

Práxedes Chiunti-Andrade<sup>1a</sup>, Carlos Arturo Gallardo-Hernández<sup>1b</sup>, Sandra Luz González-Herrera<sup>1c</sup>

## Resumen

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de trastornos del sistema inmunológico en donde este ataca a las células propias del organismo. Las causas pueden ser multifactoriales y no hay tratamientos específicos contra estas enfermedades. Por su parte, las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de alteraciones originadas por defectos genéticos que tienen como consecuencia la deficiencia en la función del sistema inmunológico. Actualmente, se han descrito algunos mecanismos celulares y moleculares por los cuales se desarrollan trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias, sin embargo, dichos mecanismos no se han descrito con exactitud. Lo anterior, representa uno de los principales retos de las personas que lo padecen. De manera interesante, diversos reportes indican que la autoinmunidad secundaria a la inmunodeficiencia sigue algunos mecanismos celulares y moleculares como: una deficiente maduración de células inmunológicas; deficiencia de proteínas importantes para la función de los linfocitos T y B y; fallas en la función de moléculas de señalización intracelular importantes para la regulación inmunológica. En conjunto, estos mecanismos se relacionan con el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de la evidencia disponible hasta la fecha respecto a los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP.

## Abstract

The autoimmune diseases include many in which the immune system is directed against the host, leading to life-threatening destruction of organs. The origin of autoimmune disorders can be multifactorial and, there are no specific therapy for these diseases. Primary immunodeficiencies are a group of immune disorders that affect different components of the innate and adaptive responses. Interestingly, patients with primary immunodeficiencies have an increased susceptibility to infectious diseases and non-infectious complications including allergies, malignancies, and autoimmune diseases. The molecular mechanism for development of autoimmunity in immunodeficiencies is unclear. The study of the complex immune regulatory and signaling mechanisms is revealing the relationships between primary immunodeficiency syndromes and autoimmune diseases. Newly, it has been demonstrated that a deficient maturation of immune cells; the deficiency of proteins important for T and B lymphocyte function and impaired signally pathways that include key molecules in regulation and activation of immune cells are associated with the development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies. The aim of the present work is to review the evidence available to date regarding the cellular and molecular mechanisms involved in the development of autoimmunity in patients with primary immunodeficiencies.

<sup>1</sup>Universidad Veracruzana, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Facultad de Bioanálisis. Xalapa, Veracruz, México

ORCID: [0000-0003-2320-5124<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0003-2320-5124), [0000-0002-4077-9763<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-4077-9763), [0000-0001-5005-8209<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0001-5005-8209)

### Palabras clave

Sistema Inmunológico  
Autoinmunidad  
Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria  
Inmunomodulación  
Tolerancia Inmunológica

### Keywords

Immune System  
Autoimmunity  
Primary Immunodeficiency Diseases  
Immunomodulation  
Immune Tolerance

Fecha de recibido: 12/02/2022

Fecha de aceptado: 31/08/2022

### Comunicación con:

Carlos Arturo Gallardo Hernández  
 [argallardo@uv.mx](mailto:argallardo@uv.mx)  
 22 8858 1522

.....  
**Cómo citar este artículo:** Chiunti-Andrade P, Gallardo-Hernández CA, González-Herrera SL. Desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(2):189-95.

## Introducción

Las enfermedades autoinmunes constituyen un grupo de trastornos del sistema inmunológico en donde este ataca a las propias células del organismo. Por su parte, las inmunodeficiencias son trastornos en los que hay una respuesta deficiente del sistema inmune, lo cual incrementa la probabilidad de sufrir infecciones recurrentes en los pacientes que las padecen.

De manera interesante, resulta paradójico que las personas con cierto tipo de inmunodeficiencias primarias (IDP) desarrollan trastornos autoinmunes, los cuales representan una de sus principales complicaciones. Actualmente, se han descrito algunos mecanismos celulares y moleculares que siguen el desarrollo de los trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias, sin embargo, dichos mecanismos no han sido descritos con exactitud.

En este sentido, el objetivo de la presente revisión es analizar los mecanismos celulares y moleculares que siguen el desarrollo de los trastornos autoinmunes en los pacientes que padecen IDP.

