

ESTRUCTURACION DE LA SECUENCIA DE HALLAZGOS DESCRITOS EN LA INMUNOPATOGENIA DE LA AFTOSIS ORAL RECIDIVANTE

A. Rodríguez-Archilla *
M. Urquía **
A. Ceballos ***

Rodríguez-Archilla, A.; Urquía, M.; Ceballos, A.: Estructura de la secuencia de hallazgos descritos en la inmunopatogenia de la aftosis oral recidivante. *Avances en Odontostomatología*. 1994, 10: 471-480.

RESUMEN

Pese a las numerosas teorías emitidas sobre el origen de las aftas, hoy día es generalmente admitida la implicación del Sistema Inmune en la patogenia de este cuadro. De esta forma, se han descrito procesos de naturaleza autoinmune dirigidos contra antígenos de superficie de células epiteliales, así como reacciones de hipersensibilidad. Este trabajo pretende encadenar secuencialmente los hallazgos obtenidos por diferentes autores con el fin de dar al lector una idea de conjunto de los sucesos que acontecen en este tipo de patología. En él se estudiará:

- 1º) La presentación antigénica y los factores implicados en el aumento de la antigenicidad en ciertos grupos celulares que se hacen detectables para el Sistema Inmune.
- 2º) La genética de la transmisión y de la susceptibilidad a padecer aftas.
- 3º) los mecanismos inmunológicos involucrados en la misma.

Palabras Clave: Aftosis oral recidivante, mecanismos inmunológicos.

SUMMARY

Although there are several theories about the origin of aphthae, at present the majority of researchers admit the participation of Immune System in the pathogenesis of this entity. In this way, various phenomena of autoimmune nature against antigens of epithelial cells and hypersensitivity reactions were related with this disease. The present study try to show a sequence of immunological findings obtained by different authors with the purpose to give to the reader as a whole idea of the events that occur in the recurrent aphthous stomatitis. In this work, we'll study:

- 1º) The antigen presentation and the factors implicated in the increase of the antigenicity of certain cellular groups which are detected by the Immune System.
- 2º) The genetic of the transmission and the susceptibility to suffer aphthae.
- 3º) The immunologic mechanisms involved in them.

Key Words: Immunologic mechanisms, recurrent aphthous stomatitis.

Aceptado para publicación: Septiembre 1993.

* Profesor Asociado de Medicina Bucal.

** Profesor Titular de Medicina Bucal.

*** Catedrático de Medicina Bucal.

Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

INTRODUCCION

En condiciones normales, los procesos inmunológicos suponen un restablecimiento de la normalidad, del equilibrio existente en el organismo, cuando el sistema inmune bloquea y elimina el agente extraño, pero, en algunas ocasiones, estos procesos inmunológicos lejos de producir un beneficio para el organismo, traen consigo un efecto nocivo, apareciendo un daño tisular.

El Sistema Inmune dispone de mecanismos para distinguir lo propio y lo no-propio, evitando así la respuesta frente a los componentes propios, en una palabra, evitando la autorreactividad. Pero, en algunas situaciones, estos mecanismos pueden fallar, apareciendo una respuesta frente a los componentes propios generándose autoanticuerpos y células T autorreactivas.

La autoinmunidad consiste básicamente en la reacción del Sistema Inmune frente a componentes propios del organismo que por diversas razones el sistema inmune los reconoce como extraños. Esta situación desemboca en una auto-agresión por parte del huésped. La autoinmunidad aparece cuando se pierde el estado de tolerancia inmunológica, esto es, cuando se pierde la capacidad de no responder frente a nuestros propios antígenos (Ag) en los tejidos.

La tolerancia es un fenómeno de gran especificidad. Esta incapacidad selectiva que se desarrolla y evita que haya una respuesta fren-

te a nuestros propios componentes implica un proceso de reconocimiento y aprendizaje de esas sustancias propias.

Normalmente, la tolerancia inmunológica se desarrolla durante la fase embrionaria y los primeros momentos de vida durante la conformación del Sistema Inmune. cuando éste entra en contacto con un Ag aprende a considerarlo como propio. Así, una vez reconocido como propio, cuando posteriormente el individuo adulto vuelva a tener contacto con dicho Ag no desencadenará repuesta frente a él ya que lo reconocerá como propio. A la comprensión de este fenómeno contribuyeron enormemente los trabajos de OWEN (1945) (1).

BURNET y MEDAWAR (1960) (2) estudiaron con mayor profundidad el fenómeno de la tolerancia y propusieron que cuando un Ag entraba en contacto con el sistema inmune, aún inmaduro, los diversos clones que poseían receptores específicos para esta Ag, sufrían un proceso de "eliminación selectiva".

Experimentalmente, la tolerancia inmunológica también puede inducirse en el adulto por diversos métodos: dosis muy bajas de Ag continuadas, metabolización del Ag, uso de agentes inmunosupresores, etc.

En el caso de la aftosis oral recidivante (AOR), la tolerancia de los linfocitos B para los antígenos epiteliales propios (auto-Ag), produce una inactivación, una paralización de esa célula, originando una eliminación o inactivación irreversible denominada "eliminación o anergia clonal" (3).

En el caso de los Antígenos Timo-dependientes, la falta de respuesta es debida a que las células T necesarias para poder inducir dicha repuesta son tolerantes. La tolerancia de las células T para los autoantígenos presentes en las

células del tejido donde asentará la lesión aftosa se debe a la eliminación de los clones de linfocitos T con receptores específicos para estos autoantígenos. Este proceso tiene lugar en el timo donde algunos de sus timocitos en su proceso de diferenciación y maduración interaccionan con un complejo formado por el autoantígeno y una molécula del complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II, siendo seleccionadas sus clones y por tanto no apareciendo en la circulación periférica. En este caso, aunque existieran células B autorreactivas no podrían producir autoanticuerpos ya que hay una ausencia de células T colaboradores imprescindibles para poder reconocer al Ag-T-dependiente (4).

