

Rev Biomed 2004; 15:49-55.

El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados.

Revisión

Sergio H. Sánchez-Rodríguez¹, Gerardo E. Barajas-Vásquez¹, Elena D. Ramírez-Alvarado¹, Alejandra Moreno-García¹, Olga Y. Barbosa-Cisneros².

¹Departamento de Inmunología y Biología Molecular. Centro de Biología Experimental, ²Laboratorio de Biología Celular. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas, Guadalupe, Zacatecas, México.

RESUMEN.

El sistema inmune (SI) tiene como función primordial la defensa del organismo, a través del reconocimiento de antígenos potencialmente patógenos y su eliminación mediante dos mecanismos efectores: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Sin embargo, éstos pueden fallar por una inadecuada respuesta a patógenos (inmunodeficiencia), por falta de reconocimiento a lo propio (autoinmunidad) o por una respuesta exagerada e inapropiada a un antígeno (hipersensibilidad).

Por tanto, el reconocimiento de lo propio y lo no propio por el sistema inmune es de capital importancia para el entendimiento de la autoinmunidad. Para prevenir la autoagresión, el SI cuenta con mecanismos que le permiten identificar a los antígenos derivados de la misma (alógenicos) o de otras especies (xenogénicos) y puede distinguirlos de los propios (singénicos).

Una característica común de las enfermedades autoinmunes es el rompimiento de la tolerancia a los

antígenos propios y una de las consecuencias de esta disfunción inmune es la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son blanco para la producción de autoanticuerpos. (*Rev Biomed 2004; 15:49-55*)

Palabras clave: Sistema inmune, autoinmunidad, antígenos, anticuerpos, autoanticuerpos

SUMMARY.

The phenomenon of autoimmunity: diseases and related antigens.

The main function of the immune system is to defend the organism by recognising potentially pathogenic antigens and their elimination; however such mechanisms may fail through two effector mechanisms: humoral immunity and cellular immunity, under certain circumstances resulting in a lack of immune response to pathogens (immunodeficiency) or failure by lack of self recognition (autoimmunity), or the immune system

Solicitud de sobretiros: Dr. Sergio H. Sánchez-Rodríguez. Departamento de Inmunología y Biología Molecular. Centro de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas. Calzada de la Revolución s/n, Col. Tierra y Libertad, Apartado postal 12, C.P. 98600, Guadalupe, Zacatecas, México. Tel/Fax (492) 921-13-26. E-mail: smdck@hotmail.com

Recibido el 7/Abril/2003. Aceptado para publicación el 8/Septiembre/2003.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb041517.pdf>

may respond to determine antigens in an exaggerated way producing hypersensitivity.

Therefore the self and non-self recognition is key to understand autoimmunity. The immune system possesses a variety of HL-A mediated mechanisms that allow the immune system to identify alogenic, xenogenic and singenic antigens.

The hallmark of autoimmune diseases is the breaking down of tolerance to autoantibody production against a broad variety of self antigens, that are the target of autoantibodies and sensitized cells.

(Rev Biomed 2004; 15:49-55)

Key words: Immune system, autoimmunity, antigens, antibodies, autoantibodies.

INTRODUCCIÓN.

El sistema inmune (SI) tiene como función primordial la defensa del organismo, a través del reconocimiento de antígenos potencialmente patógenos y su eliminación mediante dos mecanismos efectores: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Sin embargo, éstos pueden fallar por una inadecuada respuesta a patógenos (inmunodeficiencia), por falta de reconocimiento a lo propio (autoinmunidad) o por una respuesta exagerada e inapropiada a un antígeno (hipersensibilidad) (1).

