

O'Byrne-DeValdenebro A. Inmunotoxicología.

Curso de posgrado en Medicina biológica de la Sociedad Argentina de Medicina Biológica y Holística (SAMByH) en la Asociación Médica Argentina (AMA)
Ciudad autónoma de Buenos Aires (Argentina), 26 d marzo de 2021

Se solicita citar esta conferencia como:

**O'Byrne-DeValdenebro A. Inmunotoxicología.
Noxas exógenas en la etiopatogenia de la
enfermedad inmunológica.**

Clase dictada en formato virtual, en el Curso anual de posgrado en Medicina biológica, el 26 de marzo de 2021.
Organizado por SAMByH & AMA, versión 2021.

Gracias,
Dr. med. Arturo O'Byrne De V.

1



Inmunotoxicología

Noxas exógenas en la etiopatogenia de la enfermedad inmunológica

Dr. med. Arturo O'Byrne De V.

Médico biológico – Centro de Medicina Biológica, Cali (Colombia)

**Concurrencia terminada en Inmunología clínica – Hospital de
agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires (Argentina)**

2

Objetivos

- Caracterizar diversos elementos tóxicos ambientales y laborales como noxas potenciales para el sistema inmune.

3

Objetivos

- Comprender los mecanismos de alteración del sistema inmune inducidos por noxas exógenas de tipo tóxico.

4

- Definiciones & generalidades
- Tóxicos y sistema inmune
 - Mecanismos generales de alteración de la función inmunológica por exposición a tóxicos
 - Investigación y evaluación en inmunotoxicología
 - Metales
 - Pesticidas
 - Otros xenobióticos
- Conclusiones

Agenda

5

“Nothing in immunology is ever as simple as it first seems.”

Dent LA. For better or worse: common determinants influencing health and disease in parasitic infections, asthma and reproductive biology. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 255-272.

6



7



8

Sistema inmunológico

Generalidades



Defensa inmunológica

Reconocimiento y discriminación entre propio y lo extraño

Respuesta efectora vs. Respuesta tolerogénica

Según naturaleza y presentación del Ag

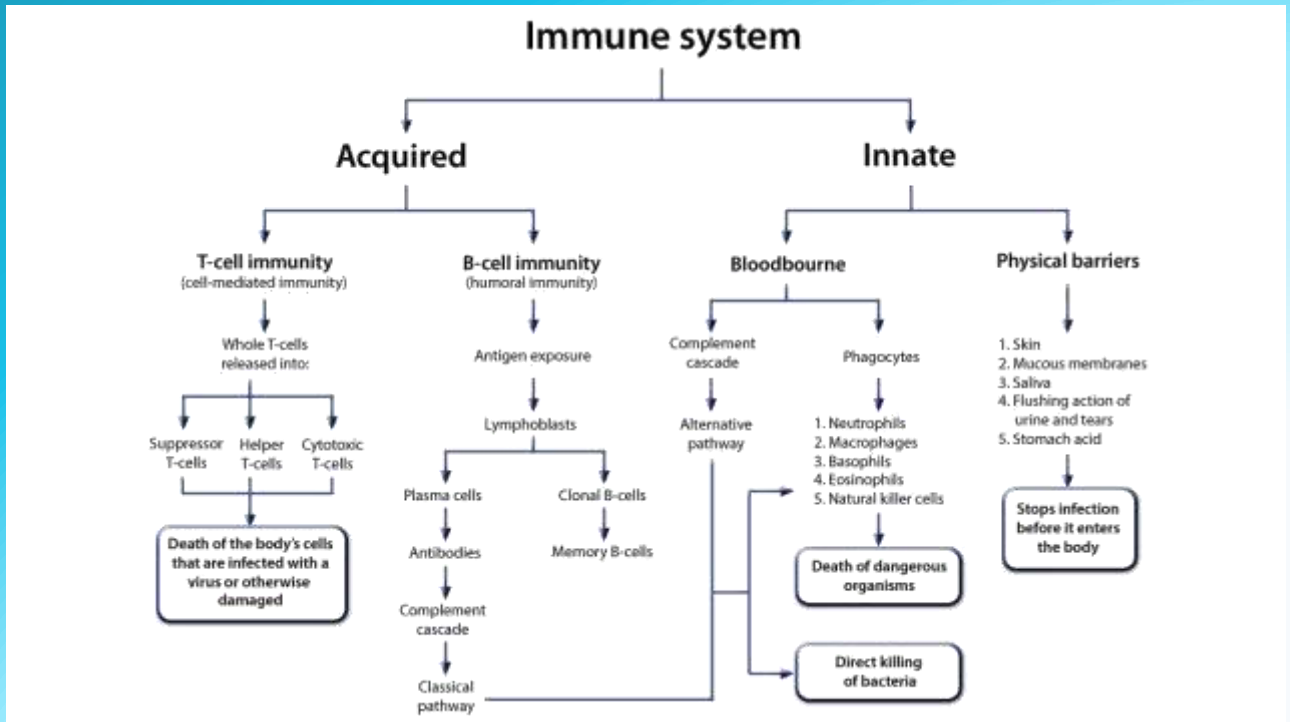
9



Sistema inmunológico

Generalidades – Función

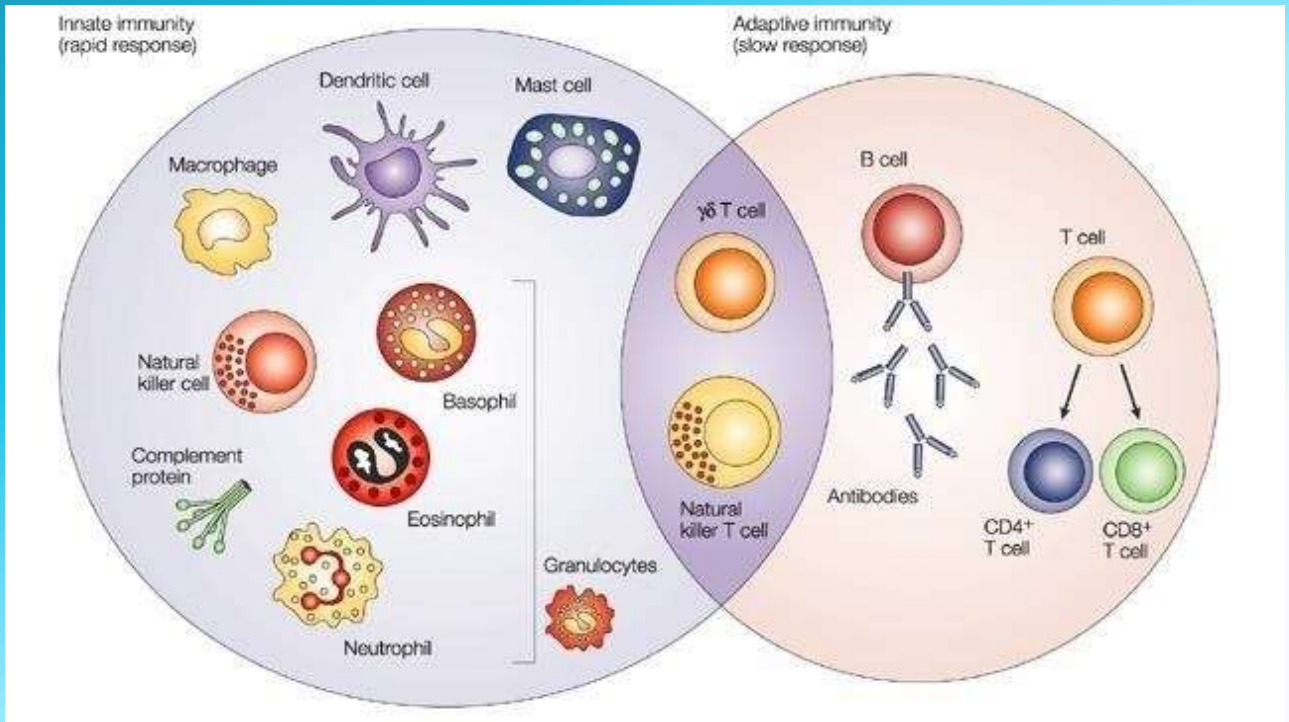
10



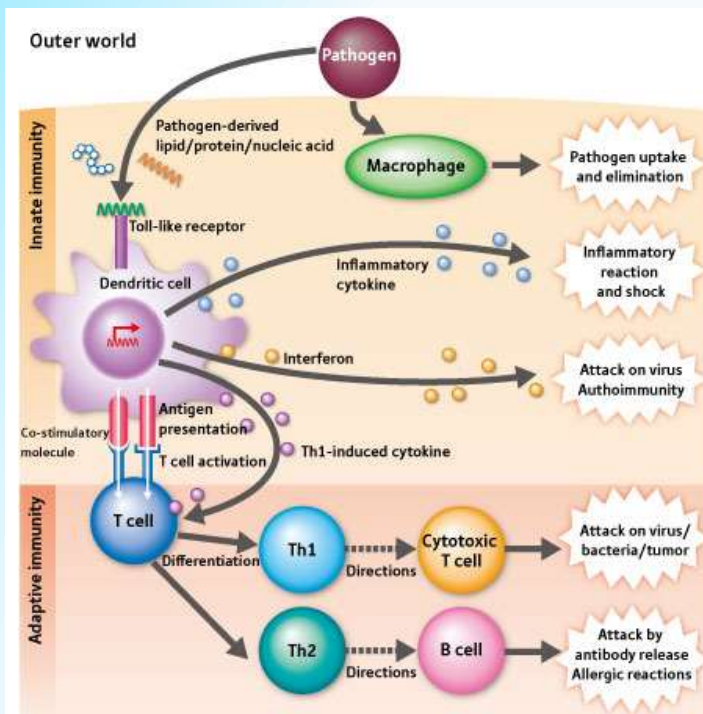
11

TABLE 3-1 Innate and adaptive immunity		
Attribute	Innate immunity	Adaptive immunity
Response time	Minutes/hours	Days
Specificity	Specific for molecules and molecular patterns associated with pathogens	Highly specific; discriminates even minor differences in molecular structure; details of microbial or nonmicrobial structure recognized with high specificity
Diversity	A limited number of germ line-encoded receptors	Highly diverse; a very large number of receptors arising from genetic recombination of receptor genes
Memory responses	None	Persistent memory, with faster response of greater magnitude on subsequent infection
Self/nonself discrimination	Perfect; no microbe-specific patterns in host	Very good; occasional failures of self/nonself discrimination result in autoimmune disease
Soluble components of blood or tissue fluids	Many antimicrobial peptides and proteins	Antibodies
Major cell types	Phagocytes (monocytes, macrophages, neutrophils), natural killer (NK) cells, dendritic cells	T cells, B cells, antigen-presenting cells

12

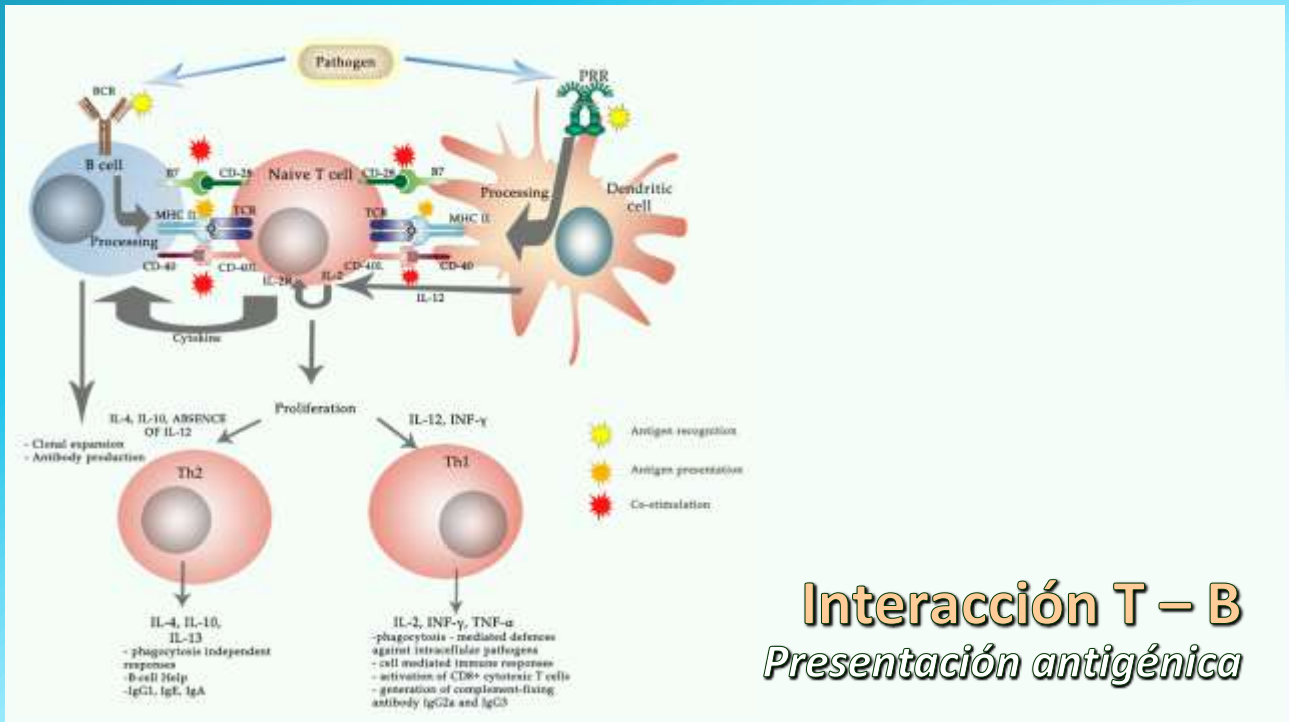


13



Respuesta inmune Continuo Innata – Adaptativa

14



15

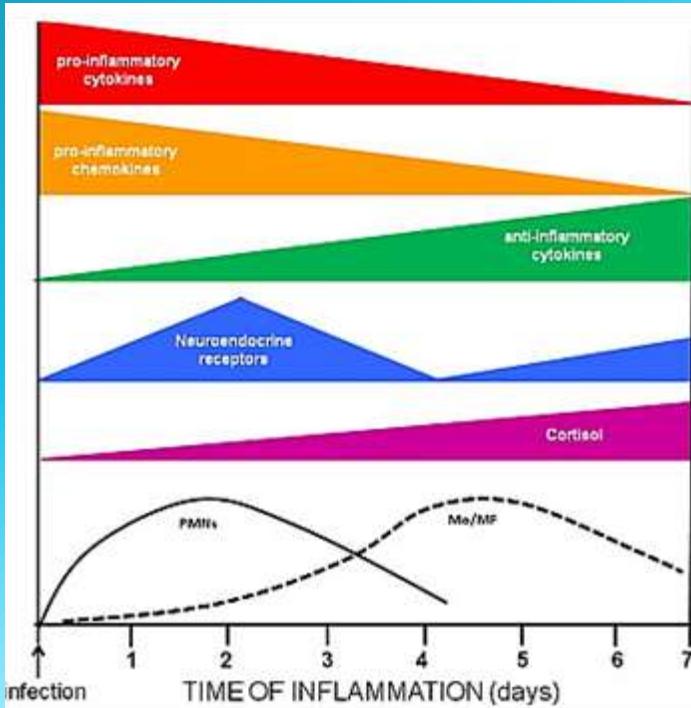
En óptimas condiciones se producen reacciones coordinadas entre diversos tipo de células

