



Revista de  
**Medicina e  
Investigación**

www.elsevier.es



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico

M. G. Enríquez-Mejía

Laboratorio de Genética, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx, México

### PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico;  
Autoinmunidad;  
Autoantígenos;  
Apoptosis; México

**Resumen** El lupus eritematoso sistémico (systemic lupus erythematosus, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8. Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES que en la población general, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus. Se han identificado locus que promueven lupus en ratones, se designan Sle1, Sle2 y Sle3. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los autoantígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anticromatina y antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post traduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia. Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas. El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las células dendríticas, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad; Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos.

\* Autor para correspondencia: Laboratorio de genética, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón esq. Paseo Tollocan s/n, Toluca de Lerdo, C.P. 50120, Méx, México.  
Correo electrónico: lupityk@hotmail.com (M.G. Enríquez-Mejía)

**KEYWORDS**

Lupus erythematosus;  
Autoimmune;  
Autoantigens;  
Apoptosis; Mexico

**Systemic lupus erythematosus pathophysiology**

**Abstract** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which organs, tissues and cells are damaged by immune complexes. Ultraviolet radiation is the environmental factor most linked to lupus, and causes exacerbation in 70% of patients to increase apoptosis of keratinocytes and other cells or by altering the DNA and intracellular proteins so they become antigenic. The genetic factor is important but not sufficient to cause disease, the coincidence rate in monozygotic twins is approximately 25% and 2% in dizygotic twins, several genes have been identified in families with multiple members with lupus, mainly in the locus 8. Lupus is more common (10 times) in relatives of patients with SLE than in the general population, genes of the major histocompatibility complex (MHC) particularly HLA-A1, B8 and DR3 have been linked to lupus. Loci have been identified which promote lupus in mice, are designated Sle1, Sle3 and SLE2. Anti-dsDNA antibodies are the most extensively studied in lupus anti-DNA antibodies are a subgroup and antinuclear antibodies that can bind to DNA to double-stranded DNA or both and are usually IgM or IgG antibodies. Apoptotic cells were initially associated with SLE, when it was shown that SLE autoantigen concentrated within and on the surface of apoptotic cells granules, involving the apoptotic cell as a source of antigens. Among the autoantibodies that bind apoptotic cells are: anticromatina and phospholipid. Furthermore, antigens in the apoptotic bodies undergo post translational modifications which could result in the production of important antigens. There is enough evidence to say that apoptotic cells are not immunologically neutral, but, depending on the microenvironment in which the process is carried out, presenting cell type and besides the presence or absence of danger signals, these are tolerogenic, or immunogenic. The immune system uses to eliminate apoptosis of autoreactive B-cell clones and T so that defects in this system contribute to the persistence of these clones and could cause autoimmune diseases. Scl-3 gene has a role in the control of apoptosis, accelerates the LES, and also activates dendritic cells, with increased secretion of pro-inflammatory cytokines. In patients with SLE observed an increased number of apoptotic cells. It has been demonstrated that the balance of TNF-alpha and its soluble inhibitor is altered in favor of the latter active lupus, this supports the idea that the decreased activity of TNF-alpha is associated with increased activity in nephritis. Serum levels of IL-10 are elevated in patients with lupus and correlate with activity; Serum alpha interferon also are elevated in SLE patients.

**Definición y prevalencia**

El lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana. En Estados Unidos el número de personas con lupus excede 250,000. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50%, ahora se alcanza un 80% a los 15 años; aun así un paciente que es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por lupus en sí mismo o infección<sup>1</sup>.

**Factores genéticos y epidemiológicos**

Partiendo de la premisa de que el 90% de los pacientes con lupus son mujeres, se intentó atribuir a las hormonas femeninas un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad, así como por el contrario las hormonas masculinas y el cromosoma Y proveen un efecto protector. Incluso se han

realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal con estrógenos conjugados y progesterona, dejando claro que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en ellas en comparación con las que no recibieron hormonas, más no se puede a la fecha establecer con claridad el papel de las hormonas en la promoción del lupus<sup>2</sup>.

Por otra parte, se sabe que numerosos fármacos son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina. En esta forma de lupus, las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son muy raras<sup>3</sup>.

Usualmente se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un periodo previo a la aparición del lupus; por lo que se ha convertido en un reto el identificar el agente causal en particular, y hasta la fecha sólo se ha podido asociar en parte al virus Epstein-Barr. Se ha demostrado asociación temporal entre la infección por virus Epstein-Barr y la aparición de manifestaciones lúpicas<sup>4</sup>.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras

células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. La fotosensibilidad es un criterio del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la enfermedad, demostrando con esto la importancia de este factor ambiental.

El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos<sup>5</sup>, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8<sup>6</sup>.

Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES, que en la población general. Se ha demostrado asociación de LES con antígenos HLA clase 2 (HLA-DR2 y DR3) tanto en raza blanca como negra; así como con enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento: C1r, C1s, C1, INH, C4, C2, C5 y C8, principalmente con deficiencia de C2. La deficiencia parcial de C2 en heterocigotos es también más frecuente, del 6% en LES vs 1% en normal. Esta anomalía congénita se asocia con HLA-A10 y HLA-B18<sup>7</sup>.

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del CMH en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA). Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígeno tales como los linfocitos B, células dendríticas (CD) y macrófagos. El genotipo del CMH determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentados y consecuentemente serán reconocidas por las células T, por tal motivo determinados genes del CMH se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus<sup>8</sup>.

Se sabe que alelos sin aparente rol de actividad pueden causar deficiencias de uno de los componentes iniciales del sistema del complemento C1q, C2 o C4 y son un importante factor de riesgo para lupus. Estudios familiares han identificado genes fuertemente ligados a la presencia de lupus, muchos de estos genes contribuyen también a deficiencias del sistema inmune, como por ejemplo la identificación de la relación entre lupus y polimorfismos de nucleótidos individuales en 2 genes relacionados al interferón (factor 5 regulador de interferón y tirocin cinasa 2)<sup>9</sup>.

Se han identificado locus que promueven lupus en ratones, se designan Sle1, Sle2 y Sle3, éstos contienen genes que promueven tolerancia inmunológica disminuida para autoantígenos nucleares, hiperactividad de células B y desregulación de células T, respectivamente, el cluster de Sle1 contiene genes similares en las regiones 1q21-23 y 1q41 relacionado con lupus en humanos<sup>9</sup>.

## Anticuerpos en lupus

De todos los órganos que pueden resultar afectados en el lupus, se han desarrollado estudios de forma más intensa en los riñones y la piel, en ambos casos predominan los fenómenos inflamatorios, el depósito de anticuerpos y factores del complemento<sup>10</sup>.

En 1967 se mostró que los riñones de los pacientes con nefritis lúpica contenían anticuerpos de DNA de doble cadena nativos, identificados como autoanticuerpos y conservando la capacidad de unirse a cualquier antígeno, en este caso a las células y tejidos de los pacientes lúpicos<sup>10</sup>.

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los demás participan en manifestaciones clínicas particularmente anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, dermatosis y lupus neonatal<sup>10</sup>.

Los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG<sup>10</sup>.

Los anticuerpos anti-DNA de una sola cadena pueden unirse a las bases púricas o pirimídicas de DNA, a los nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidos, así como la cadena de ribosa-fosfato que constituye el esqueleto de una hebra de DNA. Por el contrario, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena sólo pueden unirse a la poliribosa-fosfato, a los pares de bases de bases desoxiguanosina-desoxicitidina y desoxiadenosina-desoxitimidina, y a algunas conformaciones especiales de la doble hélice<sup>10</sup>.

La mayoría de las personas sanas tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-DNA de una sola cadena, que pertenecen a los autoanticuerpos naturales presentes en todas las personas. Estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el DNA y otros autoantígenos como la tiroglobulina o la mioglobina. Por el contrario, la IgG anti-DNA de doble cadena no suele estar presente en los individuos sanos, y muestra una alta afinidad hacia el DNA y otros antígenos. Además son capaces de fijar moléculas del complemento, y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad<sup>11</sup>.

Desde su descubrimiento se han puesto a punto numerosas técnicas de detección. La dificultad en la obtención de DNA marcado y el coste de las instalaciones radioactivas condujeron rápidamente al desarrollo de métodos alternativos como análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la prueba de la *Crithidia luciliae* (protozoo que contiene un DNA circular al que se fija específicamente el anticuerpo anti-DNA), originando fluorescencia en presencia de isocianato de fluoreceína<sup>12</sup>.

A partir de esto, su patogénesis en el LES ha sido confirmada, son altamente específicos y están presente en el 70% de los pacientes con lupus pero en menos del 0.05% de la población sana o pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Niveles altos de anticuerpos anti-DNA de doble cadena tiende a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos. El 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y enfermedad subclínica, desarrolla el padecimiento en los 5 años posteriores a la detección<sup>13</sup>.

En estudios de biopsias renales *postmortem* de pacientes con lupus, se detectó IgG unida a un gran número de antígenos distintos al DNA, entre ellos Ro (un complejo de ribonucleoproteínas), La (una proteína unida al RNA), C1q (la subunidad C1 del complemento) y Sm (partículas nucleares constituidas de distintos polipéptidos). El hecho de haber detectado estos anticuerpos en biopsias renales *postmortem* no probó su papel en el desarrollo de nefritis lúpica, más dio pie para investigar el rol de cada uno de éstos en el desarrollo del lupus<sup>13</sup>.