Paul Ehrlich a inicios del siglo XX denominó *Horror autotoxicus* a la propiedad del SI en individuos normales de prevenir el desarrollo de autoinmunidad, la cual se pensaba que era patológica (2). Ahora sabemos que no es necesariamente patológica ni ocasional, ya que los fenómenos autoinmunes pueden presentarse en sujetos normales o pueden acompañar a algunas enfermedades infecciosas y sólo bajo ciertas circunstancias evolucionaran a enfermedad, encontrando que la autoinmunidad, en individuos sanos, aumenta con frecuencia al avanzar la edad. La respuesta se caracteriza en general por anticuerpos de baja afinidad y, además, habitualmente se restringe un número limitado de epítomos (3).

Por tanto, el reconocimiento de lo propio y lo

no propio por el SI es de capital importancia para el entendimiento de la autoinmunidad. Para prevenir la autoagresión, el SI cuenta con mecanismos que le permiten identificar a los antígenos derivados de la misma (alogénicos) o de otras especies (xenogénicos) y puede distinguirlos de los propios (singénicos) (3,4). Existen tres mecanismos que explican la tolerancia y el reconocimiento de los antígenos propios, éstos son: la delección clonal, la anergia clonal y la mutación somática. Al fallar estos mecanismos, en especial si el antígeno semeja a los componentes propios del organismo, la respuesta inmune podría resultar en enfermedad autoinmune.

Los criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes fueron propuestos desde 1962 por Milgrom y Witbesky y se encuentran descritos en la cuadro 1. De acuerdo a estos criterios, las enfermedades autoinmunes definidas son: el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Graves, la miastenia gravis, el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática, la oftalmía simpática y la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades que cursan con fenómenos autoinmunes se clasifican como probables, ya que su papel patogénico aún no ha sido demostrado, y son: la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren primario (SS), la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria. Mientras que las enfermedades asociadas a autoinmunidad son: la tiroiditis de Hashimoto, fiebre reumática, anemia perniciosa, esclerosis sistémica y la polimiositis (3,5).

En la patogenia de las enfermedades autoinmunes se han implicado estímulos ambientales, que inducen una respuesta inmune anormal. Por ejemplo, bajo un estímulo exógeno como la luz ultravioleta (L-UV) se liberan algunos antígenos autólogos que se translocan de los compartimentos celulares en los que están confinados en condiciones fisiológicas, generando autoinmunidad en aquellos individuos que presentan susceptibilidad genética (6).

Cuadro 1**Criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes, propuestos desde 1962 por Milgrom y Witbesky.****Criterios mayores:**

La presencia en los pacientes (pero no en los individuos normales) afectados por un proceso patológico "bien definido" de un autoanticuerpo, o respuesta mediada por células contra uno o más componentes propios relacionados directamente con el tejido afectado, o capaces de formar complejos inmunes que induzcan daño tisular a distancia.

Ausencia de un agente infeccioso en las lesiones (en fase crónicas).

Demostración de la respuesta autoinmune en el proceso patológico por:

- a) Reproducción de la enfermedad en un modelo experimental mediante transferencia pasiva de autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos.
- b) Mejoría o desaparición de los síntomas después de la remoción selectiva de la autorrespuesta.

Criterios menores:

1. Mejoría o remisión del proceso patológico mediante el uso de terapia con esteroides y/o inmunosupresores.
2. Presencia de infiltrado inflamatorio en sitios afectados.
3. Depósitos de anticuerpos o linfocitos T en lesiones.
4. Hipergamaglobulinemia.
5. Otros autoanticuerpos relacionados o no con el proceso patológico.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.

Una característica común de las enfermedades autoinmunes, es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y una de las consecuencias de esta disfunción inmune es la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son blanco para la producción de autoanticuerpos.

En 1948 Hargraves describió el "fenómeno LE" en sueros de pacientes con LES, el cual es inducido por anticuerpos anti-desoxirribonucleoproteínas que se fijan al material nuclear liberado por células traumatizadas de forma artificial y finalmente son fagocitadas por polimorfonucleares. Este fenómeno marcó el punto de partida para el estudio de los anticuerpos antinucleares (AAN) (7). Además de los pacientes con LES, los AAN se detectan en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, como son: la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren y la enfermedad mixta del tejido conectivo. El diagnóstico de estas enfermedades se establece con bases clínicas. Sin embargo, a menudo el médico se enfrenta a pacientes cuyos signos y síntomas son comunes a varias enfermedades reumáticas y en estos casos la detección de AAN es de gran utilidad como orientadores del diagnóstico y para evaluar la efectividad del tratamiento.

