

Microquimerismo en dermatología

Microchimerism in dermatology

Rosa Ana Bodni¹

RESUMEN

Se denomina microquimerismo a la presencia en un organismo de una pequeña población de células o ADN que proviene de otro individuo genéticamente diferente. La causa más común de microquimerismo adquirido en forma natural es el tráfico bidireccional de células que se produce durante el embarazo entre la madre y el feto. Puede tener efectos benéficos o nocivos para el huésped, dependiendo de múltiples factores. Ha sido implicado en la patogenia de enfermedades autoinmunes como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, el lupus neonatal y la dermatomiositis, en la reparación de tejidos y el cáncer (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 48-52).

Palabras clave:

microquimerismo, microquimerismo fetal, microquimerismo materno, enfermedades autoinmunes.

ABSTRACT

Microchimerism refers to a small population of cells or DNA in one individual originated from another genetically distinct individual. The most common source of naturally acquired microchimerism is bidirectional traffic that occurs between mother and fetus during pregnancy. Depending on many factors it may be beneficial or detrimental to the host. Microchimerism has been implicated in autoimmune diseases, such as scleroderma, systemic lupus, neonatal lupus, dermatomyositis, wound healing and cancer (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 48-52).

Keywords:

microchimerism, fetal microchimerism, maternal microchimerism, autoimmune diseases.

Fecha de recepción: 17/07/2012 | Fecha de aprobación: 17/12/2012

Introducción

Se denomina microquimerismo (Mq) a la presencia en un organismo de una pequeña población de células o ADN proveniente de otro individuo.¹ La causa más común de Mq adquirido en forma natural es el tráfico bidireccional de células a través de la placenta durante el embarazo, del feto a la madre y de la madre al hijo. Este fenómeno se produce en todos los embarazos, sin distinción de sexo, y las células microquiméricas pueden permanecer en el huésped durante años.²⁻⁴

El Mq ha sido implicado en la patogenia de enfermedades autoinmunes, en la reparación de tejidos, en la inmunovigilancia ante células tumorales y en la carcinogénesis. Entre las enfermedades autoinmunes la esclerodermia ha sido de las más estudiadas.

Por simplicidad técnica, la mayor parte de los estudios se han realizado al detectar células quiméricas

¹ Médica dermatóloga, médica de planta, Unidad de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand, Av. Díaz Vélez 5044, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Rosa Ana Bodni, Bulnes 1853 PB 1, CP 1425, CABA. rosa.bodni@gmail.com

masculinas en la mujer y femeninas en el hombre. Los estudios utilizan, en su gran mayoría, técnicas de detección de cromosoma Y en sangre y tejidos maternos, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la PCR cuantitativa y la hibridación fluorescente in situ. La PCR se basa en la amplificación de una secuencia específica del cromosoma Y; la PCR cuantitativa, también denominada PCR en tiempo real, es una variante de PCR que cuantifica en forma absoluta el producto de la amplificación del ADN y el análisis de hibridación fluorescente in situ, que consiste en que los cromosomas X e Y adquieren fluorescencia de distinto color.^{1,4}

Microquimerismo fetal (MF)

El MF se define como la persistencia de ADN y células fetales (CF) en órganos y circulación materna.⁵ Podría considerarse una forma de trasplante de *stem cells* que se produce a través de la placenta.⁶ Las células fetales circulan en la mujer embarazada y persisten en sangre y tejidos maternos hasta décadas después del parto (27 años en un caso).^{5,7} La madre se convierte en quimérica.⁵

Es posible detectar MF en sangre materna a partir de la cuarta semana de gestación; su concentración va en aumento hasta llegar a un pico al momento del parto, posterior al cual se produce un rápido *clearance*.^{4,8,9}

En mujeres que tuvieron hijos varones se ha encontrado ADN masculino en *stem cells* mesenquimáticas de médula ósea, así como en linfocitos T, B, monocitos/macrófagos y células *natural killers*. Las CF se evidenciaron además en múltiples tejidos como bazo, riñón, hígado y miocardio, entre otros, y adoptando su fenotipo celular correspondiente, según indicaban sus marcadores celulares de superficie.⁴

