

EDITORIAL

Impacto de las infecciones virales en la autoinmunidad.

Los trastornos autoinmunes tienen su origen en una respuesta inmunitaria aberrante, y dentro de los factores que contribuyen a esta respuesta anómala, se encuentran la genética, la edad y el medio ambiente. Los virus han sido implicados como los principales patógenos infecciosos ambientales, desencadenantes de la autoinmunidad ¹.

Entre los principales virus implicados como disparadores de fenómenos autoinmunes, se encuentran: Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), herpes virus-6, parvovirus B19, virus linfotrópico humano tipo 1, virus de hepatitis, rubéola, rotavirus, Coxsackie B, y más recientemente se han asociado también los virus de dengue, chikungunya, zika y SARS-CoV2 ²⁻⁴. No hay duda de que demostrar y explicar la etiopatogenia de esta asociación es extremadamente complejo; al parecer, todo podría depender de la naturaleza del virus, de la predisposición genética y del estado inmunitario del hospedero.

Los virus pueden desencadenar enfermedades autoinmunes al confluir con otros elementos como polimorfismos genéticos, factores ambientales, infecciones, estado hormonal, microbiota, sustancias químicas, drogas e incluso vacunas. De forma opuesta, podrían tener un efecto protector en el huésped, como sucede con el CMV, capaz de inducir la activación de células NK y linfocitos T específicos, que destruyen células autorreactivas específicas de GlialCAM, mediadoras de la patogénesis de la esclerosis múltiple, y que son inducidas por la infección del VEB ⁵.

Entre los mecanismos inmunopatológicos, el mimetismo molecular es el principal mecanismo de autoinmunidad mediada por

los virus. Este es causado por la pérdida de la tolerancia periférica y la reacción cruzada entre péptidos extraños y propios con la activación de células T y B autorreactivas; aunque estas células también podrían provocar tolerancia ⁶. En un ambiente proinflamatorio, que favorece segundas señales co-estimuladoras, los linfocitos T y B autorreactivos se pueden activar en ausencia del antígeno, por medio de ligandos de co-señalización e interacción con células vecinas. La acción de estos linfocitos provoca más daño tisular, liberando antígenos patógenos y neoantígenos, que en las cercanías del foco inflamatorio, son expuestos por las células presentadoras de antígenos y activan linfocitos autorreactivos (*activación del espectador*), promoviendo la liberación de más neoantígenos, que son reconocidos, exacerbándose el daño (*propagación del epítope*)^{1,7}. Si los autoantígenos que se liberan estaban “secuestrados” (proteínas intraoculares, espermatozoides, entre otros), se puede generar un reconocimiento antigénico pues no se había desarrollado tolerancia previamente. Tanto las infecciones virales agudas, como las crónicas y los superantígenos, están asociados a autoinmunidad. Hay que recordar que todos estos mecanismos descritos, se presentan en procesos infecciosos y que no pueden causar autoinmunidad por sí solos, debe existir una predisposición.

Bajo este enfoque, las infecciones virales, principalmente las crónicas, resaltan también como factores predisponentes en la inmunopatogenia de la autoinmunidad, formando parte de un enorme conglomerado de agentes ambientales que pueden

afectar en diferentes momentos y maneras, la homeostasia del individuo ⁸, y aunque se describan principalmente como desencadenantes de la enfermedad, los virus podrían representar solo la parte más visible de la tautología autoinmune y del mosaico de la autoinmunidad.

Aunque los trastornos autoinmunes son comparativamente raros, su incidencia y prevalencia en todo el mundo está aumentando, y tienen importantes implicaciones adversas en la morbimortalidad de la población. Su expresión clínica es diversa, y son muchas las enfermedades asociadas a autoinmunidad, entre las que resaltan: la diabetes Tipo 1, la artritis reumatoidea y las artritis seronegativas, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, el síndrome de Sjögren, la uveítis, la tiroiditis, la enfermedad de Crohn, la colangitis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, las miocardiopatías, la anemia hemolítica autoinmune, las púrpuras de origen inmunitario y la esclerosis múltiple, entre otras. Son muchos los reportes en la literatura, posteriores a COVID-19, sobre casos de enfermedades autoinmunes de nueva aparición, en pacientes sin antecedentes de autoinmunidad ⁹.

Este escenario complejo, se refleja también en el diagnóstico de laboratorio, pues son necesarias varias pruebas para validar esta asociación; por una parte, los polimorfismos genéticos que determinan la mayor susceptibilidad a una enfermedad, por otra parte, la confirmación del posible agente disparador y finalmente, la certificación de la enfermedad autoinmune. Una prueba diagnóstica puede carecer de especificidad y sensibilidad, aunque ayude a estimar la gravedad de la enfermedad y a evaluar su pronóstico y actividad. Tal es el caso de la detección de autoanticuerpos en individuos sin un diagnóstico concluyente de enfermedad autoinmune. Por otro lado, se han hecho esfuerzos en tratar de identificar factores de riesgo clave y posibles biomarcadores, que

permitan hacer un diagnóstico enfocado en la susceptibilidad de los individuos, tomando en cuenta la exposición al medio ambiente y basándose en estudios epidemiológicos y clínicos, que utilizan pruebas toxicológicas, microbiológicas, bioquímicas e inmunológicas. Al respecto, existen evidencias significativas que vinculan una enfermedad autoinmune particular, con agentes ambientales específicos ⁸, aunque se cree que este enfoque sería más útil en enfermedades autoinmunes con etapas subclínicas largas y estados frecuentes de remisión-recaída.

