones pero una incidencia más elevada de autoinmunidad o alergias (Sewell *et al.*, 2002).

Estas observaciones hicieron pensar que el habitante del mundo subdesarrollado recibe constantemente una carga abundante de antígenos de los microorganismos que lo rodean. En realidad, así es. Pero conviene tener presente que así ha sido la existencia de todos los seres vivos desde hace millones de años. Apenas hasta hace poco, cuando se inventaron las cloacas, los jabones, los cepillos de dientes, los refrigeradores, los antibióticos, las vacunas, etcétera, una parte de la población del planeta Tierra (la mayoría de ellos habitantes de los países más desarrollados) pudo comenzar a vivir rodeada de cierto grado de limpieza y de costumbres higiénicas. La otra parte, mayoritaria por cierto, todavía no lo ha podido hacer.

Paulatinamente se ha establecido una diferencia social, cultural e inmunológica basada en la higiene. Una parte de la humanidad ha comenzado a tener un estilo de vida casi completamente libre de algunas enfermedades (cólera, tuberculosis y diversas parasitosis, por ejemplo) que continúan amenazando a cada rato al resto de los habitantes del planeta. Pero, por esta forma de vida limpia y con menos infecciones, los habitantes de los países desarrollados han comenzado a pagar un precio muy alto. Esto pudo ser apreciado claramente en las últimas décadas del siglo pasado, cuando se observó que entre ellos se estaba elevando la frecuencia de las alergias y de una serie de enfermedades crónicas y degenerativas de

naturaleza autoinmune que afectaban particularmente las articulaciones y el cerebro.

Según algunos autores, cuando el exceso de limpieza reduce las estimulaciones al sistema inmune por antígenos extraños que proceden del medio ambiente, se produce un desequilibrio inmunológico que desvía la reactividad del sistema contra los antígenos propios. Si esto fuera cierto, la lógica sugiere que se debe evitar vivir limpiamente. Pero esta decisión no es recomendable ya que una buena parte de las infecciones y parasitosis de los países subdesarrollados tienen tasas muy altas de mortalidad. Más bien, parece conveniente que la limpieza se debe acompañar a menudo de inyecciones (llamadas vacunas) preparadas para ser verdaderos cocteles saturados con los antígenos que se encuentran más frecuentemente en los microbios más comunes del mundo subdesarrollado. Así se hace actualmente y, sin embargo, el control de la autoinmunidad y de las alergias no parece ser tan sencillo. De todos modos, las micobacterias que abundan entre los subdesarrollados son ahora cultivadas para obtener sus antígenos y con ellos preparar las inyecciones que ayudan a mejorar y/o prevenir las autoinmunidades de los desarrollados.

### El ensayo de los tratamientos

Ante un panorama tan complicado como el que hemos revisado, algunos inmunólogos han opinado que las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso se deben tratar mediante la desensibilización de los pacientes, en la misma manera que se hace con los alérgicos. Otros han ensayado tratamientos inmunosupresores para reducir o eliminar con la ciclofosfamida y otros fármacos la respuesta de los linfocitos T contra lo propio, aunque al mismo tiempo se pague el precio de provocar una inmunosupresión y reducir la respuesta contra lo extraño (Edans y Coustans, 2000).

Por otra parte, después de observar que, sistemáticamente, alrededor de las lesiones autoinmunes cerebrales siempre se encontraban señales de una respuesta inflamatoria, se han comenzado a utilizar los medicamentos anti-inflamatorios para atenuar las reacciones vasculares que se generan a causa de la respuesta del sistema inmune. También han sido útiles tanto los inhibidores de los componentes activados del sistema complemento como los autoanticuerpos contra las citocinas pro-inflamatorias y/o sus receptores. En algunos casos hasta se probó la medicina alternativa que aconseja acudir a la actividad

anti-inflamatoria de la acupuntura o de los piquetes con veneno de abejas. Pero todas éstas han sido solamente medidas paliativas que apenas atenúan los síntomas (Kwon *et al.*, 2002)