En la actualidad, se sabe que células B programadas para reaccionar con autoantígenos existentes en células de la lesión aftosa (células B autorreactivas) no siempre son eliminadas de repertorio inmunológico durante la vida embrionaria. También se sabe que hay células T autorreactivas que han escapado a la delección en el timo embrionario. ADA y cols. (5) proponen que únicamente las células T que reconocen complejos con alta avidéz auto-Ag/MHC con alta avidéz son objeto de selección negativa en el timo.

Por el contrario, las células T que reconocen este complejo de baja avidéz se incorporan a la circulación periférica y emigran hacia los tejidos periféricos. Estas células T autorreactivas son capaces de iniciar la respuesta autoinmune cuando el Ag autólogo es presentado en unión a productos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II).

En consecuencia, conservamos linfocitos que poseen receptores con capacidad de unión a Ag propios, fundamentalmente aquellos con receptores de baja afinidad. El sistema inmune también

debe protegerse de una posible respuesta de éstos, que podría originar una respuesta dañina para el organismo y la necrosis celular que da origen a la lesión aftosa (6).

Por lo tanto, debe producirse tolerancia para Ag propios, mediante otros métodos que no eliminen a los clones implicados. Esto se logra mediante los mecanismos de regulación de respuesta. Dichos mecanismos, en realidad, no consiguen una eliminación cualitativa de la respuesta, sino cuantitativa. estos clones autorreactivos, siguen siendo capaces de producir auto-Ac, pero de una forma controlada y en pequeñas cantidades que no ejercen un efecto nocivo sobre el organismo: son los llamados "autoanticuerpos naturales" (7).

La respuesta autoinmune en la aftosis oral recidivante (AOR) es consecuencia de la suma de toda una serie de factores que conjuntamente acaban desestabilizando los sofisticados sistemas de regulación de respuesta que posee el Sistema Inmune. Entre los aspectos a tener en cuenta en la aparición y perpetuación de la respuesta inmune que puede dar lugar a la aparición de lesiones aftosas, se debe hacer especial mención a dos puntos fundamentales:

- La constitución genética de huésped.
- La presentación y reconocimiento del antígeno.

En las aftas, los componentes propios (auto-Ag) son Ag-T-dependientes, que necesitan dos condiciones básicas para iniciar una respuesta autoinmune: (8)

- 1^a) una incompleta eliminación de las células T autorreactivas.
- 2^a) una presentación del auto-Ag como un complejo auto-Ag/MHC II.

I.- PRESENTACION ANTIGENICA Y FACTORES IMPLICADOS EN EL AUMENTO DE LA ANTIGENICIDAD CELULAR.

El linfocito B es capaz de reconocer como no propios, a Antígenos presentes en la superficie celular de las lesiones aftosas, gracias a sus receptores denominados "Receptores Ig de superficie o de membrana" (IgR) (9).

Este receptor tiene forma de Y su estructura básica es una unidad de cuatro péptidos formada por dos cadenas idénticas pesadas H (heavy) y dos cadenas idénticas ligeras L (light) unidas por puentes disulfuro.

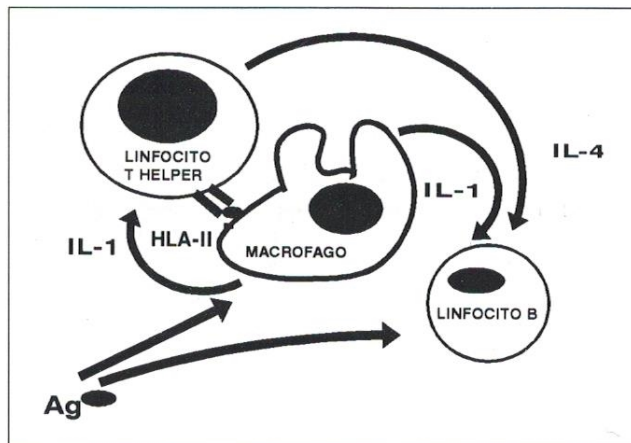
En las cadenas pesadas, existe una región compuesta por unos quince aminoácidos (aa) denominada "zona bisagra" que es susceptible al ataque proteolítico. De esta manera, con papaina la molécula se divide en tres fragmentos: dos fragmentos idénticos, cada uno de los cuales posee un sitio de combinación con el Ag y por ello denominados **fragmentos Fab** (fragment antigen binding); y un tercer fragmento sin esta propiedad, llamado **fragmento Fc**.

Las células T no pueden reconocer al Ag de forma libre como lo hace el linfocito B. El "receptor de la célula T para el Ag" (TCR) es una estructura molecular compuesta por un heterodímero con dos cadenas se le denomina con una letra del alfabeto griego. Así se puede distinguir 4 clases de cadenas denominadas: alfa, beta, gamma y delta (10).

Existen dos tipos de receptores en por la célula T: un heterodímero formado por la cadenas alfa y beta que se denomina TCR-2 (11) y otro formado por las gamma y delta que se denomina TCR-1 (12).

Los TCR-2 están presentes en la mayoría de los linfocitos T de la

Figura 1. Momento de la presentación antigénica que tiene lugar entre la célula presentadora de antígeno (APC) y el linfocito T CD4+. Previamente a la presentación, el Ag ha sido procesado en el interior de la APC para incrementar su antigenicidad y es presentado en su superficie en forma modificada y en unión a moléculas de histocompatibilidad de clase II. El linfocito no puede reconocer este Ag si con anterioridad no ha sido estimulado por la IL-1 producida por la APC.



sangre periférica y de los infiltrados en los tejidos; los linfocitos CD4+ y CD8+ expresan TCR-2. En cambio sólo una pequeña minoría de los linfocitos T expresan TCR-1.