El período de tiempo entre una infección viral y el inicio de la autoinmunidad es variable; la aparición de un cuadro infeccioso, eventualmente crítico, puede ser extremadamente difícil de detectar. Una vez que se establece la enfermedad autoinmune, difícilmente se regresa al estado de equilibrio anterior, y es necesario en la mayoría de casos, algún tipo de tratamiento permanente. Han sido muchos los tratamientos propuestos para controlar esta respuesta inapropiada del sistema inmunitario, la mayoría de ellos con efectos adversos importantes; sin embargo, la inmunoterapia ha abierto nuevos caminos. Es necesario promover más investigación básica sobre los mecanismos moleculares de las enfermedades autoinmunes, para que avances como la vacuna inversa y las nanopartículas, sean plenamente efectivos. De igual manera, es imperioso un abordaje multidisciplinario, desde el conocimiento de la predisposición genética, el mayor control de disparadores ambientales (entre ellos los virus), hasta la mayor equidad en cuanto al acceso de las nuevas terapias biológicas para el tratamiento, que contribuya a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Yraima Larreal

ORCID 0000-0003-0862-9842

Renata Vargas

ORCID 0009-0007-0598-6971

REFERENCIAS

1. **Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K.** The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses* 2023;15(3):782. <https://doi.org/10.3390/v15030782>.
2. **Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodríguez Y, Ramírez-Santana C, Anaya JM.** Zika virus and autoimmunity. One-step forward. *Autoimmun Rev* 2017; 16(12):1237-1245. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.008>.
3. **Tanay A.** Chikungunya virus and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(4):389-393. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000396>.
4. **Shih HI, Chi CY, Tsai PF, Wang YP, Chien YW.** Re-examination of the risk of autoimmune diseases after dengue virus infection: A population-based cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2023; 17(3): e0011127. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011127>.
5. **Vietzen H, Berger SM, Kühner LM, Furlano PL, Bsteh G, Berger T, Rommer P, Puchhammer-Stöckl E.** Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell* 2023; 186(26):5705-5718. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.015>.
6. **Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Ansari AA, Gershwin ME, Anaya JM.** Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun* 2018; 95:100-123. <https://doi.org/10.1016/j.jcaut.2018.10.012>.
7. **Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Chang C, Gershwin ME, Anaya JM.** Bystander activation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2019; 103:102301. <https://doi.org/10.1016/j.jcaut.2019.06.012>.
8. **Gonzalez-Quintial R, Mayeux JM, Kono DH, Theofilopoulos AN, Pollard KM, Baccala R.** Silica exposure and chronic virus infection synergistically promote lupus-like systemic autoimmunity in mice with low genetic predisposition. *Clin Immunol* 2019; 205:75-82. <https://doi.org/10.1016%2Fj.clim.2019.06.003>.
9. **Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, Hanauer DA, James JA, Kanthi Y, Ladd V, Mehta P, Ring AM, Sanz I, Selmi C, Tracy RP, Utz PJ, Wagner CA, Wang JY, McCune WJ.** The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest* 2021; 131(24):e154886. <https://doi.org/10.1172/jci154886>.

Impact of viral infections on autoimmunity

Autoimmune disorders arise from an abnormal immune response influenced by genetic factors, age, and the environment. Many viruses, such as the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, herpes virus-6, and more recently, the SARS-CoV-2 virus, have been identified as environmental triggers of autoimmunity. The complex association between viruses and autoimmunity depends on the nature of the virus, genetic predisposition, and the host's immune status. Additionally, viruses can trigger autoimmune diseases by interacting with factors such as genetic polymorphisms, infections, hormonal status, microbiota, chemicals, drugs, and even vaccines. Molecular mimicry is the primary mechanism of virus-mediated autoimmunity caused by the loss of peripheral tolerance and cross-reactivity between foreign and self-peptides. Therefore, viral infections, especially chronic ones, stand out as a predisposing factor in the immunopathogenesis of autoimmunity. The incidence and prevalence of autoimmune disorders are increasing globally, with significant implications for population morbidity and mortality, including cases of autoimmune diseases following COVID-19 in patients without a history of autoimmunity. Laboratory diagnosis of autoimmune diseases requires several tests to validate the association, including confirmation of the potential triggering agent and certification of the autoimmune disease. The period between viral infection and the onset of autoimmunity is variable, and once established, autoimmune diseases generally require some form of permanent treatment. The complex relationship between viruses and autoimmunity underlines the need for further research to understand the molecular mechanisms of autoimmune diseases and to develop more effective therapeutic approaches.