### Cuando lo propio se confunde con lo extraño

Hace varias décadas se realizaron varios estudios muy importantes sobre los miembros de algunas tribus Fore de Nueva Guinea. En estos aborígenes se había observado que, en señal de respeto, acostumbraban a preparar un alimento especial con los cerebros de los muertos que habían sido muy queridos estando vivos. Esto lo hacían como una forma muy especial de conservarlos consigo a pesar de haber enterrado el resto del cuerpo del amigo fallecido. Cuando en la década de los años 50 se desató una epidemia de cuadros neurodegenerativos que fueron denominados “kuru” entre los habitantes de estos pueblos, las primeras opiniones plantearon la posibilidad de que esas personas enfermas habían formado autoanticuerpos después de alimentarse con los cerebros humanos. El mejor tratamiento debía ser dejar de ingerir cerebros.

Hoy en día conocemos la naturaleza infecciosa de esa epidemia y su relación con unos agentes contagiosos muy pequeños que fueron identificados como priones y que pasaban de las manos de las cocineras del pueblo a la masa de los tamales de cerebro y de éstos al estómago de los invitados al banquete mortuorio. Aclarado este punto parece ser que actualmente, el verdadero cuidado que es necesario tener al alimentarse no radica en eliminar los sesos y otras vísceras sino en conservar la higiene para evitar que otros agentes extraños, generalmente infecciosos, puedan contaminar esa clase de alimento y facilitar la expresión de la autoinmunidad (Flodstrom-Tullberg, 2003).

Sin embargo, todavía algunos inmunólogos no abandonan completamente la idea de que pueden existir casos de autoinmunidad anti-cerebro provocada por antígenos compartidos que se ingieren con los alimentos que no necesariamente deben ser los tejidos del sistema nervioso de otras especies. Otro aspecto no menos peligroso lo representan las infecciones (o las vacunas) con virus neurotrópicos que pueden quedar aletargados en el cerebro durante muchos años y que luego “despiertan” provocando lesiones degenerativas y la formación de autoanticuerpos. Quizás mañana se tenga que decidir entre la profilaxis de las enfermedades infecciosas y la de las enfermedades autoinmunes.

### La autoinmunidad que protege

Un enfoque novedoso fue propuesto recientemente por los grupos de neurólogos que trabajan en el tratamiento de las lesiones cerebrales a causa de traumatismos o de anoxia por accidentes vasculares (Schwartz *et al.*, 2003). Ellos opinan que, en esos casos, la autoinmunidad representa una respuesta de ayuda, para limpiar los tejidos dañados o reducir la actividad de los mecanismos de daño. O sea, no es lo mismo la autoinmunidad que destruye el cerebro de las personas con esclerosis múltiple que la autoinmunidad que sana el cerebro de las personas que acaban de tener una trombosis cerebral o la que reduce la actividad de las moléculas pro-inflamatorias en los pacientes con artritis.

En los casos de lesiones por anoxia la autoinmunidad parece tener un sentido de protección más que de daño y los autoanticuerpos sirven para limpiar tejidos y no para dañarlos. Desde Tel-Aviv, varios grupos de inmunólogos recomiendan que en esos casos se debe estimular al sistema inmune, inmunizándolo con antígenos cerebrales humanos, para que forme más autoanticuerpos y los pacientes se recuperen más rápido. En realidad, ellos están resuscitando los esquemas de inmunizaciones con antígenos propios para los pacientes con esclerosis múltiples que se pusieron de moda hace 40 años como lo mencionamos anteriormente. En los pacientes con lesiones por artritis reumatoide, la producción de autoanticuerpos anti-TNF- $\alpha$  ayuda a reducir la inflamación articular (Wildbaum *et al.*, 2003). Por eso se recomiendan las terapéuticas con anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  y se ha observado que estos autoanticuerpos mejoran los síntomas de los enfermos.