La función precisa de los TCR-1 no es aún bien conocida, pero se ha sugerido que podría estar involucrada en la inducción de tolerancia a células con TCR-2 en el timo o quizá en los mecanismos de vigilancia inmunológica operantes a nivel de las membranas mucosas (13), posiblemente implicados en la aparición de las lesiones aftosas.

En el reconocimiento del Ag por parte de la célula T, se requiere la intervención de:

- Una célula presentadora del Ag (APC); función desarrollada fundamentalmente por los macrófagos, aunque también puede ser ejercida por las células de Langerhans, otras células dendríticas y otros tipos celulares.
- Una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). En el hombre, el MHC se denomina "sistema HLA" (Human Leukocyte Antigen). La necesidad de que esta molécula del MHC por parte

del linfocito T sea idéntica a la expresada por la célula APC para reconocer al Ag es lo que se conoce con el nombre de "restricción por MHC" (14). Estos componentes del MHC son propios del individuo cuyos linfocitos T reconocerán al complejo formado por el Ag y la molécula del HLA. (Fig. 1)

El fenómeno de "Restricción por MHC" consiste básicamente en que cualquier linfocito T no puede reconocer al Ag junto a cualquier molécula del MHC, sino que una clase de linfocitos T reconoce a las moléculas del MHC de clase II.

Con motivos didácticos, se podría afirmar que las moléculas del MHC de clase I sólo pueden ser reconocidas por linfocitos T citotóxicos (Tc), no siendo reconocidas por los linfocitos T colaboradores (Th). La distribución de estas moléculas es muy amplia en todo el organismo. Las moléculas del MHC de clase II son reconocidas por los linfocitos T colaboradores y no los por Tc. En condiciones normales, estas moléculas de clase II poseen una distribución muy localizada y restringida a las células de estirpe inmunológica.

Este hecho nos da una idea de la enorme importancia que tiene esta restricción por MHC en la etiopa-

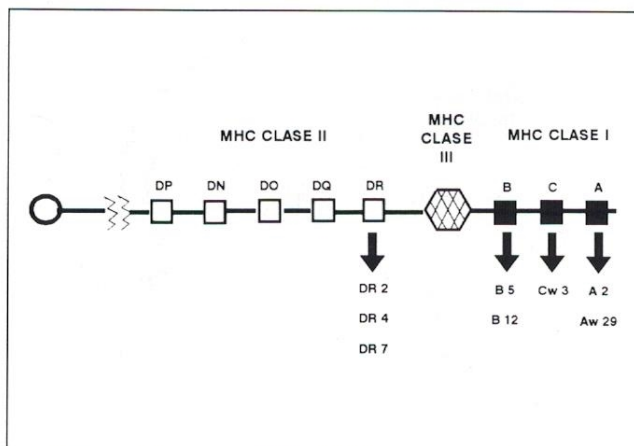


Figura 2. Esquema del brazo corto del cromosoma 6 donde se codifican las distintas regiones del MHC de clase I (regiones A, B y C); clase II (región D, subregiones DR, DP, DO, DN, DQ) y clase III. Se detallan los haplotipos más frecuentemente relacionados con la AOR.

togenia de la respuesta autoinmunitaria presente en las aftas.

El funcionamiento y papel de los linfocitos T supresores (Ts) dentro de la respuesta inmune es poco conocido y aún existen algunos puntos oscuros. Parece ser que son capaces, en algunos casos, de reconocer al Ag de forma libre sin requerir la presencia de APC y de moléculas del MHC (15).

I.1.- Papel de las moléculas del MHC en las aftas

El sistema HLA lo conforman un grupo de glucoproteínas presentes en la membrana de las células de los mamíferos. Estas moléculas codificadas en el MHC también se denominan "Moléculas o Ag de Histocompatibilidad". Estos Ag HLA son los responsables de las reacciones de rechazo de transplantantes.

Los genes que codifican los Ag HLA o del MHC humano se sitúan en el brazo corto del cromosoma 6. En este cromosoma se pueden localizar varias regiones genéticas (*locus*) que contienen los genes responsables de las proteínas HLA.

En el hombre hay cuatro regiones principales que se denominan: D, B, C, A.

En las regiones A, B y C se localizan los loci que codifican la molé-

culas polipeptídicas de clase I. La región D posee los loci codificadores de las moléculas de clase II. A su vez, dentro de esta región D se pueden distinguir tres subregiones denominadas DR, DQ y DP. Algunos autores (16) describen dos nuevas subregiones denominadas DO y DN entre DP y DQ.

Un carácter hereditario está determinado por una pareja de genes: uno proveniente del padre y otro de la madre. A esta pareja de genes se le denomina "par de alelos" o "alelos". Estos genes ocupan un lugar y orden determinado dentro del cromosoma.

La combinación de alelos en un cromosoma es un carácter heredable. Este par de alelos se hereda como unidad. A esta unidad se conoce con el nombre de "haplotipo". Este conjunto genético se hereda en bloque como un único rasgo que se hereda de forma mendeliana.

Siguiendo las leyes de Mendel y en una deducción lógica, debido a los ligamentos aleatorios, la frecuencia de encontrar un alelo dado en un locus HLA con un alelo dado en un segundo locus HLA será sencillamente el producto de las frecuencias de cada alelo en la población.