Se defiende efectivamente al sistema de ciertos Ag mientras se tolera muchos otros

Interacción armónica con el resto del sistema, especialmente PNEI

Sistema inmunológico
Generalidades

16



Inmunidad innata Inflamación – Coordinación

17

Sistema inmunológico Inflamación

Respuesta inflamatoria

Reacción efectora

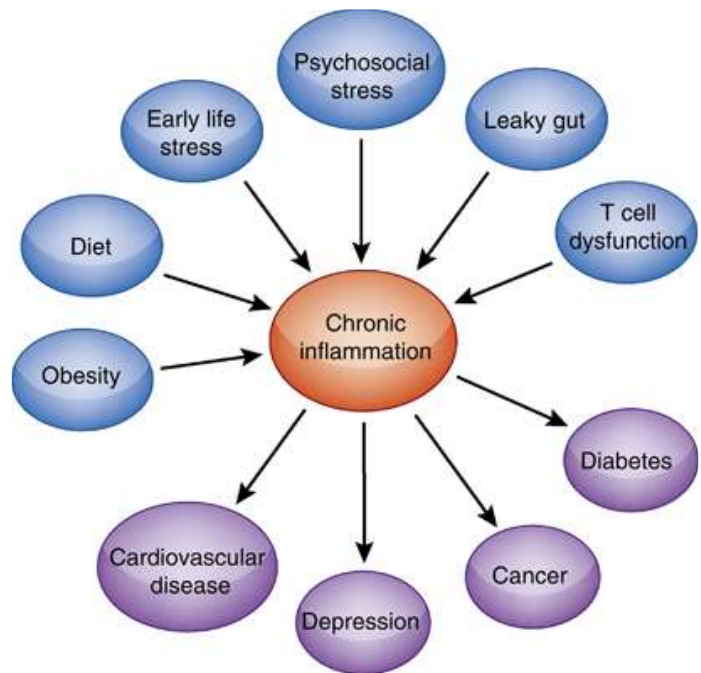
Inactivar, neutralizar y eliminar
noxas de diferente naturaleza

Pone en marcha una cascada
de eventos en la MEC

18

Inflamación crónica

Causas & Consecuencias



19



• Toda la mucosa con sus estructuras linfáticas asociadas son parte de un sistema inmune común de las mucosas...

20

Sistema inmunológico

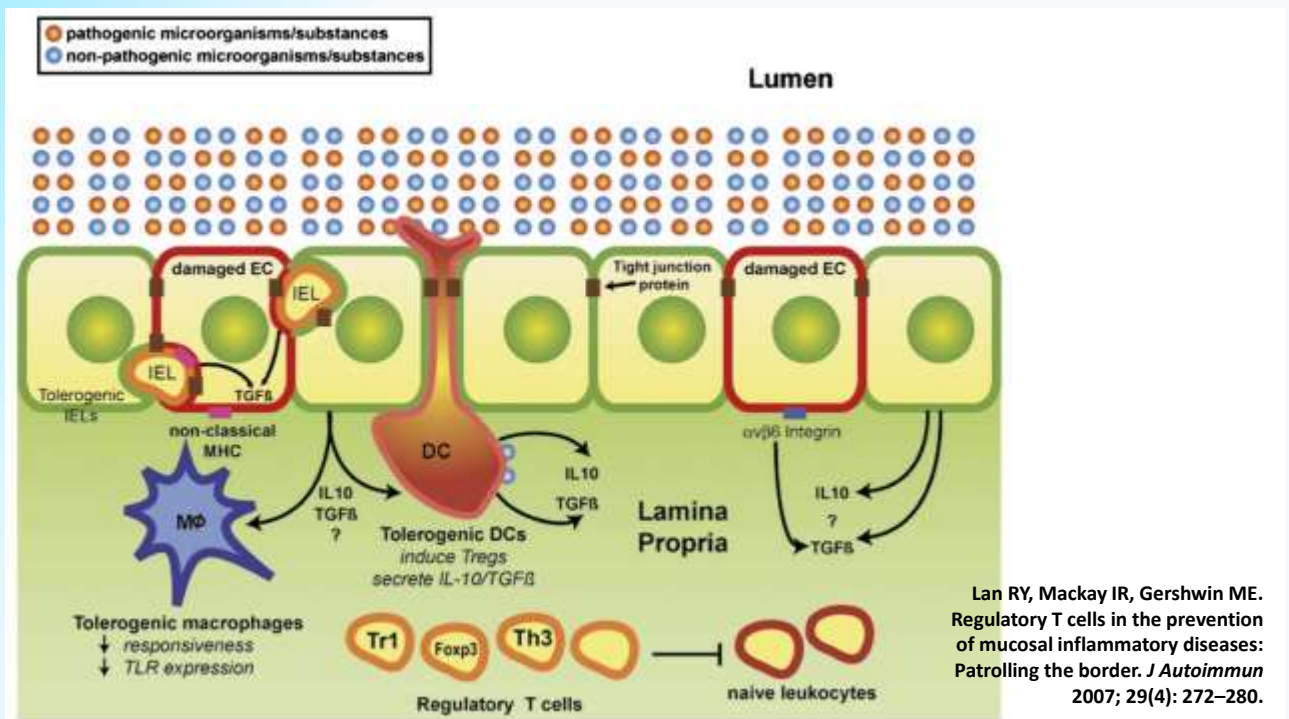
Generalidades – Tolerancia

- **Mecanismos de tolerancia:**

- Ag propios,
- Ag alimentarios,
- Ag ambientales.

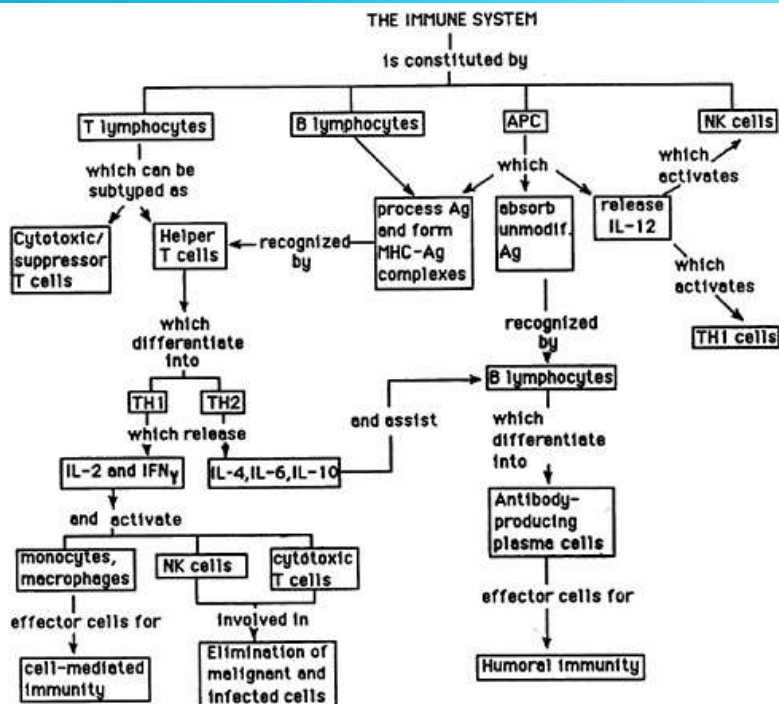
—Exposición a millones de partículas de diferente naturaleza y composición

21

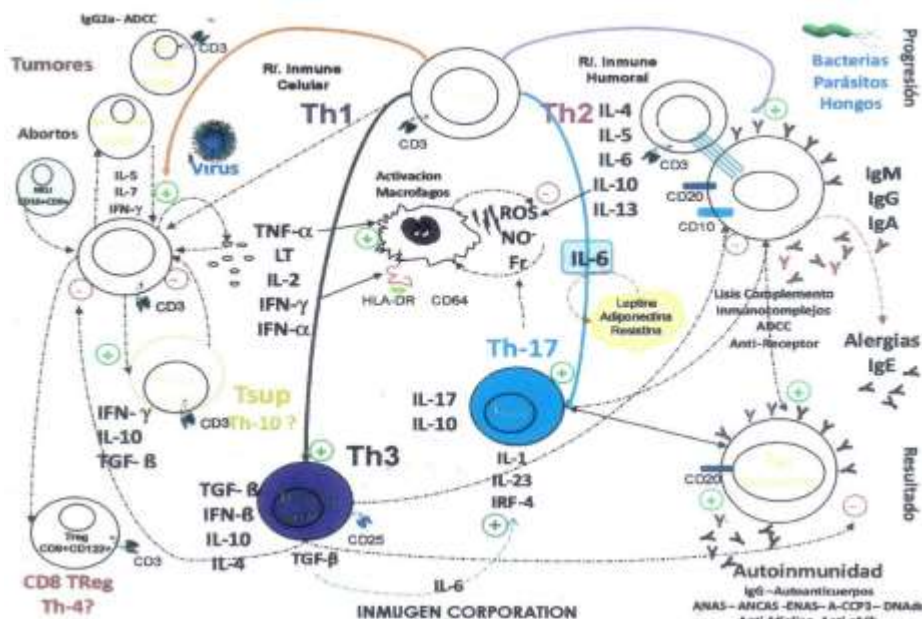


Lan RY, Mackay IR, Gershwin ME. Regulatory T cells in the prevention of mucosal inflammatory diseases: Patrolling the border. *J Autoimmun* 2007; 29(4): 272–280.