Sin embargo, con estos procedimientos queda latente un riesgo grave que se puede expresar a largo plazo. Con esas inmunizaciones se está hiperestimulando al sistema inmune para que sea capaz de formar una mayor cantidad de autoanticuerpos contra antígenos cerebrales propios. Sin duda que este procedimiento puede ser una ayuda en ese momento. Pero el sistema inmune tiene memoria y, una vez recuperada la lesión por anoxia, queda la duda de si la inmunidad anti-cerebro se va o no se va a apagar definitivamente. Existe la posibilidad de que, más adelante, en ausencia de lesiones y por factores desconocidos, esa persona pueda volver a elevar los títulos de unos autoanticuerpos que podrían en esta segunda oportunidad actuar ya no de una manera protectora (porque no hay un daño por anoxia que limpiar) sino como mecanismos de una nueva lesión

o de una disfunción cerebral grave. Razonamientos similares se pueden hacer cuando se inyectan autoanticuerpos para bloquear la actividad de las citocinas pro-inflamatorias de los artríticos, pues en esos casos el paciente se arriesga a suprimir una parte de sus mecanismos defensivos y volverse susceptible a infecciones sistémicas tanto o más graves que la enfermedad primaria.

Para terminar esta breve revisión se puede decir que, aunque hoy en día no se tienen todas las respuestas sobre el origen de la autoinmunidad y su significado, ni todas las soluciones que se desean para controlar la evolución de las enfermedades autoinmunes que lesionan al cerebro, es indudable que en los últimos cien años se ha avanzado bastante en el conocimiento de la autoinmunidad y de las relaciones entre el sistema inmune y el cerebro. También se ha avanzado mucho en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes que comprometen las funciones del sistema nervioso central o de otros tejidos, así como en la manipulación de la inmunidad para el tratamiento de enfermedades cerebrales no inmunológicas.

Algo muy importante que conviene destacar es que en la medida que conocemos más la autoinmunidad nos hemos vuelto un poco escépticos ante los dogmas inmunológicos del pasado. Hemos sido capaces de rechazar postulados clásicos para sustituirlos por otros y hemos comenzado a aceptar que a veces conviene pensar un poco heterodoxamente ante las soluciones para las enfermedades que tienen un pronóstico tan desfavorable como el de los procesos neurodegenerativos. Las próximas décadas pueden ofrecer teorías y conocimientos nuevos que seguramente, aunque vistos con escepticismo por algunos, van a ser de gran ayuda en este trabajo de prevenir y/o controlar la evolución de la autoinmunidad anti-cerebro. ■

### Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo otorgado mediante el proyecto IN-229799 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM.

### Bibliografía

Bruno, R., Sabater, L., Sospedra, M., Ferrer-Frances h, X., Escudero, D., Martínez-Cáceres, E., Pujol-Borrell, R., Multiple sclerosis candidate autoantigens except myelin oligodendrocyte glycoprotein are transcribed in human thymus, *Eur J Immunol*, 2002, 32: 2737-47.