No obstante, esto no siempre acontece de esta manera. Algunas

combinaciones de alelos se localizan con mayor frecuencia a la previsible. Este suceso se denomina "desequilibrio de ligamiento" (17) y se cifra como la diferencia entre la frecuencia observada y la esperada. Estas combinaciones de mayor frecuencia se relacionan con las características raciales de una población. También es observable este fenómeno en ciertas enfermedades (Lupus Eritematoso Sistémico, Espondilitis Anquilosante, etc) donde algunas combinaciones de Ag HLA se encuentran con mucha mayor frecuencia que en la población normal.

En los pacientes con AOR, DJAWARI (18) encuentran una mayor prevalencia de los haplotipos HLA-A2, HLA-B5 y HLA-Cw3. En cambio, otros autores encuentran una mayor prevalencia de HLA-DR7 sobre todo en población siciliana y menor de HLA-B5 (19). Otros, describieron también incrementos en la frecuencia de HLA-Aw29; HLA-B12; HLA-DR2; HLA-DR4 en pacientes turcos (20). Pero estos incrementos en los pacientes afectados con respecto al grupo control no son significativos. (Fig. 2)

En condiciones normales la expresión de moléculas MHC II está restringida a unos tipos celulares como es el caso de macrófagos, células dendríticas y linfocitos B.

Pero bajo ciertas circunstancias, otras células que normalmente no expresan moléculas del MHC de clase II lo hacen inducidas por citocinas, sobre todo, el gamma-interferón (gamma-IFN). Es el caso de las células epiteliales tiroideas, células endoteliales, queratinocitos, fibroplastos, etc.

Esta expresión anormal de moléculas MHC II se observa en células epiteliales que tapizan cavidades abiertas al medio externo, localizándose en células epiteliales de la mucosa oral donde asientan las lesiones de aftas.

En muchos desordenes inflamatorios crónicos de la mucosa oral, entre ellos las aftas, se observa que algunos queratinocitos expresan moléculas de clase II. Este hallazgo da una idea de la potencial importancia que puede tener esta expresión epitelial anómala de MHC II en la actividad local de los linfocitos T colaboradores. Esta expresión inapropiada en las lesiones aftosas es evidenciada por algunos autores (21, 22) que hacen un estudio inmunohistoquímico de las lesiones, encontrando un claro aumento de las células T colaboradoras (CD4+) en la etapa preulcerativa de las aftas.

Recordando lo dicho anteriormente, los Ag del MHC se unen a fragmentos peptídicos de proteínas extrañas o propias y los presentan a las células T. Los Ag del MHC I se relacionan con las linfocitos T citotóxicos (CD8+) y los MHC II con los colaboradores o helper (CD4+).

Uno de los aspectos principales de la respuesta autoinmune en las aftas es el reconocimiento del Ag.

El eje central del reconocimiento de un Auto-Ag presente en las células de las lesiones aftosas, el cual es un Ag-T-dependiente, es el linfocito T colaborador. Para poder reconocer al Ag de la lesión, el linfocito T necesita que éste se encuentre formando un complejo con un antígeno del MHC clase II.

La función principal de estas moléculas MHC II es presentar Ag a TCR específicos de los linfocitos T helper formando un complejo cuaternario. La molécula del MHC de clase II (MHC II) se organiza tridimensionalmente observándose una organización espacial característica en la que, cada cadena alfa y beta del TCR-2 poseen una porción formada por bandas de configuración "alfa-hélice". De esta manera, las dos cadenas se organizan tridimensio-

nalmente para formar una hendidura donde ajustaría exactamente el Ag.

A nivel de la anteriormente mencionada región hipervariable de la cadena beta la proteína adquiere una configuración de alfa-hélice que la capacita especialmente para reconocer a un Ag específico.

La importancia de estos aspectos se puede ilustrar tomando como ejemplo el haplotipo HLA-DR4 asociado, por algunos autores (23), a la susceptibilidad de padecer aftas. Dentro de este haplotipo se distinguen varios subtipos: Dw4, Dw10, Dw13, Dw14, Dw15. Por ejemplo, el Dw10 sólo difiere del resto en dos aminoácidos ubicados en distinta posición respecto a los otros subtipos. Esta sutil diferencia bioquímica hace que los sujetos con haplotipo HLA-DR4 subtipo Dw10 tengan menor susceptibilidad a desarrollar esta entidad.

El papel de las moléculas HLA en la patogénesis de la respuesta autoinmune, posible causa de la aparición de aftas, abre un amplio abanico de posibilidades de herencia genética de la susceptibilidad individual a padecer aftas.

II.- INMUNOGENETICA DE LAS AFTAS

Existen dos fenómenos que pueden contribuir a provocar susceptibilidad a autoinmunidad en las aftas. Para explicarlo se debe tener en cuenta los conceptos de: "conversión génica" y "transcomplementación" (24).

La Conversión génica consiste en el "viaje" de una secuencia de nucleótidos de un gen a otro. Es la transferencia de una secuencia de un gen A (gen donante) a un gen B (gen receptor) que se acopla a este último gen y al mismo tiempo se conserva en el primer gen. En otras palabras, la secuencia del

gen A se copia en el gen B sin desaparecer del gen A. Así, tenemos dos genes compartiendo una secuencia idéntica a pesar de seguir siendo distinta la configuración del resto de sus cadenas.

Esta secuencia que confiere riesgo enfermedad autoinmune podría constituir el eslabón que permitiría justificar el papel dual que realiza la molécula del MHC clase II en determinar tanto la respuesta a Ag como la susceptibilidad a la autoinmunidad.

Este ejemplo demuestra como una mínima variación estructural en una molécula MHC II puede condicionar la capacidad de respuesta a un Ag y la susceptibilidad a la autoinmunidad en este cuadro de la mucosa.

La *transcomplementación* es un fenómeno que gracias a la disposición espacial de las moléculas de MHC II sin que se produzcan cambios en sus secuencias, puede también contribuir a conferir susceptibilidad a la autoinmunidad en las aftas.