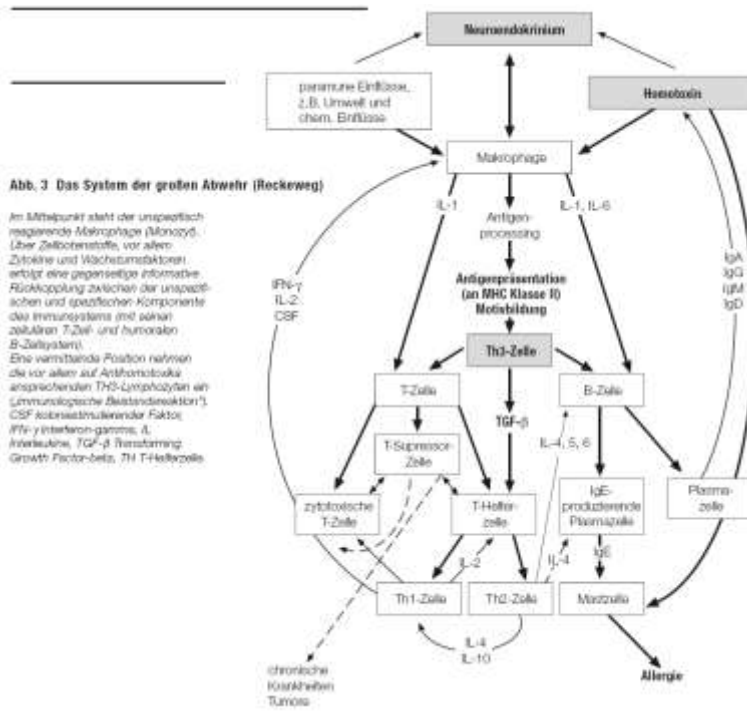
22



23



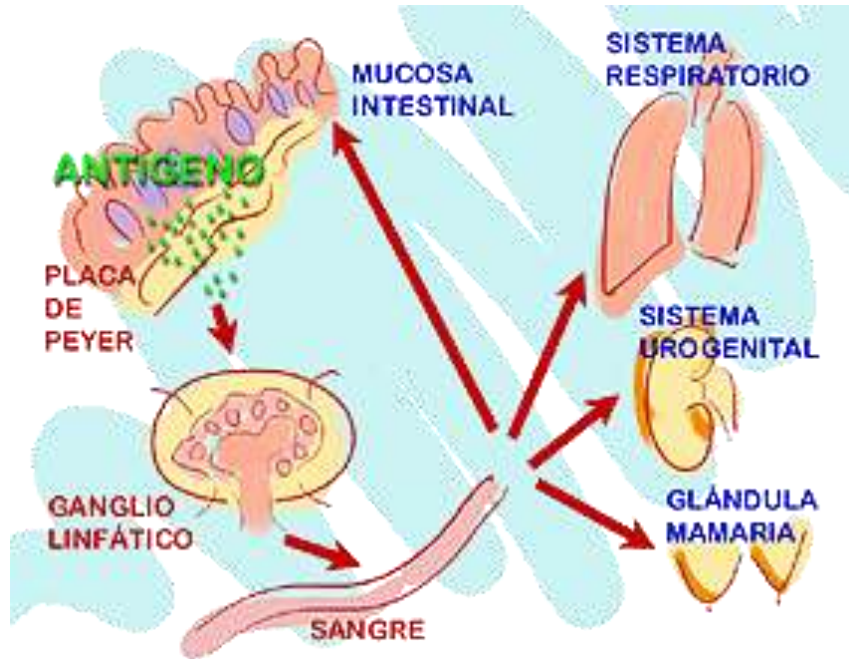
24



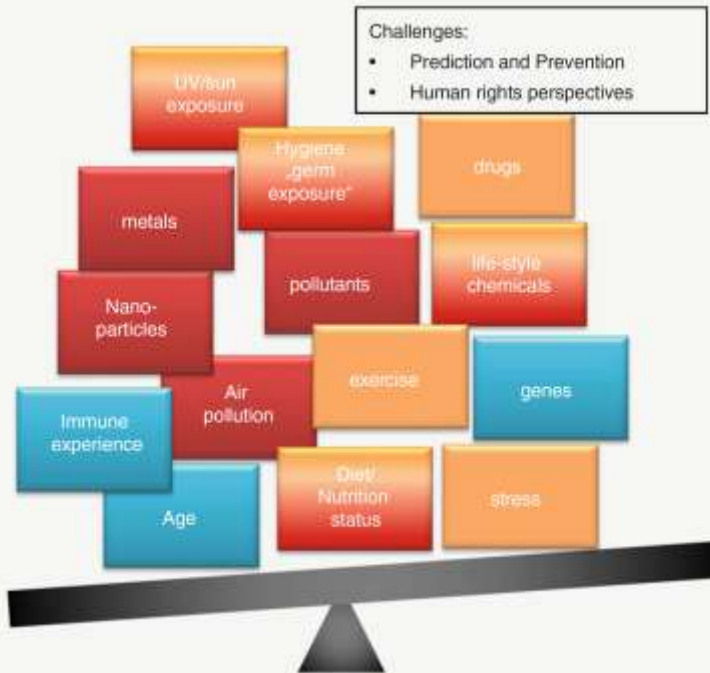
25

Interacciones Sistema inmune & medio ambiente

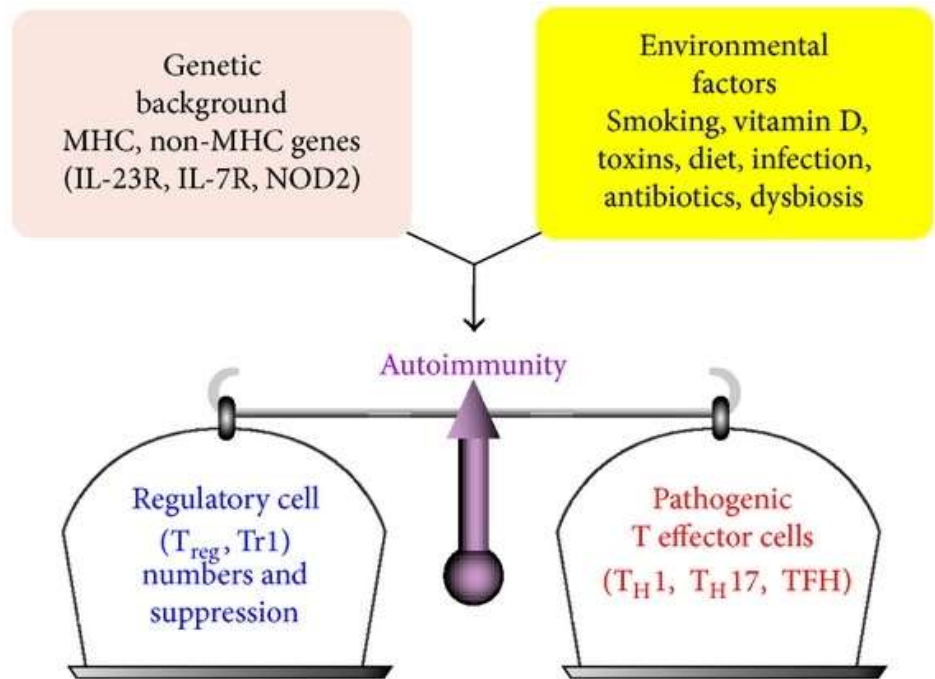
26



27

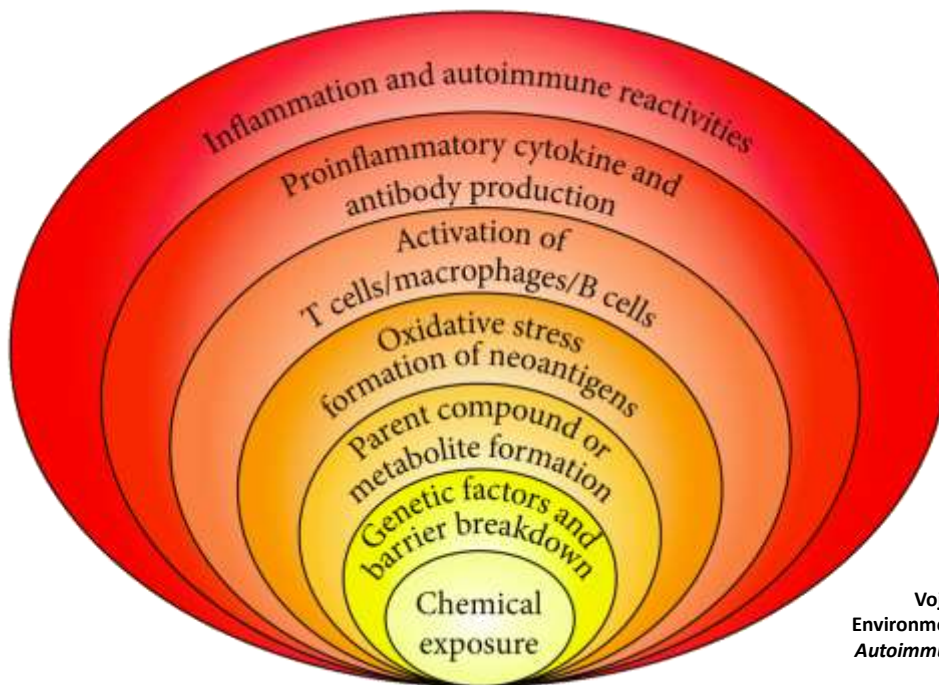


28



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

29



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

30

Definiciones

- **Inmunotoxicología**
- **Estudio de los efectos adversos en el sistema inmune que resultan de la exposición ocupacional, terapéutica o de otros orígene (bien sea accidental, inadvertida o conocida) a químicos ambientales, a medicamentos o en algunos casos a materiales biológicos.**

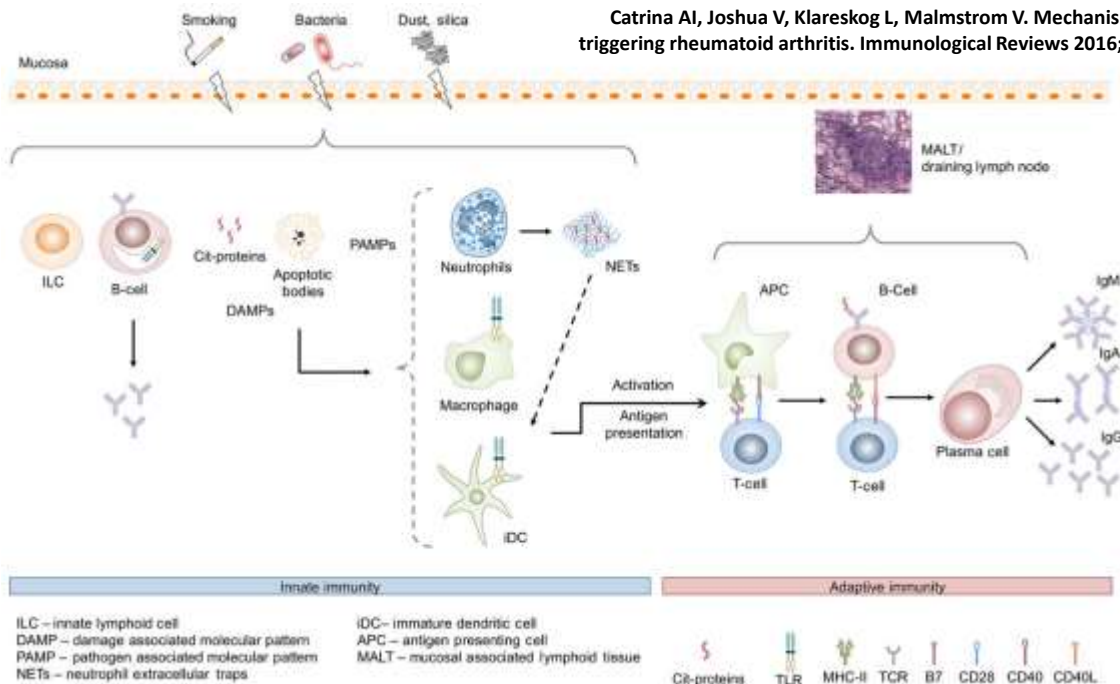
31

Definiciones

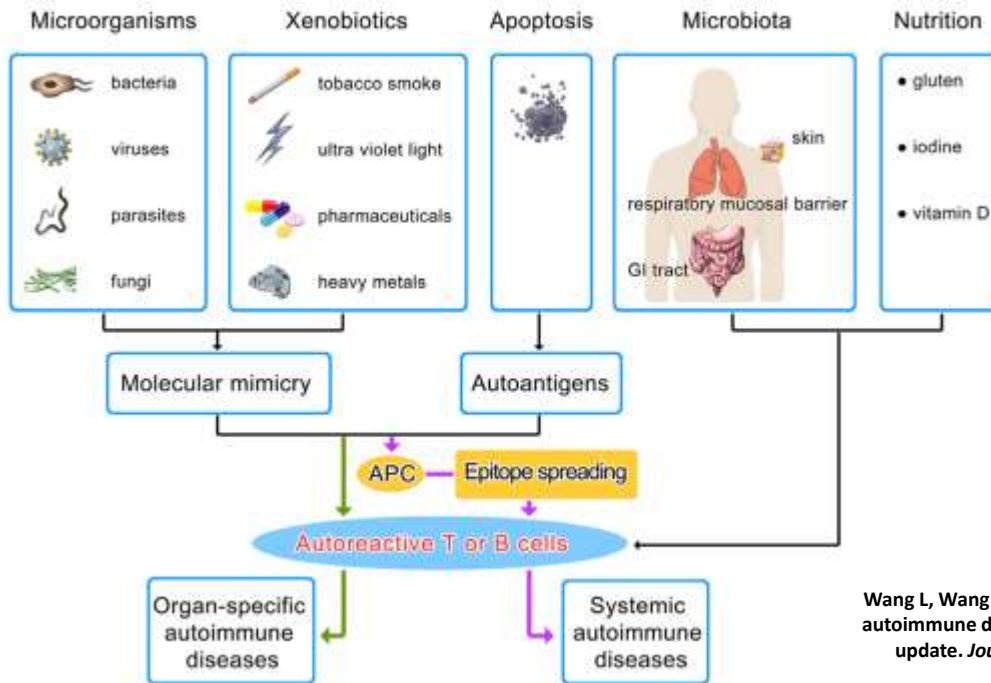
- **Xenobiótico**
- **Sustancia química que se encuentra en un organismo, pero que no es producida por éste, no se esperaría que la tenga presente normalmente y/o está mucho más concentrada de lo usual.**

32

Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmstrom V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews* 2016; 269: 162–174



33



Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine* 2015; 278(4): 369–395

34

Xenobióticos

Determinantes del impacto



- Variabilidad en el impacto derivado de la exposición
 - Xenobióticos, aún a dosis bajas en períodos vulnerables del desarrollo, pueden tener mayores consecuencias y resultados negativos si se comparan con exposiciones similares en la adultez

35

Xenobióticos

Determinantes del impacto

- Variabilidad del impacto según xposición
 - El organismo posee numerosos mecanismos de detoxificación para deshacerse de xenobióticos
 - Fallas de éstos por sobrecarga o predisposición genética, pueden dar lugar a lesión celular

36

Xenobióticos

Efectos inmunológicos

- Se han descrito diversas alteraciones en la función inmune por exposición a noxas tóxicas
 - Mayor despliegue inicial a reacciones de hipersensibilidad y alergia
 - Posteriormente se ha estudiado inmunodepresión y últimamente se describió autoinmunidad

37

Xenobióticos

Efectos inmunológicos



- Estudios experimentales y reportes clínicos
 - Muestran inducción de fenómeno autoinmune y/o enfermedad autoinmune como tal
 - Tanto en humanos como en animales de experimentación, tras la exposición crónica a varias sustancias químicas

38

Xenobióticos

Generación de autoinmunidad

- Varias publicaciones han resumido el estado del arte en la investigación sobre los efectos de químicos ambientales en el sistema inmune

Bigazzi PE. Autoimmunity caused by xenobiotics. *Toxicology* 1997; 119(1): 1 – 21.

Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(3): 455 – 466.

39

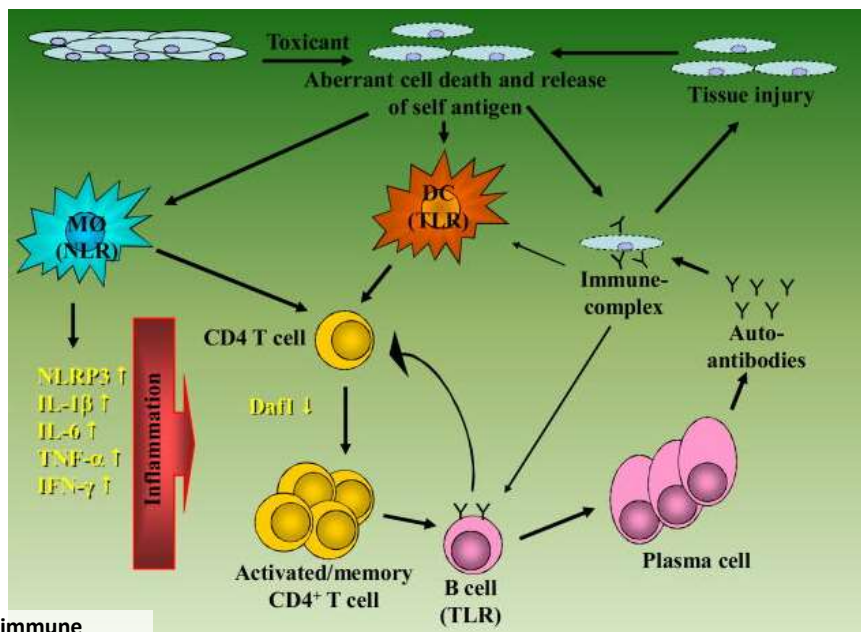
Mecanismos

Autoinmunidad por xenobióticos

- Inducción de muerte celular aberrante
 - Exposición de elementos normalmente escondidos para el sistema inmune
 - Se pueden configurar como (auto)antígenos tras ser presentados por las APC

40

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos



Pollard KM, et al. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(3): 455 – 466.

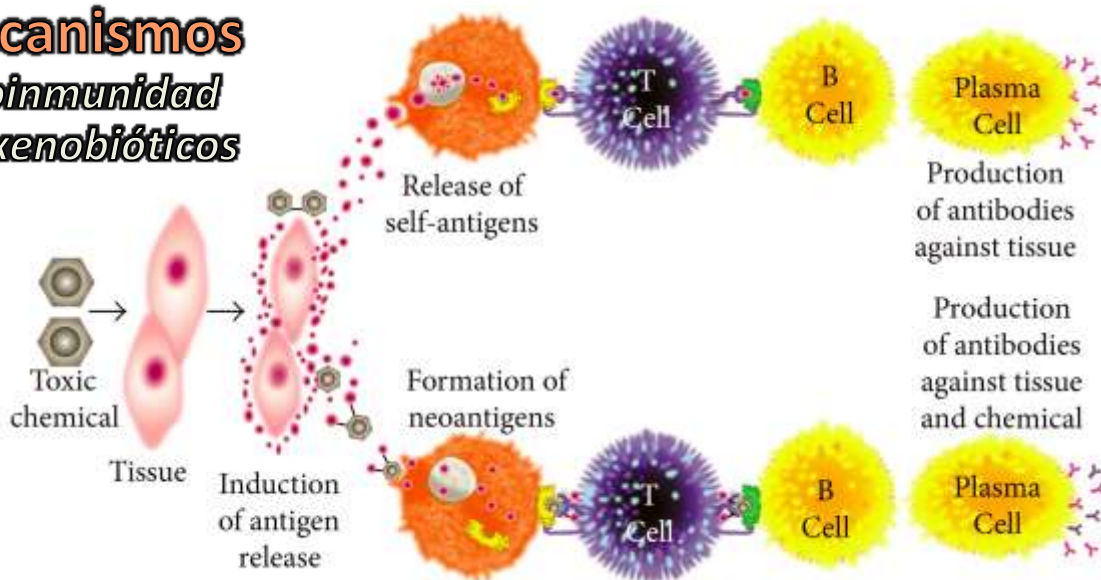
41

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos

- Generación de reacciones inmunes directas contra el xenobiótico en sí mismo
 - ▀ Unión covalente de químicos o haptenos a proteínas tisulares humanas
 - ▀ Formación de neoantígenos

42

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

43

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos

- Los compuestos orgánicos reactivos se unen predominantemente de forma covalente
 - Dado que sus propiedades electrofílicas les permiten reaccionar con grupos nucleofílicos de proteínas
 - Como p. ej. los de tipo amino, hidroxilo o tiol

44

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- **Compuestos hapténicos que suelen generar sensibilización**
 - **luego del contacto dérmico o por vía inhalatoria:**
 - Diisocianato de tolueno, Anhídrido ftálico; Anhídrido trimelítico; Óxido de etileno; Formaldehído; Benzoquinona, Cloruro de picrilo; Dinitroclorobenceno; Penicilinas; D-Penicilamina

45

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- **El caso de los iones metálicos es distinto**
 - **Generalmente oxidan proteínas**
 - **O forman complejos estables proteína-metal quelato**
 - Se pueden unir en múltiples puntos con varios aminoácidos en las cadenas laterales de dichas proteínas

46

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- En ese sentido los metales
 - Pueden inducir alteraciones en el repertorio normal de respuesta inmune de forma directa e indirecta
 - Al influenciar la expresión de nuevos Ag's y/o péptidos, así como modificar la presentación Ag por cambios en el complejo Ag-Ac

47

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

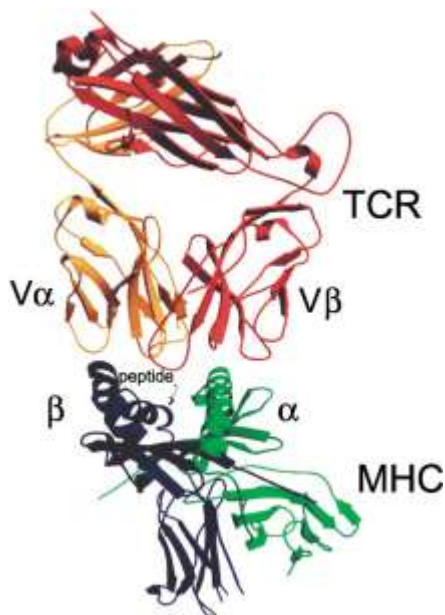


Fig. 3: ... “Subtle differences in the conformation of either TCR or pMHC, as may be introduced by metal binding to an amino acid (e.g., as posited for Be to Glu69 and/or Glu55 of the HLA-DPB1 chain [9]), could generate a new antigenic determinant.” ...

Lawrence D, McCabe M. Immunomodulation by metals. *International Immunopharmacology* 2002; 2(2-3): 293 – 302.

48

Esmalte de uñas y PBC

Ejemplo de autoinmunidad por xenobióticos



- Compuestos halogenados en el esmalte de uñas
- Al unirse a proteínas mitocondriales
- Cambian su inmunogenicidad y las tornan en autoantígenos, generándose los anticuerpos antimitocondriales (AMA)

49

THE TOXIC TRIO

FORMALDEHYDE



Used to harden nail polish and in nail hardeners at increased concentrations.

It can cause **cancer**, **irritate the eyes & airways** and causes **skin problems** and **nausea**.

Short term exposure limit: 2 parts per million (PPM)

DIBUTYL PHTHALATE



Dibutyl Phthalate is a plasticiser, so it softens the polish to stop it from cracking.

It can **harm unborn children** and **impair fertility**.

Time weighted average: 5 milligrams per m³ averaged over time

TOLUENE



Used to smooth the application of polish.

In concentrated amounts the chemical **affects the heart, liver, kidneys** and the **nervous system**. It can lead to **dizziness**, **unconsciousness**, **eye irritation**, and under prolonged exposure **mental impairment**.

Short term exposure limit: 150 parts per million (PPM)



Source: US EPA, National Cancer Institute USA, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Safe Work Australia,

<http://happilytoxinfree.com/>

50

Mecanismos

Autoinmunidad por xenobióticos

- En contraste con los compuestos hapténicos y en todo caso
 - La mayor parte de los xenobióticos disruptores inmunológicos no logran unirse directamente a proteínas
 - Sólo lo logran luego de su conversión a metabolitos reactivos

51

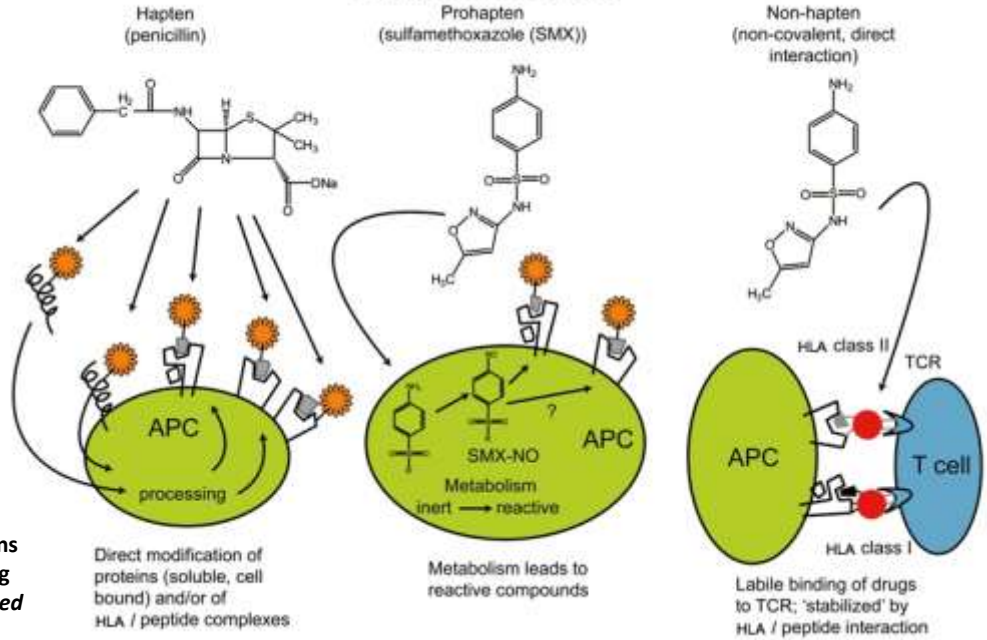
Mecanismos

Autoinmunidad por xenobióticos

- Se les considera prohaptenos
 - Se unen a proteínas humanas luego de ser metabolizados
 - Induciendo entonces la producción de anticuerpos tanto contra los químicos hapténicos como contra las proteínas tisulares a las que se unieron

52

Drug presentation to T cells



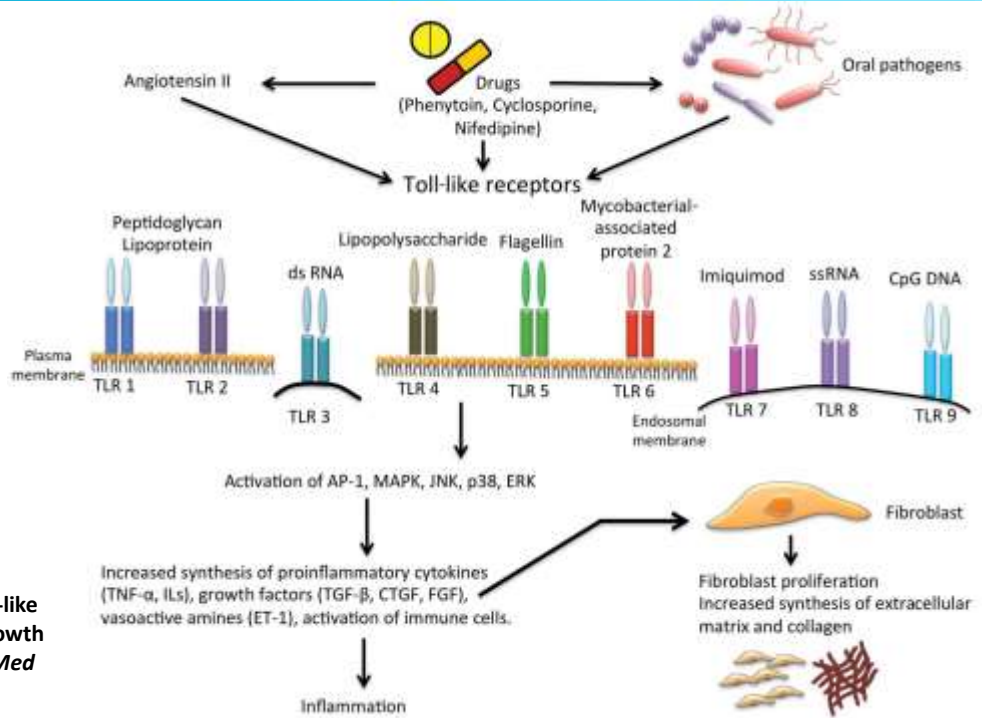
Kongpan T, et al. Role of Human Leukocyte Antigens on Severe Cutaneous Drug Reactions. *Srinagarind Med J* 2013; 28(1): 120 – 130

53

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos

- Podría afectarse también la inmunidad innata
 - **Activación de los TLRs por xenobióticos**
 - Predisposición al aumento de citoquinas proinflamatorias inducida por tóxicos con exacerbación de la patología autoinmune y mayor daño tisular

54



55

Mecanismos Autoinmunidad por xenobióticos

- Han sido descritos otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:
 - En linfocitos Th1, Th2, Th3, Th17
 - Alteración de la proliferación celular, de la apoptosis y de funciones tisulares específicas

56

Mecanismos

Autoinmunidad por xenobióticos

• Han sido descritos otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:

▪ **En linfocitos Th17**

- Activación por inducción mediadas por aductos lipídicos o protéicos, con la consiguiente producción de IL-17 & IL-21

57

Mecanismos

Autoinmunidad por xenobióticos

• Han sido descritos otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:

▪ **En la inmunidad humoral**

- Activación de HSP90 e inducción de la producción de autoanticuerpos anti-HSP90;
- Inducción de hipermetilación del DNA con cambios en las funciones celulares

58

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- Han sido descritos otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:
 - **En el estrés oxidativo**
 - Pueden incrementar la producción de ROS y así inducir a fragmentación del DNA

59

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- Otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:
 - **En la glándula tiroidea**
 - Pueden competir con la hormona tiroidea o bien interferir en el transporte del yodo e inducir estrés oxidativo con respuesta inflamatoria de dicha glándula

60

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- Otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:
 - **Además de estimular la liberación de ROS**
 - También estimulan la generación de óxido nítrico por la óxido nítrico sintetasa

61

Mecanismos *Autoinmunidad por xenobióticos*

- Otros mecanismos de alteración a nivel bioquímico y/o inmunológico:
 - **En el caso de las alteraciones de la metilación del DNA, influyen la expresión génica**
 - Es así como noxas voluntarias como cigarillo o alcohol fomentarían autoinmunidad

Baccarelli A, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 179, no. 7, pp. 572–578, 2009.