Tres hechos fundamentales han llevado al desarrollo de la hipótesis según la cual el MF estaría implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes:

1. La mayoría de estas enfermedades se desarrolla en mujeres, especialmente luego de haber tenido hijos.
2. Las células microquiméricas pueden persistir en el huésped por tiempo prolongado.
3. La ES y otras enfermedades autoinmunes guardan una llamativa similitud clínica con la enfermedad injerto versus huésped (EIVH), condición conocida de quimerismo que ocurre después del trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos.^{3,4,10,1} En lesiones de piel de pacientes con EIVH se encontraron linfocitos microquiméricos CD4 y CD8 positivos. En pacientes con ES se evidenció la presencia de CF en el 58% de las biopsias de piel, así como en el 46% de sus muestras de sangre periférica, contra el 4% en los controles normales. Las CF de pacientes con ES serían linfocitos T CD3 y CD4+ que expresan el receptor de IL2 en su superficie, por lo que habrían sufrido una expansión clonal. Las células microquiméricas persistirían en

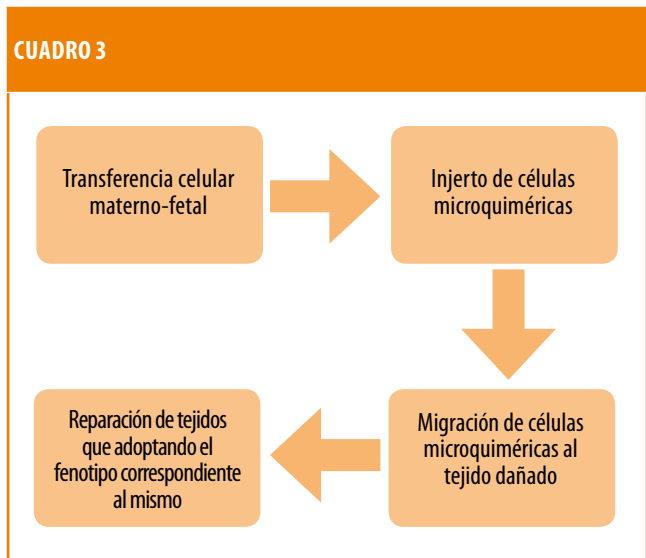
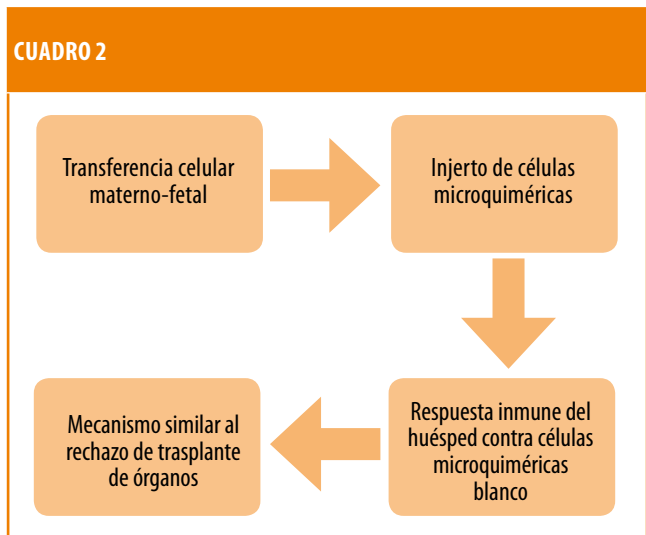
el huésped como *stem cells* o como linfocitos inactivos en nichos como la médula ósea, y un segundo evento ambiental podría desencadenar su activación y expansión clonal en células de estirpe inmune implicadas en el desarrollo de la enfermedad. Según Carol Arlett *et al.*, “la ES representaría una respuesta EIVH símil mediada por células T fetales microquiméricas activadas”.¹²