Más que causar inflamación, estos anticuerpos tienden a depositarse en algún tejido sólo después de que por medio de apoptosis se hayan expuesto los antígenos nucleares de las células inflamadas.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La fueron descritos por Clark y Reichlin en 1969 y posteriormente en 1975 por el grupo de Tan, éstos tienen interés porque se asocian a formas fotosensitivas de lupus y a síndrome de Sjögren. Los antígenos Ro/SSA y La/SSB son complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño, que se localizan en el núcleo y el citoplasma.

La presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus embarazadas tiene relevancia clínica, porque los autoanticuerpos maternos atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y causan bloqueo cardíaco congénito; el mecanismo exacto como inducen esta alteración se desconocen. La presencia de autoantígenos en la superficie de cardiomiocitos determina una mayor disponibilidad antigénica en la superficie celular y la presencia de autoanticuerpos maternos en etapas tempranas del embarazo, induce apoptosis de las células que se van a diferenciar en el sistema de conducción cardíaco y eso determina el bloqueo cardíaco congénito<sup>14,15</sup>.

Los anticuerpos contrarreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se han implicado en actividad lúpica en el sistema nervioso central<sup>16</sup>. El receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) es uno de los principales receptores de los aminoácidos relacionados con la excitación neuronal. Este receptor estimula la secreción de la hormona luteinizante, al facilitar la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). Diversos estudios han demostrado en el suero y tejido cerebral de pacientes lúpicos anticuerpos contra los receptores de DNA y NMDA; se ha observado que tras la administración endovenosa a ratones de estos anticuerpos, se produce daño a nivel de hipocampo y deterioro cognitivo<sup>16</sup>.

## Daño tisular mediado por autoanticuerpos en lupus

La mayoría de los estudios de daño tisular mediado por autoanticuerpos en pacientes con lupus se han enfocado a los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, esencialmente para nefritis lúpica. Existen 2 teorías principales, ambas comentan que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena por sí solos, no determinan el punto crítico del daño tisular<sup>17</sup>.

El DNA de doble cadena extracelular se encuentra principalmente en forma de nucleosomas, mismos que son fragmentos de cromatina que se liberan de las células cuando se encuentran en apoptosis. Berden et al. han propuesto que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena en pacientes con lupus, migran a nucleosomas para entrar al torrente sanguíneo, estos complejos anticuerpo-nucleosoma se depositan en la membrana basal glomerular<sup>17</sup>. Estos inmunocomplejos activan el sistema del complemento, lo que da inicio a la glomerulonefritis. Esta serie de eventos han sido demostrados en modelos animales<sup>18</sup>. Los anticuerpos IgG han sido observados por métodos de microscopía electrónica, localizándolos por medio de cromatina extracelular en modelos de nefritis lúpica en humanos y en ratones<sup>19,20</sup>, también resulta relevante la detección de anticuerpos antinucleosoma en sangre y en tejidos inflamados de pacientes<sup>21,22</sup>.

El segundo modelo propone que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anticuerpos antinucleosoma o ambos entran al riñón unidos a proteínas y una vez ahí producen un efecto patogénico directo sobre las células renales, este es un ejemplo de polirreactividad donde anticuerpos similares pueden unirse a antígenos de diversas estructuras tan sólo por el hecho de tener formas similares en su superficie también llamadas epítomos compartidos, que son áreas de carga similares. Los antígenos blanco (que potencialmente son cualquier estructura) en el riñón son elegidos principalmente por la presencia de alfa-actinina. Esta proteína es esencial para mantener el funcionamiento de los podocitos, los cuales son constituyentes de la barrera de filtración glomerular, con esto se presenta la proteinuria y los cambios histológicos de glomerulonefritis<sup>23</sup>. Cabe señalar, que los anticuerpos anti-alfa-actinina no son específicos para lupus y en el caso de esta enfermedad sólo pueden funcionar como marcador de actividad total<sup>24,25</sup>.

## El papel de las células T

La presencia de autoanticuerpos puede ocurrir en personas sanas sin causar daño, sino por el contrario pueden brindar un efecto protector<sup>26</sup>. Los autoanticuerpos patógenos de pacientes con lupus tienen propiedades particulares que les permiten causar enfermedad. Investigaciones clínicas y estudios de laboratorio principalmente en ratones, demuestran que los anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al DNA de doble cadena para provocar daño tisular, no así los anticuerpos IgM que tienen menor afinidad<sup>27</sup>.