62

Evaluación experimental

Prueba del ganglio linfático poplíteo (PLNA)

63

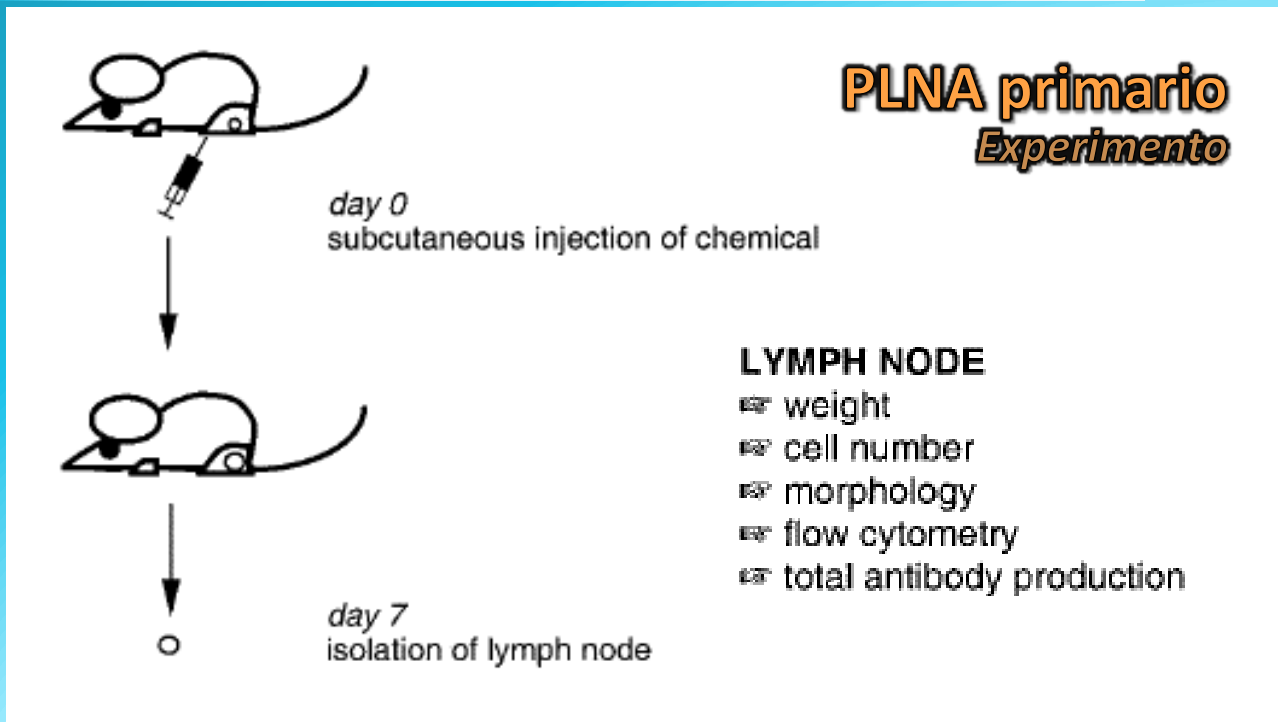
Evaluación experimental

Prueba del ganglio linfático poplíteo (PLNA)

- Más de 100 sustancias químicas han sido evaluadas en PLNA
 - Los resultados muestran que todos los químicos con efectos de tipo alérgico o autoinmune documentado en humanos inducen una respuesta PLN positiva.

Pieters R, Albers R. Assessment of autoimmunogenic potential of xenobiotics using the popliteal lymph node assay. *Methods* 1999; 19(1): 71 – 77.

64



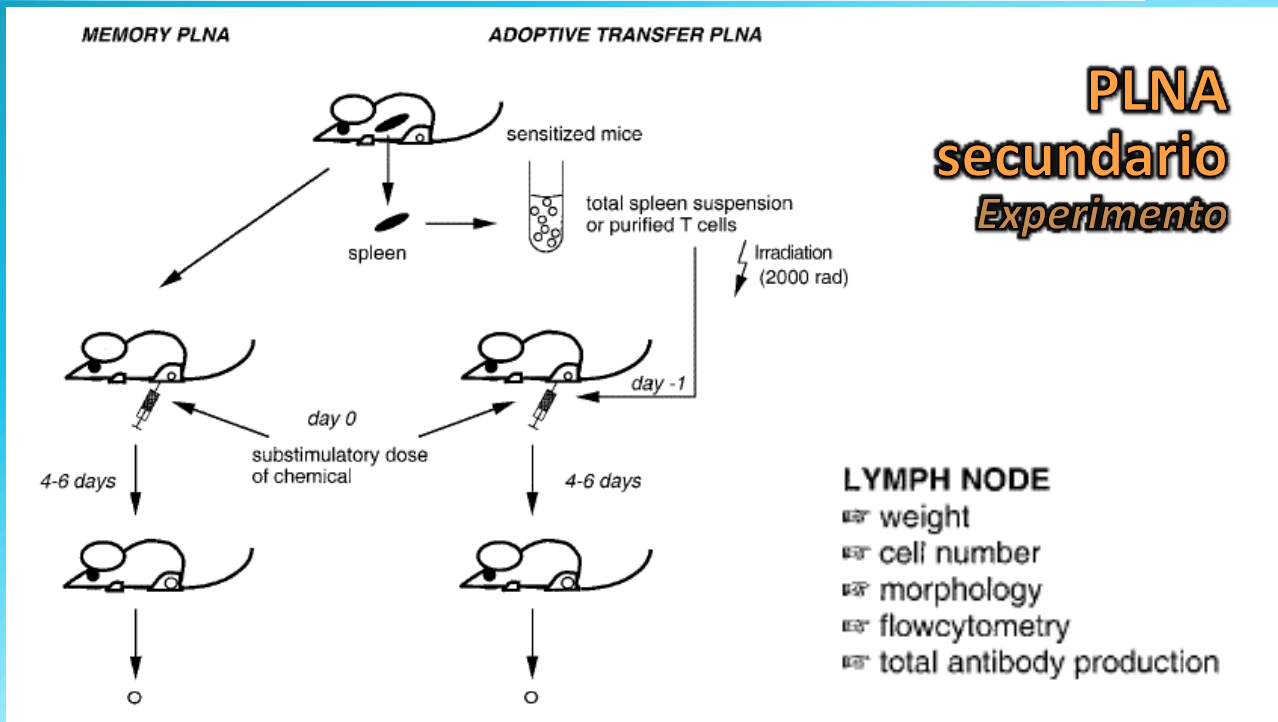
65

Evaluación experimental *PLNA primario*

- **Evalúa la reactividad a corto plazo**
 - **Inducida por un xenobiótico en ratones de laboratorio y evidenciable con diversos parámetros de evaluación de la respuesta inmune**

Pieters R, Albers R. Assessment of autoimmunogenic potential of xenobiotics using the popliteal lymph node assay. *Methods* 1999; 19(1): 71 – 77.

66



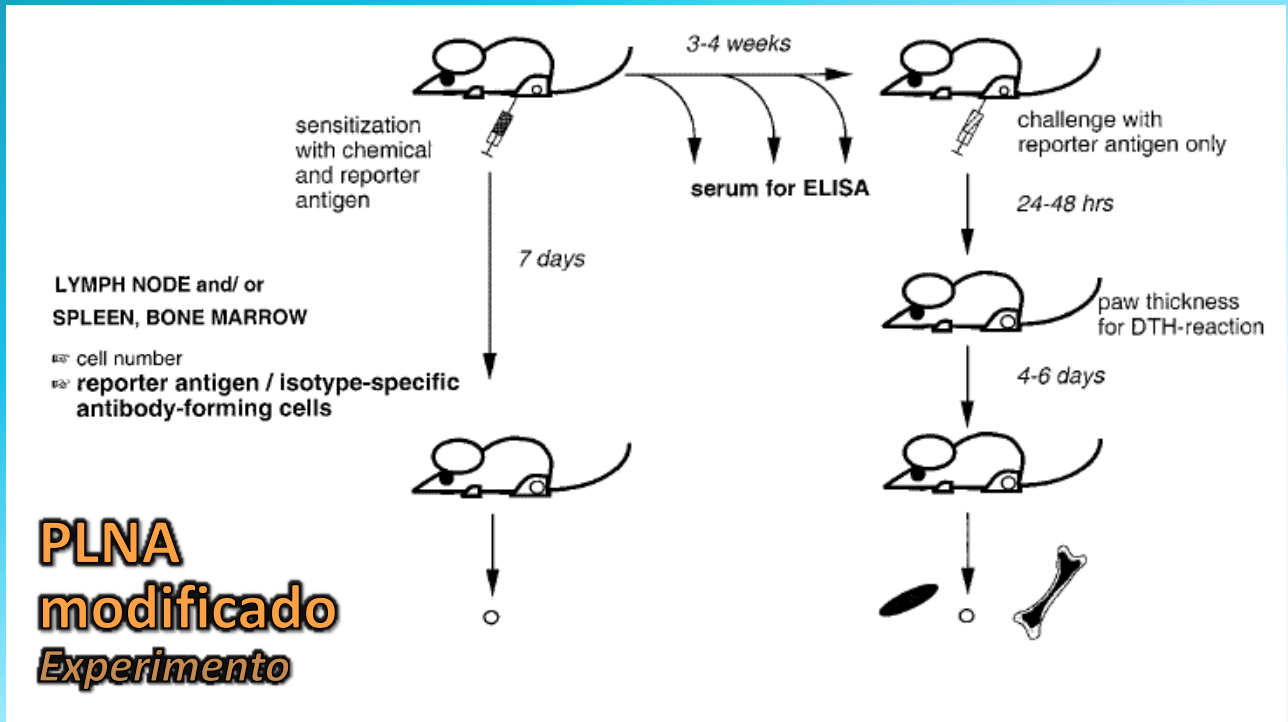
67

Evaluación experimental PLNA secundario

- **Evalúa la reactividad a largo plazo**
 - **Capacidad de generar inmunidad de memoria frente a xenobiótico (y transferencia de la misma) en ratones de laboratorio, evidenciable con diversos parámetros de evaluación de la respuesta inmune**

Pieters R, Albers R. Assessment of autoimmunogenic potential of xenobiotics using the popliteal lymph node assay. *Methods* 1999; 19(1): 71 – 77.

68



69

Evaluación experimental *PLNA modificado*

- **Evalúa reactividad a largo plazo y en órganos linfoides tanto secundarios como centrales**
 - **Capacidad de inducir hipersensibilidad retardada (tipo IV; mediada por células) ante un xenobiótico en ratones de laboratorio, evidenciable con diversos parámetros de evaluación de la respuesta inmune**

Pieters R, Albers R. Assessment of autoimmunogenic potential of xenobiotics using the popliteal lymph node assay. *Methods* 1999; 19(1): 71 – 77.

70

Estudios epidemiológicos *Observacionales*

- Clásicos en medicina laboral, salud pública & toxicología
 - En un principio más sobre las secuelas y lesiones post-exposicionales
 - Posteriormente han sido aplicables ya en un contexto más preventivo

71

Bibliografía

***Arthritis and rheumatism* 2000; 43(2): 243 – 249.**
Miller F, Hess E, Clauw D, et al.
Approaches for identifying and defining environmentally associated rheumatic disorders.

73

El reporte del caso

Elementos para publicación

Table 2

Approaches for the identification of environmental exposures and development of new autoimmune diseases not meeting current classification criteria³.

Approach	Elements to consider	Comments
Primary elements	<p>Temporal association – Did the exposure precede the disease?</p> <p>Lack of likely alternative explanations – Have all other explanations been explored and eliminated?</p> <p>Dechallenge – Did the defining aspects of the disorder disappear or improve when the exposure and all of its effects were removed?</p> <p>Rechallenge – Did the disorder reappear or worsen when the exposure was reintroduced?</p> <p>Biologic plausibility – Is the disorder plausible based upon the known in vivo and/or in vitro effects of the exposure?</p>	

74

El reporte del caso

Elementos para publicación

Table 2

Approaches for the identification of environmental exposures and development of new autoimmune diseases not meeting current classification criteria³.