La clave para que se desencadene la EIVH está en las diferencias entre el HLA del donante y el receptor. Asimismo, en el desarrollo de enfermedades autoinmunes sería fundamental el grado de similitud de HLA materno-fetal. Estas enfermedades se desencadenan por una ruptura en la auto-tolerancia, que podría ser detonada por un estímulo externo ambiental en pacientes genéticamente predispuestos. Los linfocitos T o B reconocen auto o aloantígenos presentados en la superficie celular por una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad como HLA.³ La similitud materno-fetal de HLA sería un factor de riesgo para desarrollar ES. En estos pacientes se evidenció una excesiva similitud genética de los antígenos HLA-DRB1 con los de sus hijos, comparado con controles normales.⁴ Se detectó que el riesgo de desarrollar ES era siete veces mayor en mujeres cuyo hijo nacido previamente presentaba genes que codifiquen HLA-DR indistinguibles de los maternos.^{1,3,13}

Se sugiere que en la patogénesis de la ES no sólo estaría implicada la presencia de células fetales sino que su número sería determinante.¹⁴ Ese número de células fetales transferidas a la circulación materna podría estar influenciado por la histocompatibilidad materno-fetal y por anomalías fetales y placentarias. Se comprobó una mayor concentración de ADN y células fetales en circulación materna en casos de preeclampsia, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia), retardo de crecimiento fetal y trabajo de parto prematuro.⁴ Una historia previa de aborto aumenta la posibilidad de encontrar células fetales en órganos maternos⁶ hasta 2,4 veces.⁵

Estos hallazgos podrían corresponder a una mayor transferencia materno-fetal de células fetales o a una menor capacidad de *clearance* de las mismas por parte de estas pacientes. Se propone que en estadios tempranos del embarazo el mayor poder de diferenciación de las células fetales les conferiría una mayor probabilidad de injerto.⁴

En el lupus eritematoso sistémico (LES) el microquimerismo fetal afecta más los tejidos dañados que los sanos, y es más frecuente en presencia de nefritis lúpica.^{5,15} En el trabajo de Kremer Hovinga *et al.* se evidenció que la presencia de quimerismo en riñones de mujeres con LES era dos veces más frecuente que en controles sanos,¹⁶ y se postularon tres hipótesis según las cuales el quimerismo podría estar implicado en la patogénesis del LES: por un mecanismo símil reacción injerto versus huésped; a través de una reacción huésped versus injerto, comparable con



el rechazo de trasplante de órganos; o como una forma de reparación de tejidos.¹⁷

En pacientes con artritis reumatoidea (AR) se observó un aumento de células fetales en líquido sinovial y piel maternos.^{6,18,19} El HLA-DRB1 01 o 04 es el alelo HLA más frecuentemente asociado a riesgo de padecer AR en la población francesa. En pacientes que carecían del mismo se encontró una mayor frecuencia y valores más altos de microquimerismo con HLA-DRB1 01 o 04. O sea que el HLA de riesgo para padecer AR fue proporcionado por las células microquiméricas al paciente. Por otro lado se ha detectado una secuencia HLA- DRβ1 protectora para AR, que podría ser transportada por microquimerismo materno (MM) con un efecto benéfico para el huésped.² La AR, la esclerosis múltiple y la tiroiditis de Graves mejoran durante el embarazo, no así la mayoría de las enfermedades autoinmunes. Al medir el MF en sangre de mujeres con AR durante el embarazo y posparto, se encontró una correlación inversa entre MF y artritis. Los valores más altos de MF se hallaron cuando la artritis mejoraba, y los más bajos al empeorar. Además, la disparidad materno-fetal de HLA clase II correlacionó con la mejoría de la artritis durante el embarazo. A mayor disparidad, mayor posibilidad de mejoría. Se sugiere que esto se debería a los cambios inmunológicos maternos en pos de lograr tolerancia a antígenos HLA fetales disímiles.⁴