Este concepto se refiere a la posibilidad de que distintas moléculas del MHC II con distinta especificidad se unan en la membrana celular y creen un determinante antigénico capaz de modificar la respuesta inmune. Es un ejemplo de como moléculas distintas, codificadas por genes diferentes, contribuyen a generar una respuesta autoinmunitaria sólo cuando se asocian complementariamente para formar un epítipo relevante.

Entonces, *¿en qué reside la susceptibilidad a la autoinmunidad?* Esta susceptibilidad reside en epítopos comunes compartidos por distintos haplotipos HLA-D.

Otros estudios han propuesto una hipótesis de epítopos condicionantes de enfermedad autoinmune como alternativa a la clásica asociación con moléculas del MHC II completas. Realizaron

estudios con anticuerpos monoclonales frente a una miniespecificidad determinada observando que ésta viajaba de un haplotipo a otro posiblemente por el mecanismo de conversión génica. El uso de estos reactivos altamente específicos abre un nuevo frente de investigación para identificar en un futuro la población de riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune determinada.

A pesar de la asociación de algunos alelos HLA-DR con las aftas, en particular, podría deberse a una mayor capacidad de los productos de esos alelos para formar complejos con correspondiente autoantígeno presente en las células de la mucosa oral y presentarlo a las células T cooperadoras. Ahora bien, de todos los individuos que poseen esta especificidad HLA que confiere susceptibilidad a este cuadro solamente una pequeña fracción de ellos desarrollan realmente el cuadro. Este hecho podría explicarse invocando la necesidad de un agente ambiental precipitante que contribuya a la aparición de las aftas. Otras posibles razones podría estar en la influencia de otros genes fuera de la región HLA en la manifestación clínica final (25).

III.- MECANISMOS INMUNOLOGICOS INVOLUCRADOS EN LA AFTOSIS ORAL RECIDIVANTE

El reconocimiento del Ag por parte de la célula T es el punto de partida del desarrollo de la respuesta autoinmune que da origen a la aparición de las aftas.

Existen una gran variedad de mecanismos que se sospechan como iniciadores de esta respuesta. Entre ellos cabe destacar: (26)

- La expresión de un Ag secuestrado no expuesto anteriormente al sistema inmune por las distintas células del epitelio de la mucosa oral.

- La similitud molecular entre dos moléculas antigénicas distintas.
- Las respuestas idiotipo (Id) antiidiotipo (anti-Id).
- La alteración de autoantígenos (auto-Ag) de dicha mucosa.
- La reactividad cruzada entre un Ag propio del epitelio y un determinante antigénico extraño.
- Un incremento de la expresión de moléculas del MHC de clase II que condiciona una mayor implicación de las células T colaboradoras.
- Un aumento de la proliferación de las distintas poblaciones linfocitarias cuyas proporciones varían según la fase del cuadro en el que nos encontremos (27, 28).
- Una deficiencia de los mecanismos supresores encabezados por los linfocitos T supresores.

A pesar de la concurrencia de todos estos posibles factores potenciales en la génesis de la respuesta inmune que cataliza la aparición de las aftas, ésta puede concretarse en dos hechos fundamentales que la median:

- 1º: El aumento de los linfocitos T colaboradores autorreactivos, esto es, que reaccionan frente a componentes propios (Auto-Ag presentes en la mucosa oral).
- 2º: La inhibición o disminución de los linfocitos T supresores, principales encargados del cese y supresión de la respuesta.

Tradicionalmente se ha postulado (29) la reactividad cruzada como una de las posibles causas etiopatogénicas de las aftas. Básicamente una reacción cruzada se produ-

ce cuando entre el hapteno del Ag propio y el hapteno del Ag extraño existe una similitud estructural. Esto conduce a una confusión en el reconocimiento del hapteno que conducirá al desarrollo de una respuesta inmune frente a los propios componentes, esto es, formándose auto-anticuerpos.

En trabajos posteriores (30) se detectaron anticuerpos contra componentes propios de la mucosa oral en las lesiones aftosas.

El hecho fundamental del reconocimiento del complejo formado por el auto-Ag/MHC clase II presentado por la célula presentadora del antígeno (APC) (31) condiciona la activación y proliferación de la población de células T colaboradoras autorreactivas -población que sufre una gran proliferación en la etapa preulcerativa-catalizadoras de toda respuesta autoinmune que dará lugar a la aparición del cuadro que cursa con aftas.

III.1.- Diferenciación de las células inmunocompetentes: acción de los mediadores y desarrollo de la respuesta inmune en la aftosis oral recidivante.

Las investigaciones y descubrimientos que se fueron realizando fueron circunscribiendo y orientando la posible patogénesis de las aftas hacia dos mecanismos:

- * Uno de ellos mediado por inmunocomplejos y reacciones inmunitarias de tipo III, formándose complejos entre los Ag epiteliales y los Ac formados. Estos inmunocomplejos son responsables de la aparición de lesiones tisulares (aftas) gracias a la lisis celular mediada por el Complemento, cuyas fracciones entran a formar parte de estos inmunocomplejos. Diversos autores (32) ponen de manifiesto la presencia de inmunocomplejos en las aftas. Un defecto en la función

fagocítica de polimorfonucleares neutrófilos (PMN), hace que los inmunocomplejos no sean eliminados y se diseminen por la sangre circulante, dando origen a depósitos multifocales los cuales provocan la activación del Complemento y ocasionan las lesiones presentes en el Síndrome de Behçet (SB).

* El segundo mecanismo está representado por las reacciones de inmunidad celular o tipo IV, también relacionadas por algunos autores con las aftas (33).