## Metodología

La recopilación de datos se realizó por medio de la búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos electrónicas como son: *SciELO*, *ScienceDirect* y *PubMed*. Se utilizaron las siguientes palabras clave para la búsqueda de la información: *sistema inmune*, *autoinmunidad*, *enfermedades de inmunodeficiencia primaria*, *inmunomodulación* y *tolerancia inmunológica*. Se consultaron en total 32 fuentes de información.

## Sistema inmunológico

El sistema inmune está constituido por un conjunto de células, moléculas y tejidos que tienen el objetivo de preservar la homeostasis frente a sustancias consideradas como *extrañas*. De esta forma, reconoce las diferencias existentes entre el hospedador y el huésped.<sup>1,2</sup> El sistema inmune integra dos líneas de defensa: la inmunidad innata y la respuesta inmunológica adaptativa. En conjunto, la respuesta innata y la adaptativa se integran con el objetivo de generar protección para el organismo.<sup>3</sup>

El sistema inmunológico trabaja bajo un equilibrio que incluye la diferenciación y control de los componentes propios del organismo en un conjunto de procesos conocido como *tolerancia inmunológica*. Cuando los mecanismos de tolerancia inmunológica se ven afectados, el sistema inmune

pasa de ser nuestro defensor a ser nuestro enemigo.<sup>4</sup>

La tolerancia inmunológica tiene como función principal eliminar o inactivar linfocitos B o T, que reconocen componentes propios. De acuerdo con sus características, los procesos de tolerancia inmunológica se llevan a cabo durante la maduración de los linfocitos (tolerancia central) y también en linfocitos maduros a nivel periférico (tolerancia periférica). De manera interesante, uno de los componentes principales en los mecanismos de regulación inmunológica son las células T reguladoras. Estas células juegan un papel fundamental en la supresión de respuestas inmunológicas excesivas.<sup>5</sup>

La tolerancia central consiste en la eliminación de los linfocitos T y B, que responden a componentes propios; esto sucede durante su maduración en los órganos linfoides centrales, como la médula ósea y el timo. Por su parte, los mecanismos de la tolerancia periférica buscan identificar a las células inmunológicas maduras que presenten una respuesta contra los componentes propios del organismo y, de este modo, eliminarlas. En este sentido, la falla en alguno de los puntos de los mecanismos antes mencionados predispone al organismo a desarrollar trastornos inmunológicos.<sup>6</sup>

## Enfermedades autoinmunes

Los trastornos autoinmunes son un conjunto de enfermedades en los que existe una pérdida en la tolerancia inmunológica. En consecuencia, se genera una respuesta inmunitaria patológica dirigida a células propias.<sup>7,8</sup>

De esta manera, la respuesta inmunológica autoinmune genera daño en diversos tejidos y alteración del equilibrio de regulación inmunológica, lo que da lugar a la enfermedad.<sup>9</sup> Los trastornos autoinmunes se pueden clasificar de acuerdo con el sitio donde se genera el daño. De esta forma, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas dirigen el daño a un órgano en particular. Por su parte, las enfermedades autoinmunes sistémicas, producen un daño generalizado en el organismo. Los mecanismos fisiopatológicos de dichas enfermedades son complejos, entre estos se destacan: la pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica, los factores de susceptibilidad genética y los factores ambientales e inmunológicos.<sup>10,11</sup>

## Inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias engloban un grupo de alteraciones inmunológicas en las que se origina una pérdida funcional de la respuesta inmune efectora. De acuerdo con la patología en función, la alteración podrá encontrarse en

diferentes niveles, modificando el balance existente entre las células y moléculas funcionales del sistema inmune.<sup>12</sup>

Las inmunodeficiencias muestran una enorme diversidad de cuadros clínicos que pueden ir de trastornos leves hasta letales. Las infecciones recurrentes y la magnitud de estas son indicadores potenciales de IDP, las cuales presentan un origen hereditario o congénito. Las alteraciones implicadas en las distintas IDP pueden afectar diversos puntos en el desarrollo de las células del sistema inmunológico. Al mismo tiempo, la deficiencia de moléculas que se expresan en la membrana de las células o la capacidad efectora de las mismas puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos.<sup>13</sup>