Estudios realizados sobre el síndrome de Sjögren y microquimerismo no obtuvieron resultados concluyentes.¹

Las CF podrían funcionar como efectores de una respuesta inmune. En madres de varones se encontraron clones de linfocitos T masculinos reactivos contra antígeno leucocitario humano (HLA) materno no compartido. Permanecerían quiescentes en nichos como la médula ósea y un estímulo detonaría su amplificación en células de estirpe inmune dirigidas contra antígenos maternos, como sucede en la EIVH (cuadro 1). Por otra parte, las células microquiméricas podrían representar el blanco de una respuesta inmune, al ser presentadas por una célula huésped a otra, como ocurre en el rechazo de trasplante de órganos³ (cuadro 2). También se cree que las CF, pluripotenciales, de gran plasticidad y capacidad de diferenciación, tendrían una función reparadora.⁵ Se las ha identificado adoptando gran variedad de fenotipos celulares, lo que denota su cualidad de *stem cells*.⁵ En autopsias de pacientes con LES se encontraron CF en los tejidos dañados, sea el daño secundario al LES o no, lo que apoya la hipótesis según la cual el microquimerismo estaría implicado en un proceso de reparación tisular.²⁰ Se analizaron biopsias de hígado de una mujer con hepatitis C que suspendió el tratamiento y pese a ello mejoró clínicamente. Su hígado tenía miles de células masculinas, morfológicamente idénticas al tejido hepático, cuyo origen sería un aborto provocado años atrás.²¹ En un estudio realizado en

ratas con historia de embarazo, se injuriaron hígado y riñón, tras lo cual se encontraron en dichos órganos células fetales que expresaban fenotipo de hepatocito y célula glomerular renal.²² Se sugiere que las células fetales de posible origen hematopoyético migrarían hacia el tejido materno afectado, adoptando su fenotipo cuando el daño supera un determinado umbral⁵ (cuadro 3).

Los casos de enfermedades autoinmunes en hombres, en niños o en mujeres sin antecedente de embarazo previo, podrían responder a otras fuentes de microquimerismo, como el microquimerismo materno, el adquirido tras una transfusión sanguínea, posterior a un aborto, desde un gemelo a otro o desde un hermano mayor cuyas células tras anidar en la madre fueran transferidas en un embarazo posterior a un hermano menor.^{1,10}

Microquimerismo materno (MM)

El MM ha sido estudiado en ES, dermatomiositis y lupus neonatal. Se sabía de la presencia de células maternas en niños con inmunodeficiencias,¹ y en los últimos años se las detectó en sangre y tejidos de individuos inmunocompetentes, incluso en edad adulta, lo que se conoce como MM. En hombres con esclerodermia se detectaron células femeninas en sangre periférica.²³ El MM fue significativamente más frecuente en pacientes con ES versus controles (el 72% vs. el 22%).¹

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad autoinmune que también muestra similitud con la EIVH. Algunos casos de EIVH evidencian manifestaciones de dermatomiositis y polimiositis tanto clínicas como histológicas. El MM se encontró aumentado significativamente en células mononucleares sanguíneas y en músculo de niños con DMJ en comparación con niños sanos.^{1,24} En el trabajo de Reed *et al.* de 2004 se halló una asociación entre el HLA de la madre y el hijo con la detección de quimerismo. La presencia del alelo HLA-DQA*0501 en madres de pacientes con DMJ estaría implicado en la patogenia de esta enfermedad, al facilitar tanto el transporte de las células microquiméricas maternas de la madre al hijo como su persistencia en el mismo. Se vio que los linfocitos T quiméricos maternos al enfrentarse a linfocitos del huésped exhibían una respuesta de tipo memoria, secretando INF γ . Los autores proponen que las células microquiméricas maternas serían las desencadenantes de la DMJ, en pacientes genéticamente susceptibles, al perder la tolerancia al huésped y tornarse inmunorreactivas contra las células del mismo.²⁵