La producción de estos anticuerpos IgG de alta afinidad está mediada por antígenos esencialmente por el proceso en el cual los antígenos se unen a inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B, lo que resulta ser estimulante para la proliferación celular, siendo entonces que a mayor grado de afinidad mayor será la proliferación celular. La presencia de este antígeno estimulante significa un favorecimiento continuo y selectivo para que las células B se activen y secreten inmunoglobulinas en su superficie, las cuales son de alta afinidad por este antígeno. En general este proceso mediado por antígenos puede ocurrir sólo en linfocitos B que han sido previamente estimulados por linfocitos T, conocido como linfocito T colaborador<sup>17</sup>.

Las citocinas producidas por las células T estimulan la proliferación de células B, activando también la producción de anticuerpos IgG e IgM, y promueven un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado, por lo que lo une fuertemente al antígeno dirigido. Entonces los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad; esta clase de autoanticuerpos están íntimamente ligados al daño tisular en lupus<sup>17</sup>.

Las células B autoantigénicas y los linfocitos T que interactúan para producir autoanticuerpos dañinos están ausentes en las personas sanas. Varios mecanismos pueden explicar la ausencia de estas células. Estos mecanismos incluyen remoción de linfocitos B autorreactivos, inactivación de células que permanecen en el cuerpo pero son anérgicas o un cambio en las cadenas ligeras de los anticuerpos expresados por un linfocito B autorreactivo, de tal manera que el anticuerpo pierde la capacidad de unirse al autoantígeno. La expresión de ciertos genes que codifican las cadenas

ligeras de las células B de pacientes con lupus, de hecho difieren de los de personas sanas; esta diferencia puede deberse a edición aberrante del receptor<sup>17</sup>.

La histona constituye la proteína de los nucleosomas, alrededor de ésta, se enrollan las hélices de DNA. Se ha demostrado que los péptidos derivados de histona H2B 10-33, H4 16-39, H4 71-94, H3 91-195, H2A 34-48 y H4 49-63, estimulan los linfocitos T de pacientes con lupus (no así en personas sanas) para producir citosinas, asimismo se sugiere que las células T colaboradoras específicas para estos péptidos, estimularían a las células B a responder también a los epítomos antigénicos derivados de nucleosomas. Entonces la interacción entre linfocitos B y T puede iniciar la interacción de autoanticuerpos patogénicos de alta afinidad. Los nucleosomas llevan epítomos de células T y B, y anticuerpos antinucleosoma están presentes y juegan un papel importante en la patogénesis del lupus<sup>17</sup>.

Las células T supresoras en humanos suprimen la activación de linfocitos T colaboradores y células B. Algunas investigaciones han reportado una reducción en la función de éstas.

## Apoptosis

### Muerte celular

Las células mueren por necrosis o apoptosis. Esto depende del desencadenante inicial; las células que mueren normalmente son fagocitadas por macrófagos especializados o menos frecuentemente por CD inmaduras, o bien por neutrófilos. Si las células apoptóticas no son eliminadas adecuadamente, llegan a un estado de necrosis secundaria, frente a lo cual pueden aparecer nuevas reacciones autoinmunes en relación a los componentes celulares recientemente lisados<sup>29,30</sup>. De esta manera, la alteración en la eliminación de células apoptóticas puede jugar un rol importante en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, el LES<sup>29,30</sup>.

### Muerte por necrosis

La muerte celular ocurre en las células que no han alcanzado su tiempo de vida completo y que por medio de un estímulo externo son forzadas a interrumpir sus funciones vitales y alterar su integridad física, liberando al ambiente extracelular sus componentes intracelulares. En general, esto es causado por un patógeno o por estrés oxidativo. Los fluidos intracelulares así como las proteínas y organelos que se liberan al exterior pueden gatillar respuestas inflamatorias, las que a su vez pueden dañar los tejidos<sup>31</sup>.

### Muerte por apoptosis

Cuando una célula activa su programa de apoptosis, apagan sus redes internas y activando una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la desorganización autolítica programada, las proteínas, las enzimas y el DNA son clivados internamente. Se mantiene la integridad de las membranas, previniendo que se liberen los componentes intracelulares que podrían dañar los tejidos en forma directa o inducir una respuesta inmune o inflamatoria. Además de lo anterior, las células apoptóticas sufren cambios tempranamente a nivel de sus membranas para asegurar que sean reconocidas de

inmediato, y fagocitadas antes que se inicien la necrosis secundaria y la lisis<sup>31</sup>.

## Señales apoptóticas y señales de necrosis

Las células apoptóticas envían señales al medio extracelular. Hay señales que favorecen la fagocitosis. Los receptores de estas señales son redundantes y se encuentran ordenados de forma jerárquica. Algunos reconocen fases específicas de la apoptosis y otros son sistemas de reserva o seguridad. Además hay vías de reconocimiento que son específicas de apoptosis, necrosis, debris celular y otras no<sup>32,33</sup>.