- Coutinho, A., Kazatchkine, M.D., Avrameas S., Natural autoantibodies, *Curr Opin Immunol*, 1995, 7: 812-8.
- Descotes, J., Ravel, G., Ruat, C. Vaccines: predicting the risk of allergy and autoimmunity *Toxicology*, 2002, 174: 45-51.
- Edan, G., Coustans, M., Is immunosuppression a future therapeutic strategy for multiple sclerosis? *Pathologie-biologie*, 2000, 48: 114-20.
- Elenkov, I.J., Chrousos, G.P., Stress hormones, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and autoimmunity, *Ann NY Acad Sci*, 2002, 966: 290-303.
- Firestein, G.S., Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003, 423: 356-61.
- Fizser, U. Does Parkinsons disease have an immunological basis? The evidence and its therapeutic implications, *Biodrugs*, 2001, 15: 351-5.
- Flodstrom-Tullberg, M., Viral infections: their elusive role in regulating susceptibility to autoimmune disease, *Microbes and infection (Institut Pasteur)*, 2003, 5: 911-21.
- Gery, I., Streilein, J.W., Autoimmunity in the eye and its regulation, *Current opinion in immunology*, 1994, 6: 938-45.
- Heimer, H., Outer causes inner conflicts: environment and autoimmunity, *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107: 504-9.
- Hofstetter, H.H., Sewell, D.L., Liu, F., Sandor, M., Forsthuber, T., Lehmann, P.V., Fabry, Z.. Auto-reactive T cells promote post-traumatic healing in the central nervous system, *J Neuroimmunol*, 2003, 134: 25-34.
- Kierszenbaum, F. Views on the autoimmunity hypothesis for Chagas disease pathogenesis, *FEMS immunology and medical microbiology*, 2003, 37: 1-11.
- Kwon YB, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Yoon OB, Beitz AJ, Lee JH. The water-soluble fraction of bee venom produces anti-nociceptive and anti-inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats *Life Sciences*, 2002, 71 : 191-204.
- Lang B, Dale RC, Vincent A., New autoantibody mediated disorders of the central nervous system, *Current opinion in neurology*, 2003, 16: 351-7.
- Levy-Soussan P, Barbouche R, Poirier MF, Galinowski A, Loo H, Avrameas S, A preliminary prospective study on natural autoantibodies and the response of untreated schizophrenic patients to neuroleptics, *Biological Psychiatry*, 1994, 35: 135-8.
- Marusic S, Tonegawa S, Tolerance induction and autoimmune encephalomyelitis amelioration after administration of myelin basic protein-derived peptide, *The Journal of experimental medicine*, 1997, 186: 507-15.
- Naparstek Y, Ben Nun A, Holoshitz J, Reshef T, Frenkel A, Rosenberg M, Cohen IR, T-lymphocyte lines producing or vaccinating against autoimmune encephalomyelitis, *Eur J Immunol*, 1983, 13: 418-23.
- Neumann H., Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases, *Current opinion in neurology*, 2003, 16: 267-73.
- Poletaev AB, Morozov SG, Gnedenko BB, Zlunikin VM, Korzhenevsky DA, Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders, *Autoimmunity*, 2000, 32: 33-8.
- Ramírez-Montagu T, Turk MJ, Wolchok JD, Guavara-Patino JA, Houghton AN, Immunity to melanoma: unraveling the relation of tumor immunity and autoimmunity, *Oncogene*, 2003, 22: 3180-7.
- Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in type I diabetes and associated disorders, *Diabetologia*, 2002, 45: 605-22.
- Rose N, Afanasyeva M. Autoimmunity : busting the atherosclerotic plaque. *Nature Medicine*, 2003, 9: 641-2.
- Schwartz M, Cohen IR, Autoimmunity can benefit self-maintenance, *Immunology today*, 2000, 21: 265-8.
- Schwartz M, Shaked I, Fisher J, Mizrahi T, Schori H, Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends in Neurosciences*, 2003, 26: 297-302.
- Sewell DL, Reinke EK, Hogan LH, Sandor M, Fabry Z., Immunoregulation of CNS autoimmunity by helminth and mycobacterial infections, *Immunology letters*, 2002, 82: 101-10.
- Urban L, Bessenyei B, Marka M, Semsei I., On the role of aging in the etiology of autoimmunity. *Gerontology*, 2002, 48: 179-84.
- Watford WT, OShea JJ., Autoimmunity: a case of mistaken identity. *Nature*, 2003, 421: 706-8.
- Wildbaum G, Nahir MN, Karin N., Beneficial autoimmunity to proinflammatory mediators restrains the consequences of self-destructive immunity. *Immunity*, 2003, 19: 679-88.