El síndrome de lupus neonatal (SLN), caracterizado por anomalías cardíacas, dermatológicas y/o hematológicas, es de causa desconocida pero está asociado a autoanticuerpos maternos (anti SS-A/Ro y anti SS-B/La) que tras cruzar la placenta causarían la enfermedad en el hijo posiblemente en

combinación con cierta predisposición fetal. La complicación más temida es el bloqueo cardíaco congénito completo, que ocurre cuando se unen los autoanticuerpos maternos a antígenos fetales cardíacos. Recientemente se detectaron células maternas en el miocardio y el nodo auriculoventricular de bebés masculinos con SLN que murieron por bloqueo cardíaco completo. Más del 80% de estas células, detectadas por inmunohistoquímica e hibridación fluorescente *in situ*, expresaba marcadores específicos de miocito cardíaco.^{1,3,26} Es posible que las células microquiméricas maternas sean blanco de un proceso inmune del huésped causante de la fibrosis del sistema de conducción y el eventual bloqueo cardíaco, o que su presencia en el miocardio esté relacionada con un proceso de reparación de tejidos.²⁶

Microquimerismo fetal y cáncer

El MF tendría una función de inmunovigilancia en el reconocimiento de células cancerígenas maternas en algunos tipos de cáncer. Se encontró una relación inversa entre microquimerismo y cáncer. En mujeres con cáncer de mama se evidenció una menor prevalencia de MF, en comparación con mujeres sanas.²⁷⁻²⁸ El embarazo en edad avanzada ha sido asociado a un riesgo reducido de padecer cáncer de ovario. Si se toma en cuenta que el número de células microquiméricas en mujeres que han tenido hijos disminuye con el tiempo, y que el cáncer de ovario se desarrolla con mayor frecuencia en la Postmenopausia, sería posible que el microquimerismo también tuviera una función protectora contra el mismo. En mujeres con cáncer de pulmón se hallaron acúmulos de células microquiméricas fetales en las lesiones, décadas después del embarazo, que podrían haber migrado desde la médula ósea con una función de inmunovigilancia o reparación.²⁷

Por el contrario, el MF también podría estar implicado en la génesis del cáncer. Se hallaron células cancerígenas en cuello uterino que presentaban cromosoma sexual XY. Las CF comparten con las células cancerígenas la indiferenciación y la habilidad para autorrenovarse. Dada su persistencia en mujeres por tiempo prolongado después del embarazo y su calidad de *stem cells* capacitadas para diferenciarse en múltiples linajes celulares, se ha especulado que podrían perder el control regulatorio como resultado de una mutación o cambio en el microambiente, lo cual llevaría al desarrollo de malignidad.²⁷⁻²⁹

Conclusión

El microquimerismo podría tener desde una función benéfica, reparadora de tejidos, de vigilancia inmunológica antitumoral o protectora contra determinadas enfermedades como la AR, hasta efectos nocivos en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y el desarrollo de malignidad.

El injerto de células microquiméricas y su relación con el huésped dependen de distintos factores como su fuente (fetal o materno), el tipo de embarazo (normal o patológico), la edad al adquirirlo (el MM se adquiere cuando el sistema inmune está en formación y el MF en la edad adulta), el tiempo transcurrido desde el injerto (el número de células microquiméricas disminuye paulatinamente después del embarazo) y las moléculas HLA específicas transportadas, así como sus diferencias y similitudes con las del huésped.² Este reciente descubrimiento genera el interrogante planteado por J. Lee Nelson acerca de si algunas enfermedades autoinmunes no serían en realidad enfermedades aloinmunes¹¹, y abre las puertas a nuevas líneas de investigación que nos acerquen a la comprensión de la patogenia de las enfermedades implicadas, así como al desarrollo terapéutico.