De acuerdo con el Comité Científico de la *International Union of Immunology Society* (IUIS), se asignaron al catálogo para inmunólogos e investigadores, cinco categorías de inmunodeficiencias primarias basadas en la respuesta efectora de los componentes del sistema inmune: deficiencias de anticuerpos o células B, deficiencias de células T, deficiencia de células B y T/NK, deficiencias del complemento y disfunciones fagocíticas.<sup>14</sup> Estas afectaciones se caracterizan por un incremento en la susceptibilidad de sufrir infecciones recurrentes, así como al desarrollo de neoplasias y autoinmunidad, siendo esta última la primera manifestación secundaria de las IDP.<sup>15,16,17</sup>

## Trastornos autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias primarias

A pesar de que la aparición simultánea de inmunodeficiencias y trastornos autoinmunes resulta paradójica, la alta prevalencia de estas condiciones incentiva la sospecha de la presencia de mecanismos en común entre ambas patologías. Diversos datos sugieren algunos mecanismos celulares, en donde la afectación en los procesos de la tolerancia central y periférica, así como la presencia de células T y B autorreactivas, podría conducir al desarrollo de autoinmunidad en un contexto de inmunodeficiencia. Aunque las enfermedades autoinmunes pueden diferir fenotípicamente y pueden tener diferentes criterios de diagnóstico con respecto a las IDP, sus mecanismos fisiopatológicos suelen ser similares.<sup>18</sup>

Los trastornos de inmunodeficiencia y autoinmunidad constituyen dos polos opuestos en el espectro de la respuesta inmunitaria. En realidad, estos dos eventos están frecuentemente relacionados y muchos síndromes de inmunodeficiencias (fundamentalmente humorales) se asocian con manifestaciones autoinmunes. De manera interesante, las de tipo hematológico, como la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica idiopática, son las

manifestaciones autoinmunes más comunes en un contexto de inmunodeficiencia (cuadro I).<sup>19</sup>

**Cuadro I** Principales trastornos autoinmunes en pacientes con IDP y el daño generado

Principales trastornos autoinmunes en pacientes con IDP	Daño en el organismo
Anemia hemolítica autoinmune	Destrucción eritrocitaria
Tiroiditis de Hashimoto	Inflamación tiroidea, hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroideomegalia indolora
Enfermedad de Addison	Daño en la corteza suprarrenal
Esclerosis múltiple	Manifestaciones cutáneas, articulares, gastrointestinales, cardiopulmonares y renales
Artritis reumatoide	Sistémico y articulares
Púrpura trombocitopénica idiopática	Destrucción plaquetaria

Algunos estudios sugieren que el desarrollo de autoinmunidad en las IDP puede ser consecuencia de la alteración en los mecanismos que regulan negativamente la respuesta inmune. En algunas IDP, la presencia de autoinmunidad se debe a un defecto en la inducción de tolerancia de linfocitos T periféricos, la cual se manifiesta con una disminución de los linfocitos T reguladores. Mientras que, en algunos casos, la autoinmunidad se debe a un defecto en la tolerancia de células B ya sea central o periférica.<sup>20</sup>

Los pacientes con algún tipo de IDP sufren de infecciones recurrentes. Por lo anterior, la estimulación antigénica persistente, como consecuencia de la entrada de patógenos al organismo, y la consecuente respuesta inflamatoria crónica, son las principales causas de autoinmunidad en pacientes con IDP. De manera similar, las alteraciones en la eliminación de inmunocomplejos presentes en los defectos del complemento, la desregulación en la proliferación homeostática secundaria a linfopenia y los factores genéticos, como alelos de HLA comunes, predisponen tanto al desarrollo de autoinmunidad como de inmunodeficiencia.<sup>19,20</sup>

El diagnóstico de dichos trastornos debe realizarse de manera específica, utilizando técnicas como la citometría de flujo, la cual permite cuantificar el número de células inmunológicas así como su estado de maduración, permitiendo un diagnóstico específico y en menos tiempo, en comparación con los métodos convencionales. De igual forma, el diagnóstico molecular por medio de técnicas como la reacción de polimerasa en cadena, la hibridación fluorescente *in situ* y la secuenciación del ADN, permiten identi-

car afectaciones a nivel genético que ayudan a establecer diagnósticos oportunos y específicos para el desarrollo de inmunodeficiencias y autoinmunidad. Al mismo tiempo, es importante considerar las inmunodeficiencias dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades autoinmunes, especialmente si hay historia de infecciones recurrentes.<sup>20</sup>