Approach	Elements to consider	Comments
Secondary elements	<p>Analogy – Are there prior published or unpublished reports of a similar disorder developing after the exposure in question or after a similar exposure?</p> <p>Dose responsiveness – Is there any evidence that the dose or extent of the exposure is related to the likelihood of developing the disorder or to the disorder's severity?</p> <p>Specificity – Are the defining symptoms, signs, and laboratory features of the disorder the same as those seen in previous cases after exposure to the same environmental agent?</p>	

75

El reporte del caso

Elementos para publicación

Table 2
Approaches for the identification of environmental exposures and development of new autoimmune diseases not meeting current classification criteria^a.

Approach	Elements to consider	Comments
----------	----------------------	----------

A consensus of the authors was that to publish findings of a possible causal relationship between an environmental exposure and a new clinical syndrome, at least 4 of all 8 attribution elements and at least 3 of the 5 primary elements should be present. The 3 primary attribution elements should include temporal association, lack of likely alternative explanations, and at least 1 of the other primary elements – evidence for dechallenge, rechallenge, or biologic plausibility

Miller F, Pollard K, Parks C, *et al.* Criteria for environmentally associated autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity* 2012; 39(4): 253 – 258.

76



Poniendo el caso en contexto...

Elementos para la evaluación clínica

77

El caso sospechoso

Elementos de evaluación clínica

Table 4

Approaches for the identification of environmental exposures and development of autoimmune disease in an individual patient^a.

Approach	Elements to consider
Defining an environmental trigger for an autoimmune disease in an individual through clinical assessment	Challenge – Did the disorder appear in an appropriate timeframe after exposure and without likely alternative explanations? Dechallenge – Did the defining aspects of the disorder disappear or improve when the exposure and all of its effects were removed? Rechallenge – Did the disorder reappear or worsen when the exposure was reintroduced? Assessing environmental/occupational exposures – What past exposures might have contributed to disease risk and what current or ongoing exposures may have been associated with disease risk or exacerbation?

78

El caso sospechoso

Elementos de evaluación clínica

Table 4

Approaches for the identification of environmental exposures and development of autoimmune disease in an individual patient^a.

Comments

No consensus on criteria, but “challenge” alone could be consider as possible criteria; “challenge and dechallenge” together could be considered criteria for a probable association; if “rechallenge” is also present this could be considered a definite association.

Limitations are that the effects of many exposures cannot be removed, so in these cases dechallenge is not possible, and rechallenge may not be clinically appropriate.

79

El caso sospechoso

Elementos de evaluación clínica

Table 5

Examples of possible elements important in developing specific criteria for environmentally associated autoimmune diseases.

Element	Description	Example [Reference]
Clinical features	Specific signs and symptoms that may differ in frequency in the environmental disease	Less frequent renal or central nervous system involvement in drug-induced lupus [5]
Laboratory findings	Routine laboratory testing, autoantibodies, or pathology that may differ in frequency in the environmental disease	Anti-histone autoantibodies are more frequent in drug-induced lupus [40]
Genetics and genomics	Different frequencies of polymorphisms in metabolizing enzymes and immune response genes in the environmental disease	HLA genes are risk or protective factors for development of L-tryptophan-associated eosinophilia myalgia syndrome [36,37]
Epigenetics	Different modifications of genes in the environmental disease	Altered DNA methylation in drug-induced lupus [41]
Others – the dose and duration of exposure, gender, concurrent illnesses, other exposures, gene expression arrays, proteomic evaluations, cytokine arrays, etc.	Multiple variables should be studied and combined in novel ways to develop criteria that can distinguish with high sensitivity and specificity individuals likely to develop disease after a given exposure	Higher dose and older age were risk factors for development of eosinophilia myalgia syndrome after L-tryptophan [36]

Miller F, Pollard K, Parks C, *et al.* Criteria for environmentally associated autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity* 2012; 39(4): 253 – 258.

80

Estudios epidemiológicos

Revisión sistemática & meta-análisis

- Analizaron de forma extensa exposición a solventes orgánicos como factor de riesgo para enfermedad autoinmune
 - 103 artículos; 33 para meta-análisis

Barragán-Martínez C, *et al.* Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12): e51506.

81

Estudios epidemiológicos

Revisión sistemática & meta-análisis

- La exposición a solventes orgánicos se relacionó con riesgo aumentado
 - **Esclerosis sistémica, sclerosis multiple y vasculitis sistémica primaria**
- Personas con factores genéticos para autoinmunidad deben evitar exposición

Barragán-Martínez C, *et al.* Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12): e51506.

82

Table 2
Xenobiotics associated with systemic autoimmune disease^a

Xenobiotic ^b	Autoimmune disease and/or autoimmune responses		
α -Methyl dopa	SLE-like syndrome (SLE-Is)	Diphenylhydantoin (phenytoin)	Scleroderma, SLE-Is
Acebutolol	SLE-Is	Ethosuximide	SLE-Is, scleroderma, dermatomyositis
Allopurinol	SLE-Is	Ethylphenacetamide	SLE-Is
Aromatic amines	SLE-Is	Formaldehyde	SLE-Is
Atenolol	SLE-Is	Gold	SLE-Is
Bleomycin	Scleroderma, Raynaud's disease	Griseofulvin	SLE-Is
Captopril	SLE-Is	Hydantoins	SLE-Is
Carbamazepine	SLE-Is	Hydralazine	SLE-Is
Chlordane	SLE-Is	Hydrazine	SLE-Is
Chlorpromazine	SLE-Is	Interferon alpha	SLE-Is, anti-phospholipid syndrome, rheumatoid arthritis
Chlorprothixene	SLE-Is	Interferon gamma	SLE-Is (with glomerulonephritis, butterfly rash, anti-dsDNA and anti-Sm antibodies), polymyositis, arthritis
Chlorthalidone	SLE-Is	Interleukin-2	Scleroderma, anti-phospholipid syndrome, chronic arthritis
Chromium	SLE-Is	Isoniazid	SLE-Is
Cimetidine	SLE-Is	L-Canavanine	SLE-Is
Cocaine	SLE-Is	L-Tryptophan	Eosinophilic Myalgia Syndrome
Dapsone	SLE-Is	Leuprolide acetate	SLE-Is
Debrisoquine	SLE-Is	Levodopa	SLE-Is
1,2-dimethyl-3-hydroxypyridine-4-1	SLE-Is	Lithium	SLE-Is
		Lovastatin	SLE-Is
		Mephenytoin	Scleroderma, dermatomyositis, SLE-Is
		Metoprolol	SLE-Is
		Nitrofurantoin	SLE-Is

83

Table 2 (continued)

Xenobiotic ^b	Autoimmune disease and/or autoimmune responses		
Oral contraceptives	SLE-ls	Quinidine	SLE-ls, arthritis
Organic solvents	Scleroderma	Reserpine	SLE-ls
Oxprenolol	SLE-ls	Silicon (silica)	Scleroderma-like syndrome
Penicillamine	SLE-ls (with glomerulonephritis and anti-DNA antibodies)	Silicone	Scleroderma-like syndrome, SLE-ls
Penicillin	SLE-ls	Streptomycin	SLE-ls
Phenelzine	SLE-ls	Sulfasalazine	SLE-ls
Phenylbutazone	SLE-ls	Sulphonamides	SLE-ls
Pindolol	SLE-ls	Tartrazine	SLE-ls
Practolol	SLE-ls	Tetracyclines	SLE-ls
Procainamide	SLE-ls	Timolol	SLE-ls
Propranolol	SLE-ls	Trichloroethylene	SLE-ls, scleroderma
Propylthiouracil	SLE-ls, vasculitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)	Trilene	Scleroderma
		Trimethadione	SLE-ls
		Vinyl chloride	Scleroderma

^aModified from Kosuda and Bigazzi (1996) (reprinted with permission from 'Experimental Immunotoxicology' Copyright CRC Press, Boca Raton, FL).

^bBold letters are used for the xenobiotics most commonly associated with autoimmunity or with the most interesting autoimmune effects.

84

Table 3

Xenobiotics associated with autoimmune hematologic disease^a

Xenobiotic ^b	Autoimmune disease		
α-Methyl dopa	Autoimmune hemolytic anemia (AHA), autoimmune thrombocytopenia (ATP)	L-Canavanine	AHA
Alprenolol	ATP	Levodopa	AHA, ATP
Ampicillin	ATP	Mefenamic acid	AHA
Carbimazole	AHA	Methicillin	ATP
Cephalosporin	ATP; AHA	Oxprenolol	ATP
Chlorpromazine	AHA	Paraaminosalicylic acid	ATP
Cocaine	ATP	Penicillamine	ATP
Co-trimoxazole	ATP	Penicillin	ATP; AHA
Digoxin	ATP	Phenacetin	AHA
Diphenylhydantoin (phenytoin)	ATP	Procainamide	AHA
Fenoprofen	AHA	Quinine/quinidine	ATP
Gold	ATP	Rifampicin	ATP
Heparin	ATP	Sulphathiazole	ATP
Ibuprofen	AHA	Sulphisoxazole	ATP
Interferon alpha	ATP, AHA		

^aModified from Kosuda and Bigazzi (1996) (reprinted with permission from 'Experimental Immunotoxicology' Copyright CRC Press, Boca Raton, FL).

^bBold letters are used for the xenobiotics most commonly associated with autoimmunity or with the most interesting autoimmune effects.

85

Table 4
Xenobiotics associated with autoimmune thyroid disease^a

Xenobiotic ^b	Autoimmune thyroid disease	Autoimmune responses ^c
Amiodarone	Hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease	@TG, @TPO, @TSH-R
Interferon alpha	Hypothyroidism, hyperthyroidism	@TG, @TSH-R
Interferon beta	Hashimoto's thyroiditis	@TG
Interleukin-2	Hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis	@TG, @TPO
Iodine	Hashimoto's thyroiditis	@TG, @TPO
Lithium	Hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease	@TG, @TPO
Penicillamine	Hashimoto's thyroiditis	?
Polybromated biphenyls	Autoimmune thyroiditis (?)	?
Polychlorinated biphenyls	Autoimmune thyroiditis (?)	?

^aModified from Kosuda and Bigazzi (1996) (reprinted with permission from 'Experimental Immunotoxicology' Copyright CRC Press, Boca Raton, FL).

^bBold letters are used for the xenobiotics most commonly associated with autoimmunity or with the most interesting autoimmune effects.

^cAutoantibodies to thyroglobulin = @TG; autoantibodies to thyroid peroxidase = @TPO; autoantibodies to TSH receptor = @TSH-R.

86

Table 5
Xenobiotics and autoimmune renal disease^a

Xenobiotic ^b	Autoimmune disease	Autoimmune responses
α -Mercaptopropionylglycine	Membranous glomerulonephropathy (MGP)	?
Cadmium	?	?
Captopril	MGP	?
Gold	MGP	?
Interferon alpha	MGP	Antibodies to interferon alpha (?)
Lithium	Nephrotic syndrome with minimal glomerular changes	ANA, other?
Mercury	MGP	Anti-GBM? Anti-laminin?
Organic solvents	MGP?	Anti-laminin?
Paraquat	Nephrotic/nephritic syndrome with glomerulonephritis	Anti-GBM
Penicillamine	Goodpasture's syndrome	?
Perchloroethylene	MGP?	Anti-GBM?

^aModified from Kosuda and Bigazzi (1996) (reprinted with permission from 'Experimental Immunotoxicology' Copyright CRC Press, Boca Raton, FL).

^bBold letters are used for the xenobiotics most commonly associated with autoimmunity or with the most interesting autoimmune effects.

87

Table 6
Xenobiotics and autoimmune liver disease^a

Xenobiotic ^b	Autoimmune disease and/or autoimmune responses
Carbamazepine	Hepatitis, anti-P450 3A1 antibodies
Dihydralazine	Hepatitis, anti-LM (anti-P450 1A2) antibodies
Diphenylhydantoin (phenytoin)	Hepatitis, anti-P450 3A1 antibodies
Ethanol	Autoimmune hepatitis (?), anti-LSP and anti-LMA antibodies (?), ANA

Halothane	Hepatitis, anti-LKM-1 (anti-P450 2D6) antibodies
Interferon alpha	Autoimmune hepatitis
Isoniazid	Autoimmune hepatitis (?)
Oxyphenysatin	Autoimmune hepatitis (?)
Phenobarbital	Hepatitis, anti-P450 3A1 antibodies
Tienilic acid	Hepatitis, anti-LKM-2 (anti-P450 2C9) antibodies

^aModified from Kosuda and Bigazzi (1996) (reprinted with permission from 'Experimental Immunotoxicology' Copyright CRC Press, Boca Raton, FL).

^bBold letters are used for the xenobiotics most commonly associated with autoimmunity or with the most interesting autoimmune effects.