Bibliografía

- Adams M., Nelson J.L. Microchimerism an investigative frontier in autoimmunity and transplantation, *JAMA*, 2004, 291: 1127-1131.
- Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism: for better or for worse, *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 5-7.
- Adams Waldorf K.M., Nelson J.L. Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy, *Immunol. Invest.*, 2008, 37: 631-644.
- Gammill H.S., Nelson J.L. Naturally acquired microchimerism, *Int. J. Dev. Biol.*, 2010, 54: 531-543.
- Khosrotehrani K., Bianchi D.W. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reserve, *Journal of Cell Science*, 2005, 118: 1559-1563.
- Miech R.P. The role of fetal microchimerism in autoimmune disease, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2010, 3: 164-168.
- Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sysvester S. et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1996, 93: 705-708.
- Lo Y.M.D., Zhang J., Leung T.N., Lau T.K. et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma, *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64: 218-224.
- Kolialexi A., Tsangaris G.T., Antsaklis A., Mavroua A. Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1022: 113-118.
- Nelson J.L. Microchimerism and scleroderma, *Curr. Rheumatol. Rep.*, 1999, 1:15-21.
- Nelson J.L. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune?, *Arthritis Rheum.*, 1996, 39: 191-194.
- Artlett C.M., Smith J.B., Jiménez S.A. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis, *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338: 1186-1191.
- Lambert N.C., Lo Y.M., Erickson T.D., Tylee T.S. et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer, *Blood*, 2002, 100: 2845-2851.
- Jiménez S.A., Derk C.T. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis, *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140: 37-50.
- Mosca M., Curcio M., Lapi S., Valentini G. et al. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data, *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62: 651-654.
- Kremer Hovinga I.C., Koopmans M., Baelde H.J., Van der Wal A.M. et al. Chimerism occurs twice as often in lupus nephritis as in normal kidneys, *Arthritis Rheum.*, 2006, 54: 2944-2950.
- Kremer Hovinga I.C., Koopmans M., De Heer E., Bruijn J.A. et al. Chimerism in systemic lupus erythematosus—three hypotheses, *Rheumatology*, 2007, 46: 200-208.
- Hromadnikova I., Zlacka D., Hien Nguyen T.T., Sedlackova L. et al. Fetal cells of mesenchymal origin in cultures derived from synovial tissue and skin of patients with rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine*, 2008, 75: 563-566.
- Nelson J.L., Furst D.E., Maloney S., Gooley T. et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma, *Lancet*, 1998, 351: 559-562.
- Kremer Hovinga I.C., Koopmans M., Baelde H.J., De Heer E. et al. Tissue chimerism in systemic lupus erythematosus is related to injury, *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66: 1568-1573.
- Johnson K.L., Samura O., Nelson J.L., Mc Donnell M. et al. Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: evidence of long-term survival and expansion, *Hepatology*, 2002, 36: 1295-1297.
- Wang Y., Iwatani H., Ito T., Horimoto N. et al. Fetal cells in mother rats contribute to the remodeling of liver and kidney after injury, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 325: 961-967.
- Maloney S., Smith A., Furst D.E., Myerson D. et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life, *J. Clin. Invest*, 1999, 104: 41-47.
- Reed A.M., Picornell Y.J., Harwood A., Kredich D.W. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis, *Lancet*, 2000, 356: 2156-2157.
- Reed A.M., McNallan K., Wettstein P., Vehe R. et al. Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis?, *J. Immunol*, 2004, 172: 5041-5046.
- Stevens A.M., Hermes H.M., Rutledge J.C., Buyon J.P. et al. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block, *Lancet*, 2003, 362: 1617-1623.
- Sawicki J.A. Fetal microchimerism and cancer, *Cancer Res.*, 2008, 68: 9567-9569.
- Gadi V.K., Nelson J.L. Fetal microchimerism in women with breast cancer, *Cancer Res.*, 2007, 67: 9035-9038.
- Cha D.H., Khosrotehrani K., Kim Y., Stroth H. et al. Cervical cancer and microchimerism, *Obstet. Gynecol*, 2003, 102: 774-781.