## Mecanismos celulares y moleculares en el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias

A continuación, se describen algunos mecanismos celulares y moleculares relacionados con el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias:

### Desarrollo y tolerancia de linfocitos B y T

El desarrollo de células B y T sigue un proceso que requiere de eventos moleculares en los que se genere un receptor que permitirá el reconocimiento específico ante una vasta diversidad de antígenos. Para que el desarrollo de dichas células ocurra de manera adecuada, se requiere de la actividad de enzimas que se encargan de llevar a cabo los mecanismos de recombinación de genes de inmunoglobulina (RAG1 y RAG2). Para el desarrollo de los linfocitos, las enzimas RAG forman un complejo que inicia la división del ADN y su reparación durante los mecanismos de recombinación. Debido a esto, la deficiencia de las enzimas RAG conduce al desarrollo de una inmunodeficiencia combinada grave (SCID).<sup>20</sup>

La tolerancia central de los linfocitos B (LB) en la médula ósea está dirigida por factores intrínsecos de dichas células, los cuales son regulados por señales producidas por el receptor de antígenos o por los receptores tipo *toll* (TLR). Por su parte, en la tolerancia periférica de los linfocitos B intervienen factores extrínsecos, tales como las poblaciones de linfocitos T reguladores, las concentraciones séricas del factor de activación de los LB (BAFF, por sus siglas en inglés) y las interacciones CD40/CD40L.<sup>21</sup>

Diversos estudios establecen que la tolerancia de los LB está regulada por su receptor de antígenos. Si bien es cierto que el aumento en la señalización del receptor de antígenos conduce al desarrollo de trastornos autoinmunes, también lo es que, tanto en humanos como en ratones, una deficiente señal del receptor de antígenos interfiere en los procesos de tolerancia central y periférica en los LB inmaduros.<sup>21,22,23,24</sup>

De manera interesante, pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) presentan fallas en la

maduración de los LB y una nula producción de anticuerpos. A su vez, estos pacientes presentan poblaciones celulares que atacan a tejidos propios. Lo anterior sugiere que, en humanos, los puntos de tolerancia central están afectados ante una respuesta débil por parte del receptor de antígenos.<sup>21,22,23,24</sup>

Por su parte, la tolerancia periférica de los linfocitos B involucra la señalización de receptores como el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), CD40/CD40L y Fas/FasL. Los pacientes con deficiencia de MHC-II y CD40L presentan una producción elevada de anticuerpos antinucleares (ANA), lo cual sugiere que las interacciones CD40-CD40L y la presentación de antígenos es importante en los puntos de tolerancia periférica. De igual forma, las poblaciones de linfocitos T reguladores disminuyen en los pacientes deficientes de CD40/CD40L y MHC-II, lo cual se podría relacionar con la pérdida de la tolerancia inmunológica.<sup>21,22,23,24</sup>

La deficiencia de CD40/CD40L y MHC-II produce un aumento en la concentración sérica de BAFF, asociándose con el desarrollo de trastornos autoinmunes similares al lupus eritematoso sistémico (LES) y al síndrome de Sjögren.<sup>21,22,23,24</sup>

### Señalización de células T

La activación de las células T ocurre ante una doble señalización, la primera señal estimuladora llega ante el acoplamiento del antígeno con su receptor y la segunda se da a través de las moléculas coestimuladoras CD28 y el coestimulador inducible de células T (ICOS). Esta señal es ajustada por moléculas que regulan la respuesta inmunológica como: CTLA-4 y PD1. La unión de estos receptores a sus respectivos ligandos conduce a la regulación negativa de la activación de las células T.<sup>25</sup>

Uno de los inductores más importantes en la activación celular es el complejo enzimático con acción tirosinasa. Las cinasas pertenecientes a la familia SRC como FYN y LCK están directamente involucradas en un gran número de procesos en la activación y modulación de los linfocitos T, así como en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>26</sup>

Una variación en las proteínas de señalización en los linfocitos T puede provocar la pérdida del mecanismo efector, lo cual compromete la función de los linfocitos T y puede generar un trastorno inmunodeficiente. Estos cambios funcionales producen comportamientos diferentes en las células, lo cual puede generar una sobreexpresión de proteínas inductoras y un incremento en la activación celular.<sup>26</sup>