Algunos de los pacientes con LES, además de presentar AAN, también pueden desarrollar

autoanticuerpos con especificidad para DNA nativo o de cadena doble (DNAn) o contra la molécula de cadena sencilla (DNAs). Los primeros se detectan aproximadamente en un 70% de los pacientes activos y con enfermedad renal, mientras que los anti-DNAs pueden tener una prevalencia alta en LES y en otras enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo (3,8). De igual forma, existen otros autoanticuerpos que los pacientes con LES muestran ser directamente patogénicos en modelos animales y en enfermedades humanas. Tal es el caso de los anticuerpos anti-Ro y anti-La que están aparentemente involucrados en el bloqueo cardíaco congénito (BCC) y en el síndrome de lupus neonatal (LN), mientras que los anticuerpos anti-fosfolípidos participan en un síndrome caracterizado por trombosis de venas y arterias (9). Los anticuerpos anti-Ro60 se detectan en suero de pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo. Los anticuerpos generalmente son de clase IgG, sin embargo, también pueden ser de clase IgM (10).

En la detección de los AAN se utilizan diferentes técnicas inmunológicas. La inmunofluorescencia (IF) constituye el método más empleado. Ésta técnica permite determinar la estructura celular reconocida por los autoanticuerpos y el uso de líneas celulares mantenidas en cultivo ha demostrado ser la mejor opción para la determinación de estos; las células provienen de diversos órganos y tejidos de mamíferos, así como de líneas tumorales humanas y de células

SH Sánchez-Rodríguez, GE Barajas-Vásquez, ED Ramírez-Alvarado, A Moreno-García, OY Barbosa-Cisneros.

transformadas, generalmente por virus, que bajo esta condición tienen la propiedad de sobreexpresar antígenos particulares, lo que facilita su detección. Las técnicas inmunoenzimáticas, las de radioinmunoensayo y más recientemente la quimioiluminiscencia y la fluorimetría, han permitido la medición precisa de los niveles de anticuerpos. Finalmente, el Western blot y la inmunoprecipitación han contribuido a la caracterización molecular de diversos autoantígenos. De igual forma, el análisis bioquímico y funcional de los autoantígenos nucleares, ha permitido establecer la naturaleza de las macromoléculas y en algunos casos se ha podido elucidar su función celular (3).

Los antígenos nucleares que son blanco de los AAN se pueden clasificar, de acuerdo a sus propiedades estructurales y funcionales, en dos grupos: El primer grupo está formado por las partículas ribonucleoproteicas (RNP) involucradas en la regulación del metabolismo del RNA. Los autoantígenos que pertenecen a este grupo son: las ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNA), pequeños RNPs nucleolares (snRNP), el complejo Th/To RNP y la ribonucleoproteína Ro (RNP-Ro) (8). El otro grupo de autoantígenos está relacionado con las proteínas que son separadas por miembros de la familia de las caspasas (ICE). Estos incluyen a la enzima reparadora del DNA (poly A ribosa polimerasa), la snRNP U1 de 70 KDa, la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de DNA (DNA-PK), proteínas del aparato nuclear mitótico y la lámina nuclear B (11).

ANTÍGENOS RO/SS-A Y LA/SS-B.

Los antígenos Ro (SS-A) y La (SS-B) son RNPs que forman un complejo antigénico de distribución nuclear y citoplásmica; los primeros antecedentes del sistema Ro/anti-Ro fueron reportados por Anderson en 1961, quien describió un sistema de precipitinas en el suero de pacientes con SS y estos anticuerpos reaccionaban contra extractos de diferentes tejidos (12).