La célula T (CD4+) reconoce al antígeno epitelial presente en la mucosa oral (un Ag-timo-dependiente) gracias a su receptor e inicia la respuesta inmune celular. Los macrófagos, células presentadoras del Ag, liberan un mediador: la interleukina 1 (IL-1) que activa a las células T4 colaboradoras induciendo en ellas la expresión de receptores para la interleukina 2 (IL-2) y la liberación de IL-2 (Fig. 3).

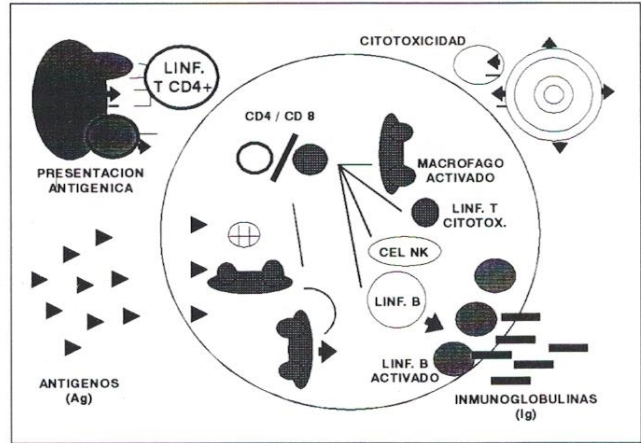
La liberación de mediadores (interleukinas, interferones y otras citocinas) por parte de los linfocitos T4 colaboradores activados, da origen al desarrollo de cuatro fenómenos principales en la respuesta inmune: (34)

- Activación de las células B.
- Activación de las células T8 citotóxicas.
- Activación de los macrófagos.
- Hipersensibilidad retardada.

III.1.1.- Activación de las células B

La IL-2 es un mediador que induce la estimulación y proliferación de las linfocitos B, que se diferenciarán en células plasmáticas productoras de Ac. La IL-2 también posee efectos sobre la maduración de los linfocitos B. Los Ac

Figura 3. La IL-2 liberada por el linfocito T CD4+ va a influir en las subpoblaciones linfocitarias T helper/supresores. Éstas a su vez, actuarán sobre: la capacidad citotóxica de los linfocitos T CD8+; la producción de Ac específicos contra Ag epiteliales alterados: la capacidad lítica de las células NK y sobre la migración y actuación de los macrófagos. Todos estos hechos condicionarán la respuesta inmune que acontece en los cuadros que cursan con aftas.



producidos, sobre todo del tipo IgG, pueden seguir dos vías:

- Unirse a Ag dando origen al desarrollo local de complejos Ag-Ac, esto es, inmunocomplejos, desembocando en una reacción de hipersensibilidad tipo III o de Arthus.
- Mediar reacciones de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).

III.1.1.a) Formación de inmunocomplejos

Las células fagocíticas del sistema mononuclear fagocítico (SMF) intentarán fagocitar y eliminar estos inmunocomplejos. Si fracasan en su empeño, éstos persistirán y desarrollarán diversas acciones.

Los inmunocomplejos son responsables a su vez del desarrollo de tres fenómenos principales:

- Estimulación de la agregación plaquetaria.
- Fijación al complemento y su activación.
- Activación de los macrófagos.

La estimulación de la agregación plaquetaria -las plaquetas poseen

receptores para la Fc de las Ig traen consigo información de y la liberación de aminas vasoactivas (serotonina, etc) que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular favoreciéndose la inflamación descrita en el halo eritematoso perilesional que se observa en las lesiones aftosas.

La activación del sistema del Complemento por su vía clásica produce una reacción en cascada que conduce a la liberación de fracciones:

- Las fracciones C3a y C5a que ejercen un efecto quimiotáctico sobre los leucocitos PMN hacia la zona donde asentará la lesión (35, 36). Se produce la atracción de estos leucocitos hacia el foco fagocitando los inmunocomplejos y liberando enzimas y sustancias químicas que dan origen a la lesión aftosa. A esta reacción se le denomina "reacción de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, tipo III o de Arthus". Diversos trabajos realizados con técnicas de inmunofluorescencia (37) ponen de manifiesto la presencia de Ig y fracciones del Complemento en los tejidos de la mucosa oral y en la pared de los vasos, apoyan el papel de los inmunocomplejos y las reacciones

tipo III en la génesis de las aftas.

- Por otro lado se libra la fracción C3b, la cual interviene en la posterior formación del complejo C5b6789 responsable del ataque a la membrana celular y condiciona la lisis celular apareciendo el afta. Además los linfocitos poseen receptores para la C3b, lo cual condiciona su activación y la liberación de linfocinas que modulan y amplían la respuesta inmune.

III.1.1.b) Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC)

Los Ac (IgG) también pueden producir ADCC. Este fenómeno consiste en la capacidad de células no sensibilizadas de lisar inespecíficamente células diana recubiertas por IgG. Estas células no sensibilizadas, grandes linfocitos granulares (células K o NK "Killer" o "Natural Killer") poseen receptores para la Fc de las Ig. Este mecanismo es importante cuando la célula diana a fagocitar es demasiado grande para poder ser fagocitada por parte de los fagocitos. El papel de las células NK en las distintas etapas: preulcerativa, ulcerativa, de resolución de las aftas es puesta de manifiesto por diversos estudios (38). En etapas tempranas de esta patología se observa un incremento de la ADCC explicable por diversas razones: un aumento del número de células efectoras de ADCC o un incremento de la afinidad de los receptores para la fracción Fc o en la eficacia de la población de células efectoras existentes.

La IL-1 también ejerce otros efectos: acción quimiotáctica sobre los

leucocitos neutrófilos PMN e inducción a los hepatocitos a sintetizar "proteínas de fase aguda" (proteína C reactiva, alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina, C9, etc.), que contribuyen al mantenimiento y desarrollo del proceso inflamatorio en la lesión. En las aftas se observa un importante aumento de C9 (39), y de la beta-2-microglobulina (40).