Diversos estudios muestran que pacientes con LES presentan alteraciones en los eventos tempranos de las vías de señalización de los linfocitos T, observando un aumento importante en la actividad de las señales mediadas por el calcio intracelular y en las vías de señalización por proteínas-quinasa. En concreto, las alteraciones en la señalización dada por modificaciones de proteínas citoplasmáticas se asocian en algunos casos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>26</sup>

### Deficiencia de RASGRP1

La proteína liberadora de nucleótidos de guanilo 1 de RAS (RASGRP1) es una molécula implicada en el intercambio de nucleótidos de guanina, interviniendo en la activación de receptores de membrana celular. La deficiencia de RASGRP1 origina la inmunodeficiencia combinada recesiva con susceptibilidad a los linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. De este modo, los defectos en RASGRP1 interfieren la remodelación citoesquelética, dando como resultado la proliferación defectuosa de células T y una función citotóxica deficiente por parte de los linfocitos T CD8 y células NK. De este modo, la defensa contra los virus y la eliminación de células malignas queda vulnerable.<sup>27</sup>

Diversos casos han presentado que la deficiencia de RASGRP1 promueve el desarrollo de linfadenopatía y autoinmunidad, en donde se incluyen citopenias autoinmunes, uveítis y hepatitis. Lo anterior ocurre como consecuencia de la muerte celular inducida por la activación de células T, contribuyendo a una mayor susceptibilidad a la linfoproliferación y la autoinmunidad.<sup>27</sup>

Se ha demostrado que la baja expresión de RASGRP1 produce una selección defectuosa de linfocitos T en ratones C57BL/6. En pacientes con autoinmunidad, se observó que la inflamación activa correlaciona con bajos niveles de expresión de RASGRP1 en linfocitos T CD4. En conjunto, se sugiere una relación directa entre el síndrome linfoproliferativo autoinmune con la pérdida de función de RASGRP1.<sup>27,28</sup>

De manera similar, la desregulación de los niveles de expresión de RASGRP1 se relaciona con el desarrollo de algunos tipos de leucemia y autoinmunidad. De manera interesante, existe una mayor expresión de RASGRP1 en modelos murinos y pacientes con leucemia de células T. Diversos estudios demostraron bajos niveles de expresión de RASGRP1 en pacientes con autoinmunidad.<sup>27,28</sup>

De manera similar, estudios realizados en ratones indican que la baja expresión de RASGRP1 resulta en la producción espontánea de anticuerpos antinucleares (ANA),

los cuales se presentan en las enfermedades autoinmunes y se dirigen contra los núcleos celulares del organismo.<sup>27,28</sup>

### Deficiencia de NFkB2

El factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), es un factor de transcripción compuesto por múltiples subunidades para la activación y regulación de la respuesta inmune. El complejo de NF- $\kappa$ B incluye a la subunidad p100, la cual es importante para llevar a cabo sus mecanismos de señalización celular. Existen variantes heterocigotas de pérdida de función que resultan en la haploinsuficiencia (situación en la que una sola copia de un gen se inactiva o se elimina y la copia funcional del gen no es suficiente para conservar el funcionamiento normal) de NF- $\kappa$ B. Esta anomalía se presenta en algunos pacientes con inmunodeficiencia común variable (ICV), un tipo de inmunodeficiencia primaria que se relaciona en mayor medida para el desarrollo de trastornos autoinmunes.<sup>29</sup>

Experimentos en ratones con mutaciones de NF- $\kappa$ B, presentan una insuficiencia de p52, lo cual provoca manifestaciones autoinmunes.<sup>30</sup>

### Deficiencia de ITCH

Los pacientes con deficiencia de ubiquitina ligasa humana (ITCH E3) suelen presentar retraso en el crecimiento. La ITCH limita el desarrollo y activación de linfocitos B por medio de las vías metabólicas dependientes de mTORC-1, siendo necesarias para la proliferación y activación de los linfocitos B.<sup>31,32</sup>

La producción de anticuerpos ocurre cuando las células B se activan en condiciones que promueven su diferenciación en células plasmáticas, y la calidad de los anticuerpos producidos está determinada por señales micro ambientales como la cooperación con los linfocitos T dentro de centros germinales.<sup>31,32</sup>