El antígeno La es una proteína de 48 kDa, que al ser purificada genera productos de degradación con pesos moleculares hasta de 40 kDa, por lo que

inicialmente sus características moleculares resultaron diferentes. Estos antígenos están asociados fundamentalmente a los anticuerpos detectados en pacientes con SS primario, en LES se reporta hasta un 60% y 15% en lupus cutáneo subagudo, mientras que en el BCC alcanzan una prevalencia hasta de un 89%.

El antígeno La es conservado filogenéticamente y se ha detectado en diversas especies. Por ejemplo, las células de mamíferos contienen 2×10^7 copias de la proteína que tiene una amplia distribución celular (núcleo, nucleolo y citoplasma), la que deriva de sus funciones, como son la biosíntesis, ensamble molecular con los pequeños RNAs y su reciclamiento. El análisis de la secuencia completa de su cDNA permite deducir que tiene un dominio fosforilable y un motivo consenso de RNP, cuya secuencia de aminoácidos es común para la mayoría de las proteínas que unen RNA (13,14).

En relación al antígeno Ro, Clark, Reichlin y Tomasi en 1969, encontraron el antígeno en la fracción citoplasmática de algunos tejidos humanos, especialmente en el bazo y lo llamaron Ro. El nombre de Ro corresponde a las letras de la paciente con Lupus en la que por primera vez se detectaron estos anticuerpos reactivos contra el extracto de bazo humano (15). Años después, Alspaugh y Tan describen un antígeno nuclear soluble al que llaman SS-A, con el que reaccionaban los sueros de pacientes con el SS (16). Posteriormente, Alspaugh y Madison utilizando sueros anti-Ro y anti-SS-A demuestran que Ro y SS-A eran inmunológicamente idénticos (3,17). También se ha encontrado que en queratinocitos irradiados con luz ultravioleta-A, la transcripción y expresión de los genes fas-L y bax es aumentada por efecto de la irradiación ultravioleta, no así el gen del antígeno Ro60; mientras que la redistribución del antígeno Ro60 es inducido de manera paralela a la activación de los genes apoptóticos fas-L y bax, como causa de la irradiación con luz UV-A (18).

ANTÍGENO RNPRo: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

En 1983 Wolin y Steitz lograron importantes

avances en la caracterización molecular del complejo RNPRo. De estos estudios pioneros a la fecha se ha demostrado: a) que el antígeno Ro está constituido por tres proteínas, una de 60, 54 y 52 kDa denominadas respectivamente Ro60, Ro54 y Ro52; a ésta última se le encuentra asociada la proteína La de 48 kDa; b) que la proteína Ro forma un complejo con los pequeños RNAs de la serie hY y que los genes para Ro y los pequeños RNAs son adyacentes y cuentan con una sola copia en el genoma humano y c) el sitio de interacción de la proteína Ro60 con el asa del RNA (19,20).

La estructura completa del antígeno Ro60 fue dilucidada por Deutscher y col., quienes clonaron el cDNA que codifica para la proteína, el cual contiene 1817 nucleótidos (nt). Así mismo, encontraron que el gen de Ro60 tiene un solo marco de lectura abierto que termina en un codón TAA, ubicado en las posiciones 1654-1656 y que la señal de poliadenilación AATGAA se encuentra en las posiciones 1744-1749. La secuencia deducida de 538 aminoácidos tiene un peso molecular de 60.6 kDa y contiene una estructura secundaria de hélice ubicada en la parte central de la molécula con un motivo parecido a dedos de Zinc en los aminoácidos 305 a 323 y una secuencia consenso de unión a RNA entre los aminoácidos 124 a 131 (21).

La proteína Ro de 52 kDa (Ro52) no se une directamente a los hYRNAs, pero sí está asociada al complejo Ro a través de una interacción proteína-proteína con Ro60. Ro52 probablemente reside en el citoplasma y está involucrada en la regulación de genes. También es reconocida por sueros anti-Ro.