La macropinocitosis de las células apoptóticas por parte de los macrófagos, inicia la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), que tiene un rol supresor del proceso inflamatorio<sup>34</sup>.

Cuando los monocitos o las células dendríticas maduras encuentran células apoptóticas, son estimuladas vía CD36 a producir interleucina 10 (IL-10), también de carácter inflamatorio. Además de producir citoquinas antiinflamatorias, se suprime la producción de citoquinas inflamatorias, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-1, IL-12<sup>35</sup>.

En cuanto a la membrana celular, en condiciones normales los fosfolípidos se encuentran distribuidos en forma asimétrica entre ambas capas de la membrana; por la cara externa hay esfingomielina y fosfatidilcolina; en cambio, la cara intermedia tiene fosfatidilserina (FS) y fosfatidiletanolamina. La manutención de esta asimetría depende del ATP. Cuando falta el ATP, como en la necrosis, éstos se intercambian de una cara a la otra de la membrana, lo que se denomina *flip-flop*<sup>36</sup>. El *flip-flop* también es inducido por la apoptosis. La FS es reconocida por los macrófagos, llevando a su rápida remoción a través de fagocitosis. Este proceso es reconocido por el receptor de FS, R-FS, de gran importancia en las fases tempranas de la apoptosis<sup>37,38</sup>.

## Apoptosis y LES

Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los autoantígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anticromatina y antifosfolípidos<sup>37,38</sup>. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones postraduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia<sup>39,40</sup>.

Al administrar células apoptóticas en abundancia, se ha observado que pueden producir cantidades moderadas de anticuerpos contra antígenos de fosfolípidos nucleares, así como hipergamaglobulinemia y depósitos glomerulares<sup>41</sup>.

Hay evidencia *in vitro* como *in vivo*, acerca del rol tolerogénico de la FS en células B en desarrollo en la médula ósea<sup>44</sup>.

## Efectos inmunológicos de las células apoptóticas

Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que,

dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas<sup>45,46</sup>.

## Tolerancia

En condiciones homeostáticas, las células apoptóticas son fagocitadas por CPA y llevadas a los linfocitos locales<sup>47</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que tras la ingestión de células apoptóticas, los macrófagos las fragmentan en pequeños pedazos. Además se ha observado que disminuyendo la producción de TNF-beta y aumentando la de TGF-alfa<sup>47</sup>.

Se ha reportado que la unión de los cuerpos apoptóticos a *mannose binding lectin* y C1q, sería crucial para su fagocitosis por parte de las CD inmaduras, lo que lleva a la producción de IL-10, IL-6 y TNF-a, pero no IL-12, lo que resulta en una eliminación no inflamatoria de los restos apoptóticos. También se ha planteado que puedan participar en la facilitación de la fagocitosis los anticuerpos antiendotelio<sup>48</sup>.

Hay algunos patrones de reconocimiento moleculares que ayudarían a la diferenciación del material apoptótico del necrótico. Entre ellos encontramos los factores quimiotácticos de fagocitos y otros reguladores que se liberan desde las células en proceso de muerte; por ejemplo, HMGB1 es una proteína que diferencia las células apoptóticas de las necróticas. Se ha demostrado que HMGB1 se libera desde las células en necrosis primaria y además, ésta se encuentra congelada en la cromatina de las células apoptóticas y que permanece inmóvil en condiciones de necrosis secundaria<sup>48</sup>.

Otra molécula es el adenosín trifosfato (ATP), el cual actúa como regulador de la respuesta inmune e inflamatoria. Activa purino receptores P2 que afectan las funciones de las células B, T, macrófagos y eosinófilos. Hay 2 familias de receptores P2: P2X y P2Y; los primeros son canales de membrana y los segundos son receptores acoplados a proteína G, ambos se expresan en las CD. El ATP se libera durante la excitación regulada, la lisis traumática de células, o bien, escape pasivo desde células dañadas, cuando hay daño de la membrana celular o muerte celular muy rápida<sup>45</sup>.

La estimulación crónica con ATP extracelular afecta la maduración y presentación antigénica de las CD, se bloquea la producción de lipopolisacáridos (LPS) y la producción de IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e IL-12, dependiente de CD40L (ligando de CD 40). Sin embargo, no se afecta la producción del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) ni de IL-10. Además se aumenta la expresión de CD83, CD86 y CD85, pero no de las moléculas del CMH. Por lo anterior, habría una habilidad alterada para iniciar una respuesta del tipo TH1, por esto se podría favorecer la respuesta TH2, previniendo la liberación de citocinas proinflamatorias, y la persistencia de IL-10 podría favorecer la aparición de células T reguladoras<sup>45</sup>.