88

Table 7
Xenobiotics that cause autoimmune disease and/or autoimmune responses in experimental animals

Xenobiotic ^a	Autoimmune disease and/or autoimmune response ^b	Species (and strain) ^c
α -Chlorohydrin	Autoantibodies to spermatozoa, sterility	Rats
α -Methyl dopa	Antinuclear antibodies (ANA)	Mice (Balb/c, A/J)
Alfalfa seeds	Autoimmune hemolytic anemia, SLE-like syndrome, ANA, anti-dsDNA	Monkeys (cynomolgous macaques)
Bovine albumin peptide	Insulin-dependent diabetes mellitus	Rats (BB)
Cadmium	ANA	Mice (ICR, BALB/c)
Copper	Antibodies to red cells	Mice
Gold	Autoimmune kidney disease, ANA, anti-nucleolar antibodies	Rabbits, guinea pigs, mice (A.SW, C57Bl/6), rats (BN)
Guanethidine	Autoimmune (?) destruction of sympathetic neurons	Rats
Hydralazine	ANA	Mice (Balb/c, C57Bl/6, A/J)
Interferon gamma	Autoimmune thyroiditis	Mice (CBA)
Iodine	Autoimmune thyroid disease	Chicken (OS), rats (BB, BUF)
Isoniazid	ANA, anti-dsDNA	Mice (Balb/c, C57Bl/6, A/J)
L-Canavanine	See Alfalfa seeds	Monkeys (see Alfalfa seeds)
L-Tryptophan	Fasciitis and perimyositis (model of Eosinophilic Myalgia Syndrome?)	Rats (LEW)

89

O'Byrne-DeValdenebro A. Inmunotoxicología.

Curso de posgrado en Medicina biológica de la Sociedad Argentina de Medicina Biológica y Holística (SAMByH) en la Asociación Médica Argentina (AMA) Ciudad autónoma de Buenos Aires (Argentina), 26 d marzo de 2021

Levodopa	ANA	Rabbits
Lithium	Autoimmune thyroid disease	Rats (AUG)
Mercury	Autoimmune kidney disease, antibodies to laminin, antibodies to fibrillarín, ANA	Rabbits, rats (BN, MAXX, DZB, PVG), mice (SJL/B.10S)
3-Methylcholanthrene	Autoimmune thyroid disease, autoantibodies to thyroglobulin	Rats (BUF)
Oleic acid anilide	IgM antibodies to histone and denatured DNA, rheumatoid factor (model of toxic oil syndrome?)	Mice (B10.S)
Penicillamine	Membranous nephropathy, ANA	Monkeys, rats (BN), mice (A.SW)
Polyinosinic-polycytidylic acid	Insulin-dependent diabetes mellitus	Rats (BB:DR subline)
Pristane	Arthritis	Mice (DBA/1)
Procainamide	ANA	Mice (A/J, Balb/c, C57Bl/6)
Propylthiouracil	SLE-like syndrome	Cats
Silver	Autoantibodies to fibrillarín	Mice (SJL/J)
Streptozotocin	Insulin-dependent diabetes mellitus	Mice (C57Bl/6)
Trypan blue	Autoimmune thyroiditis	Rats (BUF)
Zinc	EAE	Mice (SJL/J)

^aIn alphabetical order; bold letters are used for the xenobiotics with the most interesting autoimmune effects.

^bOnly the most commonly reported autoimmune diseases/responses are listed.

^cInbred strains (if available) are given in parentheses.

90



Silice (Si)

91

Silice (Si)

Xenobióticos en autoinmunidad

- Uno de los xenobióticos con mayor impacto potencial de tipo autoinmune
 - AR (Síndrome de Caplan), LES, esclerosis sistémica y vasculitis / nefritis asociada a ANCA's
 - **Varios mecanismos etiopatogénicos implicados**

92

Silice (Si)

Evidencia epidemiológica en autoinmunidad

- Riesgo relativo de AR asociada a silicosis
 - 3 en promedio, pero en algunos estudios éste ha sido incluso > 10
- Riesgo relativo de esclerosis sistémica asociada a silicosis
 - 4 en un estudio
 - **Otros no tan concluyentes**

93

Silice (Si)

Evidencia epidemiológica en autoinmunidad

- Riesgo relativo de vasculitis ANCA+ asociada a silicosis
- Riesgo relativo de glomerulonefritis ANCA+ asociada a silicosis
 - 4 en 3 estudios de casos y controles

Cooper G, Miller F, Germolec D. Occupational exposures and autoimmune diseases. *International immunopharmacology* 2002; 2(2-3): 303 – 313.

94

Silice (Si)

Alteraciones inmunológicas

- Diversos fenómenos disruptivos inmunes
 - Inflamación crónica de la vía aérea
 - Se auto-retroalimenta y se cronifica
 - Reclutamiento excesivo de MØ
 - Producción exagerada de citoquinas

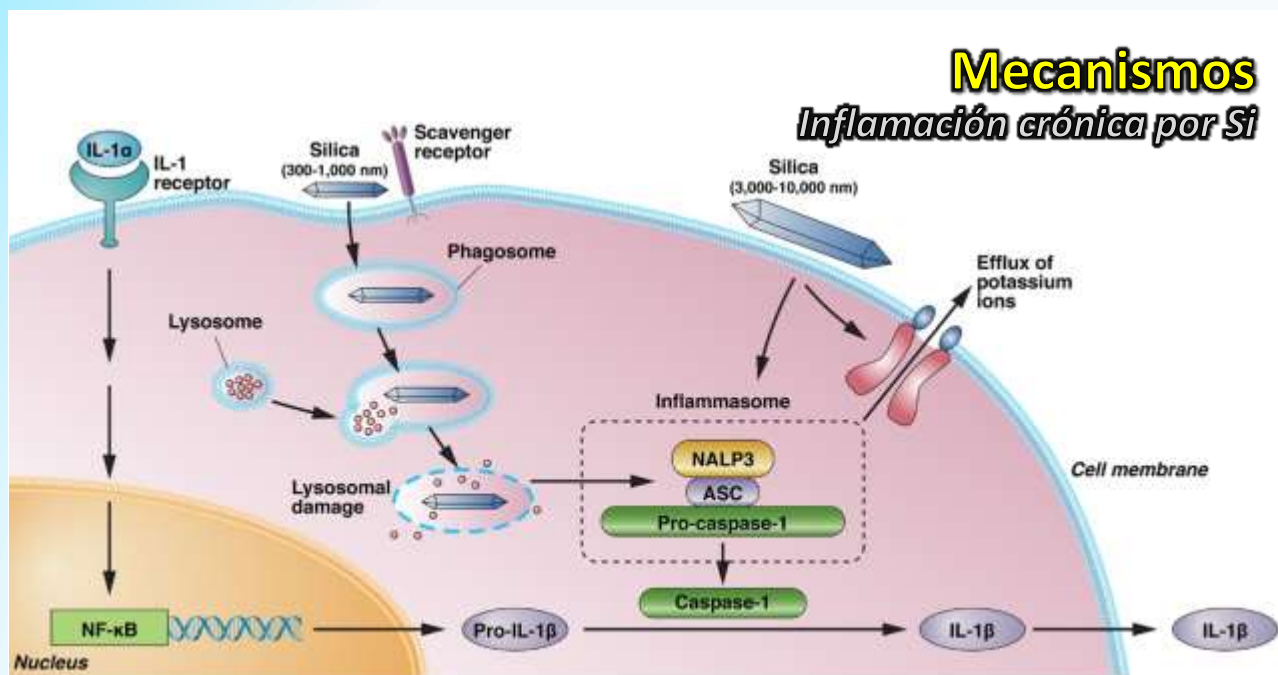
95

Silice (Si)

Alteraciones inmunológicas

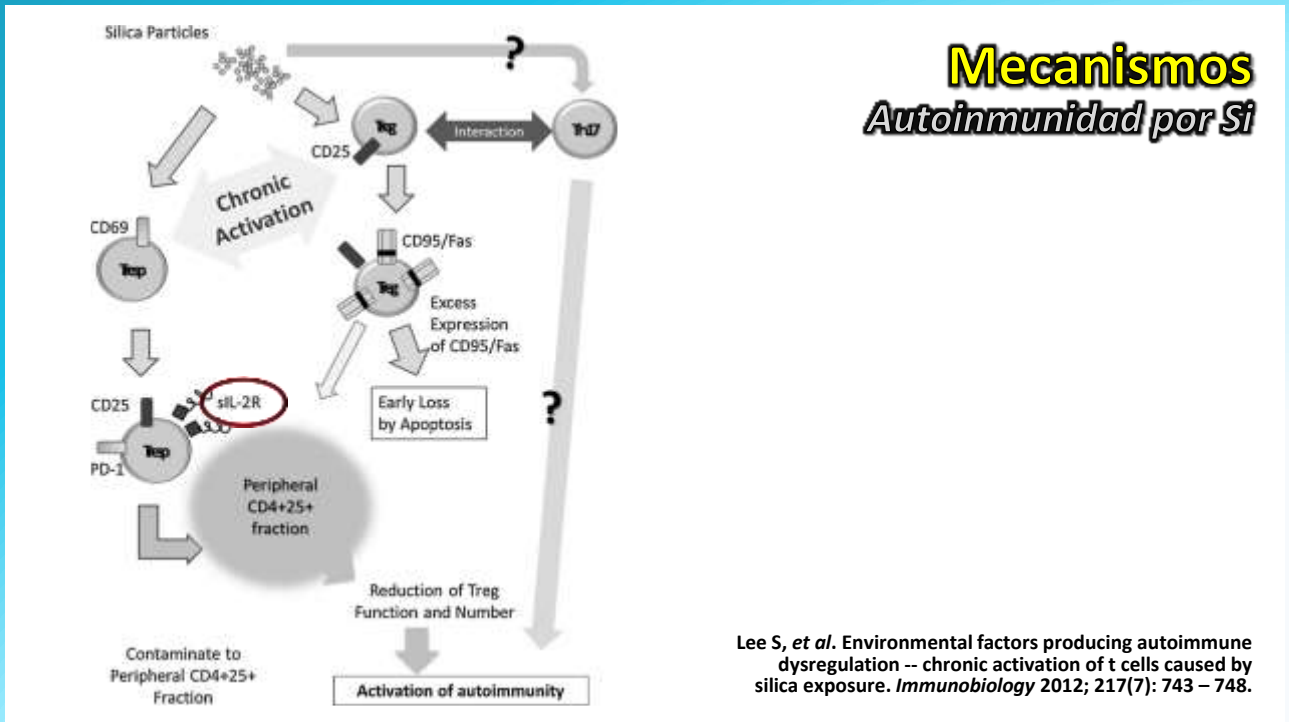
- Diversos fenómenos disruptivos inmunes
 - Desviación hacia LTh1
 - Aumento de producción de Ig's
 - Potencialmente autoanticuerpos
 - Sobreactivación policlonal de LT
 - Disfunción de LTreg

96



Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* March 2016; Volume 7: Article 97, 7 pages.

97



98

Silice (Si)

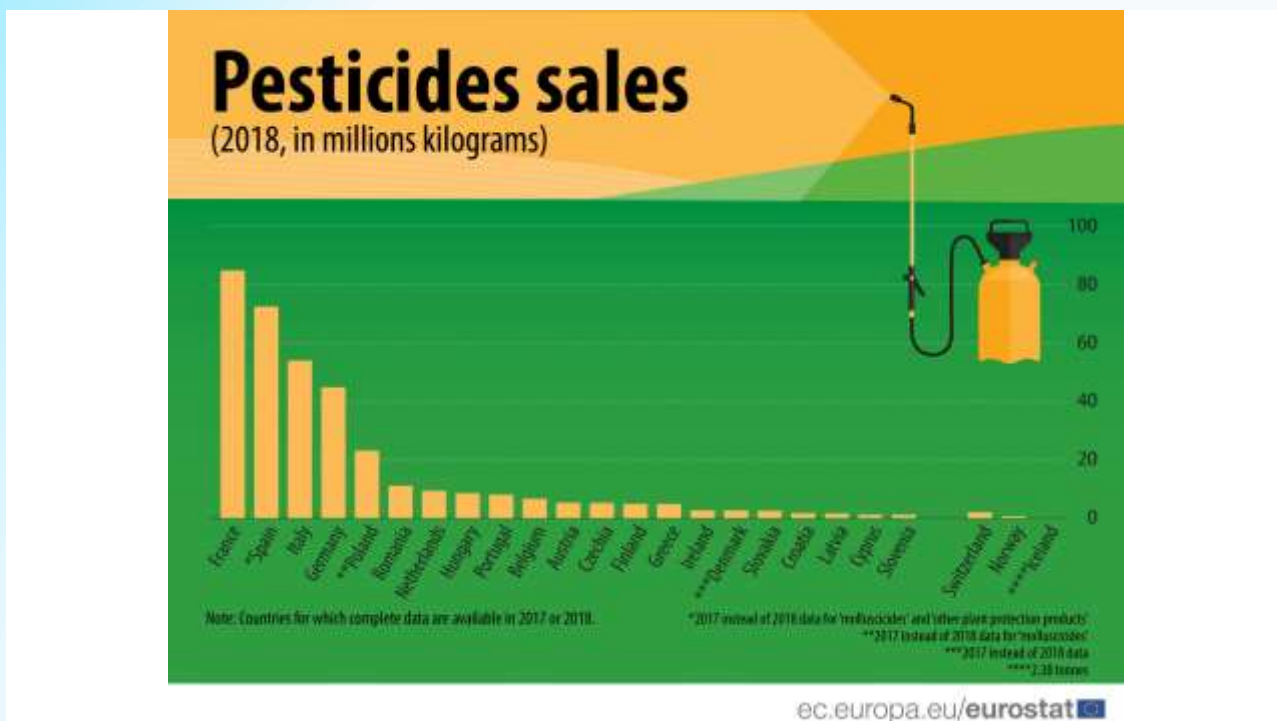
Como factor exposicional laboral

- Trabajadores expuestos a polvo y piedra provenientes del suelo
 - Especialmente en minas y canteras, fundiciones, carreteras y otras obras de construcción, albañilería, chorro de arena
 - Además producción de cerámica, vidrio y azulejos

99



100



101

Pesticidas

- **Niños más susceptibles que adultos**
 - Más incidencia de infecciones y alergias
 - Alteración en citoquinas (proinflamatorias y neuropéptidos)
 - Problemas en la hematopoyesis
 - Inclusive posible asociación con leucemia

102

Pesticidas

- **Campesinos en mayor contacto**
 - Dosis más altas, por tiempos más prolongados
 - Falta de regulación y controles en países en desarrollo
- **Sin embargo muchos de los estudios tienen fallas metodológicas**

103

Ejemplo Organofosforados

Table 1
Immunomodulatory effects of organophosphates and carbamates in humans.