Se ha descrito una proteína Ro adicional de 46 kDa (Ro46), que presenta una secuencia líder hidrofóbica y su región amino-terminal es típica de las moléculas que se transportan al retículo endoplásmico (RE). Su dominio carboxilo-terminal es clásico de las proteínas retenidas en este organelo y además, fija calcio. Esta secuencia es homóloga a la proteína de conejo llamada calreticulina, por lo que se piensa, que Ro46 puede ser una calreticulina humana (22).

FUNCIÓN Y LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DEL COMPLEJO RNPRo.

La función exacta del complejo Ro no se conoce. Algunos datos experimentales del grupo de Bachmann (21), sugieren que esta RNP podría tener un papel en el control de la conversión de formas activas o inactivas del RNAm durante el proceso de traducción. Por otro lado y con respecto a las dos secuencias consenso de unión al DNA y el motivo de dedos de Zinc entre los aminoácidos 305-323, se ha sugerido que pudiera jugar un papel importante en la unión de la proteína Ro60 al DNA o en unir el complejo Ro con factores de transcripción como el TFIIIA, lo cual pudiera significar que participa en funciones de transcripción y traducción a nivel de prosomas (21). O'Brien y Wolin encontraron que la proteína Ro60 forma un complejo con algunos RNAr que poseen un exceso de nucleótidos, probablemente generados durante la terminación de la transcripción; estos nucleótidos adicionales inducen su degradación, por lo que se ha sugerido que Ro60 participa en el control de calidad de los RNAr (23).

Hendrick y col. detectaron que el antígeno Ro60 se encontraba en el citoplasma (24), sin embargo, los estudios de Harmon y col. reportan su localización nuclear, ya que los anticuerpos anti-Ro inducían un patrón granular en células HEp-2, por lo que surgió una gran controversia relacionada con su localización. Posteriormente el grupo holandés de van Venrooij demostró que la ribonucleoproteína se encuentra en ambos compartimentos (25).

El análisis de las fracciones nucleares y citoplásmicas de los ensayos de traducción *in vitro* y microinyección de productos de transcripción de La/SS-B, Ro52 y Ro60 en ovocitos de *Xenopus laevis*, muestran que La/SS-B se encuentra principalmente en el núcleo y solamente una pequeña fracción en el citoplasma, en tanto que Ro60 está en el núcleo, aunque en menor cantidad que La, y Ro52 se detecta en su mayoría en el citoplasma, aun cuando también está presente en el núcleo (25-27).

CONCLUSIONES.

El sistema inmune tiene como función primordial

la defensa del organismo mediante dos mecanismos efectores: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Sin embargo, al fallar por falta de reconocimiento a lo propio, genera un proceso autoinmune. Una característica común de las enfermedades autoinmunes es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios y la consecuencia de esta disfunción inmune es la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias, que son blanco para la producción de autoanticuerpos.

REFERENCIAS.