El ácido úrico actúa como una señal de estrés intracelular. Se ha demostrado la presencia de cristales de ácido úrico en el citoplasma de CD activadas. Este es un subproducto normal de la degradación del ácido nucleico y sus cristales aparecen en relación al exceso, como en los procesos de daño celular, necrosis o cuando las células apoptóticas no son fagocitadas inmediatamente. Ya que este se libera con

frecuencia, es importante que las células del sistema inmunológico no lo reconozcan como señal de peligro<sup>31</sup>.

La fosfolipasa secretora A2IIa (sPLA2IIA) se une a FS, que sólo se encuentra en las membranas celulares externas si ha ocurrido *flip-flop*, generando lisofosfolípidos, que quedan en la membrana externa<sup>48</sup>. De esta forma se generan sitios de unión para pentraxinas como la proteína C reactiva (PCR), lo que a su vez induce la activación de complemento por la vía clásica, atrayendo neutrófilos que opsonizan con fragmentos del complemento, aumentando la fagocitosis de estas células<sup>48</sup>.

La PCR también actúa como opsonina interactuando con el receptor Fc. Dados los pasos descritos, se cree que PCR participa en la opsonización de células apoptóticas tardías<sup>48</sup>. La PCR se une también a las membranas y a los núcleos de células necróticas, así como a histonas y ribonucleoproteínas pequeñas. Existen porciones de éstas que unen PCR en forma calcio dependiente. Esta unión a moléculas nucleares ocurre en procesos inflamatorios, pero no en células apoptóticas<sup>49</sup>.

La pentraxina de cadena larga PTX3 se une a células apoptóticas e inhibe su fagocitosis por parte de las CD PTX3, es liberada por las células endoteliales y fagocitos mononucleares durante los procesos inflamatorios, promoviendo la maduración de CD. Se une principalmente a las células necróticas; en presencia de PTX3, las CD fallan en internalizar las células que están muriendo. Aparentemente PTX3 secuestra los remanentes células en las CPA previniendo de posibles reacciones autoinmunes del tejido inflamado<sup>49</sup>.

## Inmunogenicidad

En otros modelos se ha demostrado como las células apoptóticas pueden generar autorreactividad. Experimentalmente demostraron que las células T autoreactivas pueden reconocer autoantígenos modificados a través de la acción de las caspasas y presentadas por CD. La inducción *in vivo* de una reacción mixta de linfocitos, inducida por autianígenos provenientes de células apoptóticas, modificados por acción de caspasas puede representar un mecanismo para mantener la tolerancia inmunológica periférica. Lo anterior sugiere que los antígenos responsables de la autoreactividad de las células T. Por otra parte, se han detectado cambios estructurales en los autoantígenos durante la apoptosis que podrían ser relevantes a la hora de iniciar una respuesta inmune frente a las células apoptóticas<sup>50</sup>.

Aún cuando en términos generales la interacción entre las células apoptóticas y las CPA pareciera resultar la mayoría de las veces en tolerancia, existe cierta evidencia que sugiere que los interferones tipo 1 actuarían como señales que cambian el curso de la interacción hasta la inmunización<sup>51</sup>.

Existen teorías acerca de que existirían circunstancias en las cuales el *debris* en LES podría ser exageradamente inmunogénico<sup>52,53</sup>.

La opsonización de células apoptóticas por parte de anticuerpos antinucleares preformados como los que existen en el LES, promueve la ingestión de cuerpos apoptóticos a través de receptores Fc y del complemento y estimularían mayor autoinmunización. Este mecanismo podría perpetuar la respuesta de autoanticuerpos, estimulando a las CPA a producir citocinas proinflamatorias<sup>54</sup>.

También se ha estudiado el rol de la expresión de lípidos de membrana oxidados que podrían actuar como autoantígenos en las membranas de los cuerpos apoptóticos. Estos lípidos podrían contener epítomos antigénicos, y se ha postulado que los anticuerpos naturales frente a éstos, podrían tener un rol protector frente a la aterosclerosis. Se ha documentado la producción de IgG frente a estos antígenos. Además estos pueden tener un rol adicional, ya que se ha observado que inducen la adición de los monocitos a las células endoteliales<sup>54</sup>.

## Defectos de la apoptosis en LES

El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes<sup>55</sup>.

El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las CD, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias<sup>55</sup>.

En LES se han encontrado neutrófilos que tienen una respuesta aumentada de apoptosis frente a TNF-alfa. Por otra parte, las células T mostraron una capacidad disminuida para iniciar la apoptosis inducida. Tiene potenciales transmembrana disminuidos en las mitocondrias, que llevan a la depleción de ATP, muerte celular y acumulación de tejido necrótico<sup>55</sup>.