Estudios realizados en ratones demostraron que la ausencia de la proteína ITCH induce a la producción autoanticuerpos. De la misma forma, se ha identificado una mutación de pérdida de función en el gen ITCH en humanos, los cuales presentan enfermedad autoinmune multifacética grave, acompañada de la producción de autoanticuerpos.<sup>31,32</sup>

## Discusión

El sistema inmunológico tiene el objetivo de brindar protección al organismo ante sustancias propias y no propias. Para llevar a cabo la función de protección y defensa

del organismo, el sistema inmune trabaja en un equilibrio homeostático, y su ruptura, a consecuencia de factores ambientales, químicos, genéticos y microbiológicos, promueve el desarrollo de trastornos inmunológicos.<sup>1,2</sup> Existe evidencia que demuestra la relación existente entre las inmunodeficiencias primarias y el desarrollo de trastornos autoinmunes.<sup>16,17,18,19,20</sup> Los pacientes que padecen de algún tipo de inmunodeficiencia primaria presentan manifestaciones autoinmunes, convirtiéndose en la primera manifestación secundaria a la inmunodeficiencia.

A pesar de que la aparición de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias se presenta de manera frecuente, los mecanismos que siguen el desarrollo de estas complicaciones no son claros. El desarrollo de los linfocitos T y B resulta primordial para establecer una respuesta inmunológica efectiva. De esta manera, la falla en alguno de los puntos de maduración de los linfocitos T y B puede comprometer su función y promover la aparición de inmunodeficiencias.<sup>22,23</sup> Al mismo tiempo, la deficiente función de dichas células afecta de manera indirecta los mecanismos encargados de llevar a cabo la regulación del sistema inmunológico, en consecuencia, se generan células autoinmunes.

De igual forma, los eventos de señalización intracelular resultan relevantes para llevar a cabo la activación de las células del sistema inmunológico, por lo que la falla en alguno de los puntos de señalización puede comprometer la función de las células. Diversos estudios han demostrado que algunas moléculas de señalización intracelular presentan una acción dual, en donde su función se relaciona con procesos de activación celular y al mismo tiempo con mecanismos de regulación.<sup>24,25,26</sup> De esta manera, algunos trastornos de inmunodeficiencia tienen su origen en defectos de señalización intracelular, los cuales a su vez afectan los mecanismos de regulación inmunológica y propician el desarrollo de trastornos autoinmunes.

En conjunto, la generación de conocimiento que permita indagar en los mecanismos celulares y moleculares para el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con IDP, resulta importante para la comprensión de la fisiopatología de dichas enfermedades. De esta manera, se promueve el desarrollo de posibles alternativas terapéuticas que permitan controlar de forma específica el desarrollo de este tipo de trastornos inmunológicos.

## Conclusiones

Resulta evidente que los pacientes que padecen de alguna inmunodeficiencia primaria presentan manifestaciones autoinmunes. Defectos en el desarrollo y mecanismos de tolerancia de linfocitos T y B, deficiencia de moléculas importantes para el funcionamiento celular como RAS-GRP1, eventos de señalización celular mal regulados y deficiencia de moléculas de transducción de señales como NF- $\kappa$ B, son algunos ejemplos de los mecanismos que siguen el desarrollo de autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencias primarias.

El conocimiento de dichos mecanismos y la investigación en el área permiten realizar el diagnóstico de los trastornos inmunológicos antes descritos de manera específica y oportuna. De este modo, es importante continuar generando nuevo conocimiento que impacte en el entendimiento de los mecanismos celulares y moleculares en este tipo de patologías.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Kölliker Frers R. Inmunología, Inmunopatogenia y fundamentos clínico-terapéuticos. Buenos Aires, Argentina: Corpues; 2016.
- Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe*. 2019 Ene; 25(1): 13-26. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.006.
- Rayner F, Isaacs JD. Therapeutic tolerance in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dic; 48(3): 558-562. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.008.
- Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev*. 2019 Nov; 292(1): 90-101. doi: 10.1111/imr.12821.
- Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, Tanaka A, Ichiyama K, Ohkura N. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol*. 2020 Abr; 38: 541-566. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
- Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017 May; 17(5): 281-294. doi: 10.1038/nri.2017.19.
- Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Abr-Jun; 52(2): 205-12. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_12.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021 Abr; 20(4): 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
- Di Florio DN, Sin J, Coronado MJ, Atwal PS, Fairweather D.

- Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol.* 2020 Abr; 31:101482. doi: 10.1016/j.redox.2020.101482.
10. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017 Jun; 18(7): 716-724. doi: 10.1038/ni.3731.
  11. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018 Oct; 4;9:2279. doi: 10.3389/fimmu.2018.02279.
  12. Demirdag Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Dic; 33(6): 657-675. doi: 10.1097/MOP.0000000000001075.
  13. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov; 40(6): 465-469. doi: 10.2500/aap.2019.40.4273.
  14. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018 Ene; 38(1): 129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
  15. Lewandowicz-Uszyńska A, Pasternak G, Świerkot J, Bogunia-Kubik K. Primary Immunodeficiencies: Diseases of Children and Adults - A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1289: 37-54. doi: 10.1007/5584\_2020\_556.
  16. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019 May; 99: 52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011.
  17. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow AS. Déficit immunitaire primitif de l'adulte et auto-immunité [Primary immunodeficiency and autoimmunity]. *Rev Med Interne.* 2017 Jun; 38(6): 383-392. French. doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.388.
  18. Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol.* 2016 May; 36 Suppl 1:57-67. doi: 10.1007/s10875-016-0294-1.
  19. Hoyos-Bachiloglu R, Chou J. Autoimmunity and immunodeficiency. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 Mar; 32(2): 168-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000688.
  20. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Dic; 14(1): 7-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.198.
  21. Hervé M, Isnardi I, Ng YS, Bussel JB, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, Meffre E. CD40 ligand and MHC class II expression are essential for human peripheral B cell tolerance. *J Exp Med.* 2007 Jul; 204(7): 1583-93. doi: 10.1084/jem.20062287.
  22. Meffre E, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2008 Dic; 20(6): 632-8. doi: 10.1016/j.coi.2008.09.001.
  23. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dic; 1246:1-10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06347.x.
  24. Ng YS, Wardemann H, Chelnis J, Cunningham-Rundles C, Meffre E. Bruton's tyrosine kinase is essential for human B cell tolerance. *J Exp Med.* 2004 Oct; 200(7): 927-34. doi: 10.1084/jem.20040920. P
  25. Friedline RH, Brown DS, Nguyen H, Kornfeld H, Lee J, Zhang Y, et al. CD4+ regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance. *J Exp Med.* 2009 Feb; 206(2): 421-34. doi: 10.1084/jem.20081811
  26. Chuang HC, Tan TH. MAP4K Family Kinases and DUSP Family Phosphatases in T-Cell Signaling and Systemic Lupus Erythematosus. *Cells.* 2019 Nov; 8(11): 1433. doi: 10.3390/cells8111433.
  27. Salzer E, Cagdas D, Hons M, Mace EM, Garncarz W, Petronczki ÖY, et al. RASGRP1 deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. *Nat Immunol.* 2016 Dic; 17(12): 1352-1360. doi: 10.1038/ni.3575.
  28. Baars MJD, Douma T, Simeonov DR, Myers DR, Kulhanek K, Banerjee S, Zwakenberg S, et al. Dysregulated RASGRP1 expression through RUNX1 mediated transcription promotes autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2021 Feb; 51(2):471-482. doi: 10.1002/eji.201948451.
  29. Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, Franks ZF, Durtschi JD, Margraf RL, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-κB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013 Nov; 93(5): 812-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.009.
  30. Wirasinha RC, Davies AR, Srivastava M, Sheridan JM, Sng XYX, Delmonte OM, et al. Nfkb2 variants reveal a p100-degradation threshold that defines autoimmune susceptibility. *J Exp Med.* 2021 Feb; 218(2): e20200476. doi: 10.1084/jem.20200476.
  31. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, Torres-Martinez W, Sherman EA, Squires RH, et al. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar; 86(3): 447-53. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.028.
  32. Moser EK, Roof J, Dybas JM, Spruce LA, Seeholzer SH, Cancro MP, et al. The E3 ubiquitin ligase Itch restricts antigen-driven B cell responses. *J Exp Med.* 2019 Sep; 216(9): 2170-2183. doi: 10.1084/jem.20181953.