- 1.- Moreno-Rodríguez J. Respuesta inmune y mecanismos de autoinmunidad. México: Noriega UTEHA; 1996. p. 15-6.
- 2.- Ehrlich P, Morgenroth J, Über Hämolyse, Dritte Mitteilung, Berl Klin Wochenschr 1900; 37:453.
- 3.- Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E, Moreno-Rodríguez J. Biología de los anticuerpos antinucleares. Serie Científica y Tecnológica-DGIP-UAZ. Primera Edición. Zacatecas, Méx 1997; cap-2, cap-4, cap-5.
- 4.- Cabral-Arellano F, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Idiotipos y antiidiotipos: estructura y función en autoinmunidad. Rev Mex Reumat 1996;11:107-16.
- 5.- Milgrom F, Wtebsky E. Autoantibodies and autoimmune diseases. JAMA 1962;181:706-716.
- 6.- Avalos-Díaz E, Aguilera-Galaviz A, Herrera-Esparza R. UV-A Irradiation increases the expression of the 60 kD Ro antigen in human keratinocytes. Chron Derm 1996;6:791-801.
- 7.- Hargraves MM, Richmond H, Murton R. Presentation of two bone marrow elements: The "tart" cells and the "LE" cell. Mayo Clin Proc 1948; 23:25.
- 8.- Von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1995;24:323-358.
- 9.- Goldstein R, Duvic M, Targoff I, Reichlin M, McMenemy A, Reveile J, *et al.* HLA-D region genes associated with autoantibody responses to histidyl-transfer RNA synthetase Jo-1 and other translation-related factors in myositis. Arthritis Rheum 1990;33:1240-8.
- 10.- Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E, Almanza L. Ro/Anti-Ro en la Biología Humana. Rev Mex Reumat 1987;2:2-6.
- 11.- Casiola-Rosen LA, Miller DK, Anhalt GJ, Rosen A. Specific cleavage of the 70 KDa protein component of the U1 small nuclear riboprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death. J Biol Chem 1994; 269:30757-60.
- 12.- Anderson JR, Gray KG, Bed JS. Precipitating antibodies in Sjögren diseases. Lancet 1961;2:456-60.
- 13.- Mamula MJ, Silverman ED, Laxer RM, Bentur L, Isacovics B, Hardin JA. Human monoclonal anti-La antibodies the La protein resides on a subset of Ro particles. J Immunol 1989;143:2923-8.
- 14.- Dickey WD, Van Egmond JE, Hardgrave KL, Harley JB, Scofield RH. Presence of anti-La(SS-B) is associated with binding to the 13-kD carboxyl terminus of 60-kD Ro(SS-A) in systemic lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1993;100:412-6.
- 15.- Clark GM, Reichlin M, Tomasi T. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients systemic lupus erythematosus. J Immunol 1969;102:117-22.
- 16.- Alspaugh MA, Talal N, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren syndrome. Arthritis Rheum 1976;19:216-22.
- 17.- Alspaugh MA, Madison P. Resolution of the identity of certain antigen antibody system in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. An interlaboratory collaboration. Arthritis Rheum 1979;22:796-8.
- 18.- Bollain-y-Goytia JJ, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Fas ligand and Bax gene transcription contributes to Ro60 ribonucleoprotein redistribution in UV-A irradiated human keratinocytes. Joint Bone Spine 2000;67:283-9.
- 19.- Wolin S, Steitz J. Genes for two small cytoplasmic Ro RNAs are adjacent and appear to be single-copy in the human genome. Cell 1983;32:735-44.
- 20.- Wolin S, Steitz J. The Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins: identification of the antigenic protein and its binding site on the Ro RNAs. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:1996-2000.
- 21.- Deutscher S, Harley J, Keene J. Molecular analysis of the 60-kDa human Ro ribonucleoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:9479-83.
- 22.- McCauliffe D, Sontheimer R. Molecular characterization of the Ro/SS-A autoantigens. J Invest

Dermatol 1993;100:73-9.

23.- O'Brien CA, Marguelot K, Wolin SL. Xenopus Ro ribonucleoproteins: Members of an evolutionary conserved class of cytoplasmic ribonucleoproteins. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7250-4.

24.- Hendrick JP, Wolin S, Rinke J, Lerner R, Steitz J. Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins of uninfected mammalian cells. Mol Cell Biol 1981;1:1138-49.

25.- Peek R, Pruijn GJM, Van der kemp AJW, Van Venrooij WJ. Subcellular distribution of Ro ribonucleoprotein complex and their constituents. J Cell Sci 1993;106:926-35.

26.- López-Luna A, Ramírez-Santoyo M, Barbosa-Cisneros OY, Avalos-Díaz E, Moreno J, Herrera-Esparza R. Phosphorylation profiles of 60 kDa antigen in synchronized HEp-2 cells. Scan J Rheumatol 1995; 24:293-9.

27.- Ramos-De León MP, Herrera-Esparza R. Tyrosine kinase participate in phosphorylation of the Ro60 ribonucleoprotein. Rev Rhum Engl Ed 1998; 65:89-93.