## Defectos del aclaramiento de las células apoptóticas en LES

En las personas comunes así como en los pacientes con LES, la renovación constante de las células representa un desafío para el sistema monocito- macrófago, que debe eliminar las células apoptóticas sin provocar inflamación. Los macrófagos cuentan con receptores para reconocer las células apoptóticas. Las CD también unen e ingieren células apoptóticas. La mayoría de los receptores de los macrófagos unen FS, que es expuesta en fases tempranas de la apoptosis, a través de flipasas que las invierten en las membranas para que queden expuestas<sup>56</sup>.

En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. *In vitro*, la capacidad de sus macrófagos para fagocitar y aclarar las células apoptóticas está disminuida. Existe una alteración del sistema fagocítico mononuclear. Tanto la adhesión como la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos están alteradas en los macrófagos de los pacientes con LES<sup>57</sup>.

En los linfonodos de personas con LES, se ha observado *debris* apoptótico no fagocitado en presencia de macrófagos<sup>57</sup>.

*In vivo*, C1q se une a células apoptóticas tardías, y el suero humano depletado de C1q no permite que los cuerpos apoptóticos sean procesados por los macrófagos en forma eficiente. La interacción de C1q con los cuerpos apoptóticos lleva a la unión de pentraxina 3 y la activación del complemento. En pacientes con déficit homocigótico de C1q se desarrolla en LES en un 86%<sup>58</sup>.

Existe evidencia que sugiere que la caspasa 3 tendría un rol en la generación de alteraciones de las membranas de

células apoptóticas al clivar la fosfolipasa A2, aumentando su actividad durante la apoptosis<sup>59</sup>.

En condiciones homeostáticas, cuando una CPA encuentra a un cuerpo apoptótico cubierto por complemento, se produce una inhibición de los marcadores de maduración, salvo por la expresión de CCR7 que le permite migrar al linfonodo. Pero en presencia de señales de peligro, células proinflamatorias, tejido necrótico, gran cantidad de citocinas o incluso la ausencia de citocinas antiinflamatorias, la ingestión de células apoptóticas puede iniciar una respuesta inmune<sup>59,60</sup>.

## Citocinas y lupus

El rol del TNF-alfa en lupus es controvertido, esta citocina puede ser protectora en ellos. En algunas pacientes con artritis reumatoide que han sido tratadas con anticuerpos anti-TNF alfa desarrollaron anticuerpos anti-DNA de doble cadena y algunos desarrollaron lupus. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. En contraste, el nivel de RNA mensajero del TNF-alfa es alto en biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica; en un estudio se le administraron anticuerpos anti-TNF alfa (infliximab) a 6 pacientes con lupus, obteniendo resolución de la artritis en 3 de ellos y reducción de la proteinuria del 60% en 4 de ellos<sup>61</sup>.

Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad. Esta interleucina tiene numerosos efectos biológicos como estimulación de colonias policlonales de linfocitos B, bloqueando a la IL-10 se puede reducir la producción de anticuerpos patógenos<sup>61</sup>.

Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos<sup>61</sup>.

## Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mason LJ, Isenberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, (editors). Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford, England: Oxford University Press; 2005. p. 809-829.
2. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:953-962.
3. Rubin R. Drug induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, (editors). *Dubois lupus erythematosus*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 885-916.

4. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-939.
5. Sullivan KE. Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:229-256.
6. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, et al. Delineating the genetic basis of Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity*. 2001;15:397-408.
7. Walport MJ. Complement and Systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Res*. 2002;4:Suppl 3:S279-S293.
8. Walport MJ, Back CM, Batchelor JR. The immunogenetics of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:3-21.
9. Wakeland EK, Lui Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001;15:397-408.
10. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1967;126:607-624.
11. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med*. 1998;338:1359-1368.
12. Isenberg D, Smeenk R. Clinical laboratory assays for measuring anti-dsDNA antibodies. Where are we now? *Lupus*. 2002;11:797-800.
13. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, et al. Multiple autoantibodies from the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1495-1504.
14. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33:140-154.
15. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, et al. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2004;50:173-182.
16. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human Lupus Autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:198-549.
17. Berden JH, Licht R, Van Bruggen MC, et al. Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:299-306.
18. Kramers C, Hylkema MN, Van Bruggen MC, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest*. 1994;94:568-577.
19. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures of nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney Int*. 2007;71:664-672.
20. Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L, et al. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells. *Am J Pathol*. 2006;168:1779-1792.
21. Amourq Z, Koutouzov S, Chabre H, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:76-84.
22. Grootsholten C, van Bruggen MC, van der Pijl JW, et al. Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1355-1362.
23. Michaud JL, Lemieux LI, Dubè M, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-binding antibodies in relation to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R162.
24. Becker-Merok A, Kalaaji M, Haugbro K, et al. Alpha-actinin-binding antibodies in relation to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R162.
25. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, et al. Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum*. 2004;50:866-870.
26. Avrameas S. Natural autoantibodies: from Horror autotoxicus to gnothi seauton. *Immunol today*. 1991;12:154-159.
27. Okamura M, Kanayama Y, Amatsu K, et al. Significance of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to double stranded and single stranded DNA in patients with lupus nephritis: correlation with severity of renal histology. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:14-20.
28. Valencia X, Yarboro C, Illei G, et al. Deficient CD4+CD25(high) T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;178:2579-2588.
29. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tangible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:191-201.
30. Savill J, Haslett C. Granulocyte clearance by apoptosis in the resolution of inflammation. *Semin Cell Biol*. 1995;6:385-393.
31. Ren Y, Stuart L, Lindberg FP, et al. Nonphagocytic clearance of late apoptotic neutrophils by macrophages: efficient phagocytosis independent of beta integrins. *J Immunol*. 2001;166:4743-4750.
32. Sheriff A, Gaipal U, Voll R, et al. Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004;30:505-527.
33. Savill J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Br med Bull*. 1997;53:491-508.
34. Hirt UA, Leist M. Rapid, noninflammatory and PS-dependent phagocytic clearance of necrotic cells. *Cell Death Differ*. 2003;10:1156-1164.
35. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest*. 2002;109:41-50.
36. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997;39:350-351.
37. Bratton DL, Fadok VA, Richter DA, et al. Polyamine regulation of plasma membrane phospholipid flip-flop during apoptosis. *J Biol Chem*. 1999;274:2813-2820.
38. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, et al. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*. 2000;405:85-90.
39. Hoffmann PR, deCathelineau AM, Odgen CA, et al. Phosphatidylserine induces PS receptor mediated macropinocytosis and promotes clearance of apoptotic cells. *J Cell Biol*. 2001;155:649-659.
40. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994;179:1317-1330.
41. McArthur C, Wang Y, Veno P, et al. Intracellular trafficking and surface expression of SS-A (Ro), SS-B (La), poly(ADP-ribose) polymerase and alpha-fodrin autoantigens during apoptosis in human salivary gland cells induced by tumor necrosis factor-alpha. *Arch Oral Biol*. 2002;47:443-448.
42. Hof D, Raats JM, Pruijn GJ. Apoptotic modifications affect the autoreactivity of the U1 snRNP autoantigen. *Autoimmun Rev*. 2005;4:380-388.
43. Andrade F, Casciola-Rosen LA, Rosen A. Generation of novel covalent RNA-protein complexes in cells by ultraviolet B irradiation: implications for autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1160-1170.
44. Mevorach D. The immune response to apoptotic cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;887:191-198.
45. Li H, Jiang YF, Cao H, et al. Regulation of anti-phosphatidylserine antibodies. *Immunity*. 2003;18:185-192.
46. Cocca BA, Seal SN, D'Agnillo P, et al. Structural basis for autoantibody recognition of phosphatidylserine-beta 2 glycoprotein I and apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:13826-13831.



47. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horro autotixicus: the importance of dentritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Ntl Acad Sci USA*. 2002;99:351-358.
48. Savill J, Dransfield I, Gregory C, et al. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:965-975.
49. Fadok VA, Bratton DL, Henson PM. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J Clin Invest*. 2001;180:957-962.
50. Williams JM, Colman R, Brookes CJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies from lupus patient bind to apoptotic endothelial cells promoting macrophage phagocytosis but do not induce apoptosis. *Rheumatology (oxford)*. 2005;44:879-884.
51. Mtyszak MK, Citterio S, Rescingo M, et al. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation. *Eur J Immunol*. 2000;30:1233-1242.
52. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, et al. Arole for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol today*. 1997;18:111-115.
53. Rovere P, Peri G, Fazzini F, et al. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood*. 2000;96:4300-4306.
54. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, et al. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantign status: implications for iniciation of autoimmunity. *J Exp Med*. 1999;190:815-826.
55. Shaw PX, Horkko S, Tsimikas S, et al. Human derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions in vivo. *Arteriosclerose Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1333-1339.
56. Perl A, Gargely P Jr, Banki K. mitochondrial Dysfunction in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2004;23:293-313.
57. Lauber K, Blumenthal SG, Waibel M, et al. Clearance of apoptotic cells: getting rid of corpses. *Mol Cell*. 2004;14:277-287.
58. Tas SW, Quartier P, Botto M, et al. Macrphages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:216-221.
59. Botto M, Dell'agnola C, Bygrave AE, et al. Homocytogotus C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*. 1998;19:56-59.
60. Voll RE, Hermann M, Roth EA, et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997;390:350-351.
61. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestión of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflamation. *J Clin Invest*. 2002;109:41-50.