III.1.2.- Activación de los linfocitos T citotóxicos

La IL-2 también induce la estimulación de los linfocitos T citotóxicos, desencadenando la respuesta citotóxica de dichos linfocitos. El papel de esta subpoblación linfocitaria en las aftas también ha sido estudiado (41, 42). Estos linfocitos T activados además de IL-2, liberan otro mediador denominado gamma-interferón (gamma-IFN) que entre otras acciones produce un incremento de la expresión de las moléculas del MHC de clase I imprescindible para el reconocimiento de Ag por parte de los linfocitos T CF8+. Otras acciones del gamma-IFN que pueden influir en la respuesta inmune que condiciona la aparición de las aftas son: la activación de los macrófagos, incrementándose la capacidad lesional sobre la mucosa y la estimulación de la actividad de las células NK involucradas en el proceso de la ADCC en las aftas anteriormente descrito.

III.1.3.- Activación de los macrófagos

La activación de los macrófagos es conferida por diversas vías. Los macrófagos son activados por:

- La formación de inmunocomplejos.

- Las interleukinas (IL-1 y IL-2).
- El IFN-gamma.
- Las fracciones C3 del Complemento.

La activación de los macrófagos conduce a un aumento de la fagocitosis, que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación presente en las lesiones aftosas, contribuyendo a la perpetuación del proceso.

III.1.4.- Reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV

A diferencia de la reacción de tipo III mediada por complejos Ag-Ac, la reacción de hipersensibilidad retardada o tipo IV esta mediada por células T (43).

En esta reacción intervienen dos tipos de elementos:

- Específicos: Los linfocitos T4.
- Inespecíficos: Los macrófagos.

Su participación en este cuadro, así como las funciones desarrolladas por los mismos ya han sido expuestas con anterioridad.

Todos estos mecanismos inmunológicos desembocan en la producción de una lesión tisular, de una pérdida de sustancia, de un afta.

CORRESPONDENCIA

Alberto Rodríguez-Archilla.

Avenida de América nº 12.

"Ed. Chile" 5º C. 18006 - GRANADA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BENACERRAF, B.; UNANUE, E. B.: Inmunología. 1ª ed. en español. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1986: 146-8.
- 2.- THEOFILOPOULOS, A. N.: Autoinmunidad. En: Stites, D. P., Stobo, J. D., Fudenberg, H. H., Wells, J. V.: Inmunología básica y clínica. 5ª ed. en español. México D. C.: El Manual Moderno, 1985: 165-7.

- 3.- NOSSAL, G. J.V.: Cellular mechanisms of immunological tolerance. *Ann Rev. Immunol.* 1983; 1: 33-7.
- 4.- BASU, M. H.; ASQUITH, P.: Immunological aspects of the mouth. En: Asquith, P.: *Immunology of the gastrointestinal tract.* Edimburgh: Churchill Livingstone, 1979: 37-54.
- 5.- ADA, G. L.; ROSE, N. R.: The initiation and early development of autoimmune diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1988; 47: 3-9.
- 6.- SCULLY, C.; LEHNER, T.: Autoimmunity and oral disease. *Dent Update* 1978; 5: 379-85.
- 7.- RADBRUCH, C.; BURGER, C.; KLEM, S., MULLER, W.: Control of immunoglobulin class switch recombination. *Immunol. Rev.* 1986; 89: 69-73.
- 8.- NEPOM, G.; ERLICH, H.: MHC class II molecules and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.* 1991; 9: 493-525.
- 9.- KISHIMOTO, T.; HIRANO, T.: Molecular regulation of B lymphocyte response. *Ann. Rev. Immunol.* 1988; 6: 485-512.
10. ALLISON, J. P.; LANIER, L. L.: Structure, function and serology of the T-cell antigen receptor complex. *Ann. Rev. Immunol.* 1987; 5: 503-40.
- 11.-SAITO, H.; KRANZ, D. M.; TAGAKI, Y.; HAYDAY, A. C.; EISEN, H.; N., TONEGAWA, S.: complete primary structure of a heterodinamic T.cell receptor deduced from cDNA sequences. *Nature.* 1984; 309: 757-8.
- 12.-BRENNER, M. B.; MCLEAN, J.; SCHNEIDER, R.; et al. Identification of a putative second T-cell receptor. *Nature.* 1986; 322: 145-9.
- 13.-HENGARTNER, H.; ODERMATT, B.; SCHNEIDER, R.; et al. Deletion of self-reactive cells before entry into the thymus medulla. *Nature.* 1988; 336: 388-90.
- 14.-BROWN, J. H.; JARDETZKY, J.; SAPER, A.; SAMAROU, B.; BJORKMAN, P. J.; WILEY, D. C.: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature.* 1988; 322: 845-50.
- 15.-FRANK, M. H.; JOINER, K. A.: T lymphocyte subsets. En: Paul, W. E.: *Fundamental Immunology.* New York: Raven Press. 1989: 140-54.
- 16.-LONG, E. O.: HLA class II. En: Roitt, I. M., Delves, P. J.: *Encyclopedia of Immunology.* Vol. 2. London: Academic Press Ltd. 1992: 686-8-
- 17.-SCHWARTZ, B. D.: Complejo principal de histocompatibilidad HLA humano. En: Stites, D. P., Stobo, J. D., FUDENBERG, H. H., WELLS, J. V.: *Inmunología básica y clínica.* 5° ed. en español. México D. F.: El Manual Moderno. 1985: 60.
- 18.-DJAWARI, D.; LANG, B.; HORSTEIN, O. P.: HLA typing in patients of German origin with recurrent aphthous and Beçhet's disease. *Z Hautkr* 1984; 59: 1005-9.
- 19.-GALLINA, G.; CUMBO, V.; MESSINA, P.; CARUSO, C.: HLA, B, DR, MT and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1985; 59: 364-70.
- 20.-OZBAKIR, F.; YAZINI, H.; MAT, C.; TUZUM, Y.: HLA antigens in recurrent oral ulceración: evidence against a common disease spectrum with Beçhet's Syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1987; 5: 263-5.
- 21.-HAYRINEN, R.; NORDSTROM, D.; MALMSTRAM, M.; HIETANEN, J.; KONTTINEN, Y. T.: Immune-inflammatory cell in recurrent oral ulcers. *Scan. J. Dent. Res.* 1991; 99: 510-8.
- 22.-BERGAMINI, M.; TONELLI, P.; SANVENERO, S.; GALEOTTI, F.: Rilievi ultrastrutturali su mucosa indenne de portadori di ulcere orali ricorrenti. *Nota II. Stomatol. Mediterr.* 1990; 10: 153-7.
- 23.-ALBANIDUO-FARMAKY, B.; KAYAVIS, I.; POLYME-NIDIS, Z.; PAPANAYOTOU, P.: Hyperhaplotypes of A, B and DR loci of HLA region in patients with recurrent aphthous ulcerations. *Hell. Stomacol. Chron.* 1990; 34: 17-20.
- 24.-BLASSINI, A. M.; RODRIGUEZ, M. A.: Bases moleculares de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. *Inmunología* 1990; 9: 112-17.
- 25.-PUJOL-BORRELL, R.; SOLDEVILLA, G.; TODD, I.: Expresión inapropiada de moléculas HLA de clase II y autoinmunidad: ¿Fenómeno primario o secundario?. *Inmunología.* 1987; 6: 137-47.
- 26.-BERGAMINI, M.; TONELLI, P.; SANVENERO, S.; GALEOTTI, F.: Ulcere orali ricorrenti (UOR) e patogenesi autoimmune. *Nota I. Stomacol. Mediterr.* 1990; 10: 147-52.
- 27.-LANDESBERG, R.; FALLON, M.; INSEL, R: Alterations of T helper/inducer and T supressor/inducer cell in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 69: 205-8.
- 28.-PEDERSEN, A.; HOUGEN, H. P.; KENRAD, B.: T-lymphocyte subbsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulcerations. *J. Oral Pathol. Med.* 1992; 21: 176-80.

- 29.-HOOVER, C. I.; OLSON, J. A.; GREENSPAN, J. S.: Humoral responses and cross-reactivity to viridans streptococci in recurrent aphthous ulceration. *J. Dent. Res.* 1986; 65: 1101-4.
- 30.-SUN, A.; WU, Y. C.: Anti-mucosal antibodies in recurrent aphthous ulcers. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chin.* 1989; 88: 122-7.
- 31.-CLEVERS, H.; ALARCON, B.; WILEMAN, T.; TERHORST, C.: The T cell receptor/CD3 complex: A dynamic protein ensemble. *Ann. Rev. Immunol.* 1988; 6: 629-62.
- 32.-SUN, A.; WU, Y. C.; LIANG, L. C.; KWAN, H. W.: Circulating immune complexes in recurrent oral ulcers. *J. Dermatol.* 1986; 13: 170-4.
- 33.-DJAWARI, D.; HORNSTEIN, O. P.: Cellular immune status and microphage function in Behçet's disease. *Z Hautkr.* 1980; 55: 271-92.
- 34.-ROSE, N. R.: Pathogenic Mechanisms in autoimmune diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989; 54: s7-s16.
- 35.-DAGALIS, P.; BAGG, J.; WALKER, D. M.: Spontaneous migrations and chemotactic activity of neutrophil polymorphonuclear leukocytes in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1987; 64: 298-301.
- 36.-WRAY, D.; CHARON, J.: Polymorphonuclear neutrophil function in recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.* 1991; 20: 392-4.
- 37.-VAN HALE, H. L.; ROGERS, R. S.: Light and fluorescent microscopic studies of recurrent aphthous ulceration. *Cutis.* 1984; 34: 184-90.
- 38.-SUN, A.; CHU, C. T.; WU, Y. C.; YUAN, J. H.: Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent ulcers. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1991; 60: 83-92.
- 39.-LEHNER, R.; ADINOLFI, M.: Acute phase proteins, C9, factor B and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33: 269-75.
- 40.-SCULLY, C.: Serum Beta-2-microglobulin in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 1982; 7: 61-4.
- 41.-RATIS, G.; POCCARDI, G.; ROTA SCALABRINI, D.; POMATTO, E.; BERCELLINO, V.: Il linfocitogramma nelle stomatiti aftose ricorrenti. Considerazioni eziopatogenetiche. *Minerva Stomatol.* 1991; 40: 45-49.
- 42.-SAVAGE, N. W.; MAHANONDA, R.; SEYMOUR, G. J.; BRYSON, G. J.; COLLINS, R. J.: The proportion of suppressor-inducer T lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.* 1988; 17: 293-7.
43. ROITT, I. M.; LEHNER, T.: *Immunologie des maladies de la bouche.* 2^a ed. Paris: Simep. 1987: 106-15.

JOURNÉES DENTAIRES INTERNATIONALES DE NICE-COTE D'AZUR *INTERNATIONAL DENTAL MEETING NICE-FRENCH RIVIERA*

4, 5 y 6 de Mayo de 1995 en el Palais ACROPOLIS de NICE

Presidente de las Jornadas: Doctor J-L. VIDAL REVEL

Para más información:

37, Avenue Villermont 06000 Nice - France

Telefono: (33) 93 98 26 09 - Fax: (33) 93 52 67 71