Compound	Trend	Effect	Type of exposure	Dose of exposure	Chemical group
					Organo Phosphates and Carbamates (OPs & Cs)
Aldicarb (carbamate)	Decrease	CD4/CD8 ratio due to increase in CD8	Environmental (groundwater)	<61 ppb in water	Fiore et al. (1986), Mirkin et al. (1990)
Chlorpyrifos (OP)	Increase	Atopy and antibiotic sensitivity	Occupational	Surface wipes: <10 to 2900 ppm 5 months after application.	Thrasher et al. (1993)
	Decrease	CD5, proliferative response to mitogens CD26, autoantibodies and autoimmunity	Environmental	Environmental concentration (puddles and vegetable): 0.013 and 0.074 ppm	Thrasher et al. (2002), Thrasher et al. (1993)
	Increase			Range in houses: nd-150 ppm	
Malathion (OP)	Increase	Allergic contact dermatitis	Occupational	0.1%-10%, skin	Milby and Epstein (1964)
Paraxon and Malaoxon	Decrease	CFU-GM colonies	In vitro	10 nM-10 μM	Gallicchio et al. (1987)
		BFU-E, CFU-E colonies			

104

Ejemplo Organofosforados

Table 1
Immunomodulatory effects of organophosphates and carbamates in humans.

Compound	Trend	Effect	Type of exposure	Dose of exposure	Chemical group
					Organo Phosphates and Carbamates (OPs & Cs)
OP	Increase	Asthma and atopic reaction	Occupational	16.5 ± 0.36 year of exposure	Garry et al. (1994)
	Increase	Infections of the upper respiratory tract	Occupational	Airborne concentration:	Hermanowicz et al. (1984)
	Decrease	Neutrophil functions		Up to 1 mg/m ³	
	Decrease	NK and CTL cells activity	In vitro	OPs at concentrations ranging from 10 to 200 nM; Ziram at concentrations of 2.5 μM and Maneb at concentrations of 1-10 μM	Wilson et al. (2004)
	Decrease	CD5 Cells, NK cells, LAK cells, CTLs	Human	Effective dose (IC50) DDVP: 0.55 mM DMTA: 1.423 mM, ESP Acephate: 17.75 mM	Li (2007)
OP by products of sarin (DIMP and DEMP)	Increase	CD26 Cells and auto antibodies Th1/Th2 cytokine profiles Apoptosis of immune cells			
	Decrease	NK and CTL activity	Human (accidental poisoning)	The concentration of DIMP or DEMP for human PBL were 0.125, 250 or 500 ppm	Li et al. (2000)

105

Pesticidas

- Aunque algunos cursan con > niveles de autoAc's
- P. ej. Pentaclorofenol, Clordano, Clorpirifo o Hexaclorobenzeno
- Pocos estudios han evaluado su rol como factores de riesgo para enfermedad autoinmune

106

Pesticidas

- Datos experimentales sobre todo con organoclorados
- Incluyendo hexaclorobenzeno, clordano, DDT, metoxiclor, clordecona
- Podrían dar soporte a hallazgos en humanos

107

Pesticidas

- **La información disponible**

- Datos experimentales y algunos escasos estudios con humanos
- Resultan inadecuados para establecer recomendaciones firmes con respecto al riesgo de inmunotoxicidad por pesticidas

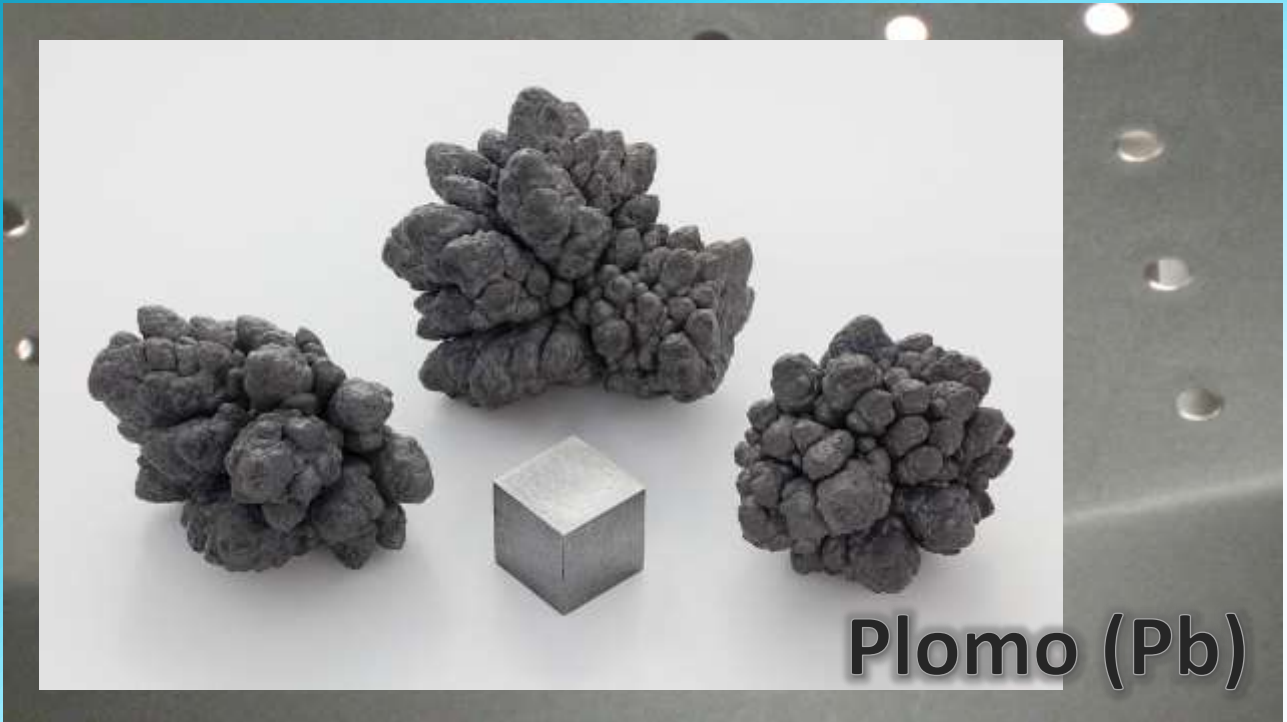
Corsini E, Sokooti M, Galli C, *et al.* Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 2012. doi: 10.1016/j.tox.2012.10.009. [Epub ahead of print – Article in Press]

108

Pesticidas

- **Uso muy diseminado en agricultura**
- Exposición a sus residuos en bajo nivel está muy generalizada en la población
- Contacto alimentario y ambiental (hogares, colegios, hospitales, sitios de trabajo, etc.)
- Incertidumbre sobre efectos de exposición prolongada de baja intensidad.

109



110

Plomo (Pb)

- **No produce detrimentos marcados en los conteos celulares**
 - **Alteraciones más en lo funcional**
 - **Aún así pueden ser significativas**

111

Plomo (Pb)

- **Efectos variables según características de la exposición**
 - **Habría mayor sensibilidad**
 - **En la 2a mitad de la gestación**
 - **Experimentos animales**

112

Plomo (Pb)

- **Polarización hacia Th2**
 - **En general a expensas de Th1**
 - **Eventuales implicaciones en algunos pacientes**
 - **Potencial factor de riesgo perinatal para asma**

113

Plomo (Pb)

- Exposición muy diseminada
 - Se ha venido acotando
 - Antes aditivo en la gasolina, algunas baterías, muchas pinturas
 - Hoy en día está en algunas vajillas, municiones y tintes de pelo
 - Más concentrado alrededor de basureros tóxicos

114

Otros xenobióticos *disruptores potenciales del sistema inmune*

- Mercurio
- Aceites
- Solventes volátiles
- Medicamentos
- Luz ultravioleta

125

Riesgo de autoinmunidad contra exposiciones ocupacionales

- Se recomienda incluir dentro del interrogatorio
 - **Detalles sobre factores exposicionales**
 - Teniéndolos en cuenta dentro de la miriada de aspectos relevantes para enfermedad inmunológica

Cooper G, Miller F, Germolec D. Occupational exposures and autoimmune diseases. *International immunopharmacology* 2002; 2(2-3): 303 – 313.

126

Table 2
Epidemiologic cohort and case-control studies of occupational exposures and autoimmune diseases

	Reference(s)	Disease	Results
Silica	[14–17,24–28]	scleroderma	threefold increased risk in four occupational cohort studies; mixed results in five population-based case-control studies
	[16,18–21,23]	rheumatoid arthritis	threefold (or higher) increased risk in five occupational cohort studies
	[15,16,22] [33–35]	lupus ANCA-vasculitis	> 10-fold increased risk in three occupational cohort studies; fourfold increased risk in three case-control studies
Solvents	[24,28,49,50]	scleroderma	mixed results, but some evidence of two- to threefold increased risk with specific solvents (e.g., paint thinners and removers, trichloroethylene) and with “any” solvent
	[51]	undifferentiated connective tissue disease	twofold increased risk with paint thinners and removers, mineral spirits, threefold increased risk with specific solvent-related occupations
	[52]	rheumatoid arthritis	weak or no association with specific solvents, but twofold increased risk among spray painters and lacquer workers
	[53,54]	multiple sclerosis	two- to threefold increased risk with solvent exposures in most studies
Pesticides	[52,63,64]	rheumatoid arthritis	weak associations (relative risks < 2.0 seen with pesticide exposure and in farmers and horticultural workers)
Ultraviolet radiation	[86]	multiple sclerosis	reduced risk (OR 0.74) of multiple sclerosis (mortality) with increased occupational exposure to sunlight

127

Algunos conceptos para la práctica diaria

Inmunotoxicología

128

En la práctica clínica

Optimización de función inmune

- **Ingerir nutrientes en cantidades y proporciones adecuadas**
 - Vitaminas, minerales (macro y oligoelementos), aminoácidos, antioxidantes, ácidos grasos
 - **Puede (suele) problemático tanto déficit como exceso**

129

"...the doses of drugs usually prescribed for the treatment of a serious illness are rather close to the lethal dose. In these respects the vitamins are much different."

Linus Pauling (1984)

130

"Vitamins, if properly understood and applied, will help us to reduce human suffering to an extent which the most fantastic human mind would fail to imagine."

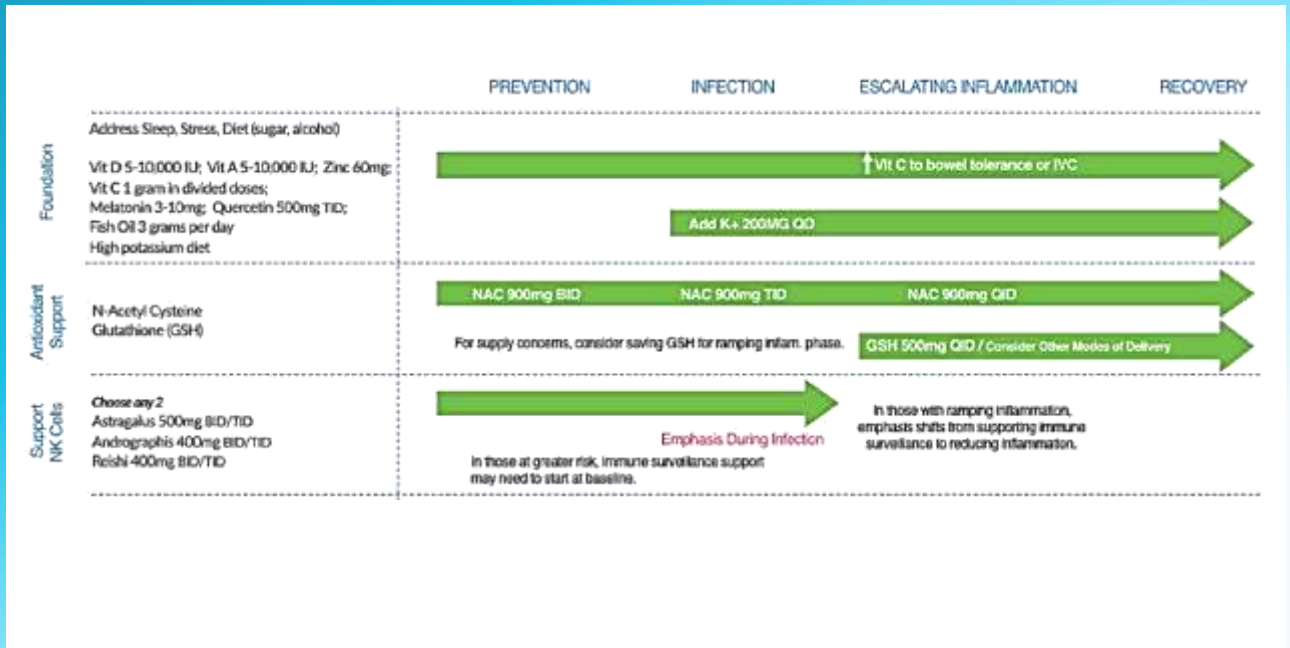
Albert Szent-Györgyi (1939)



131

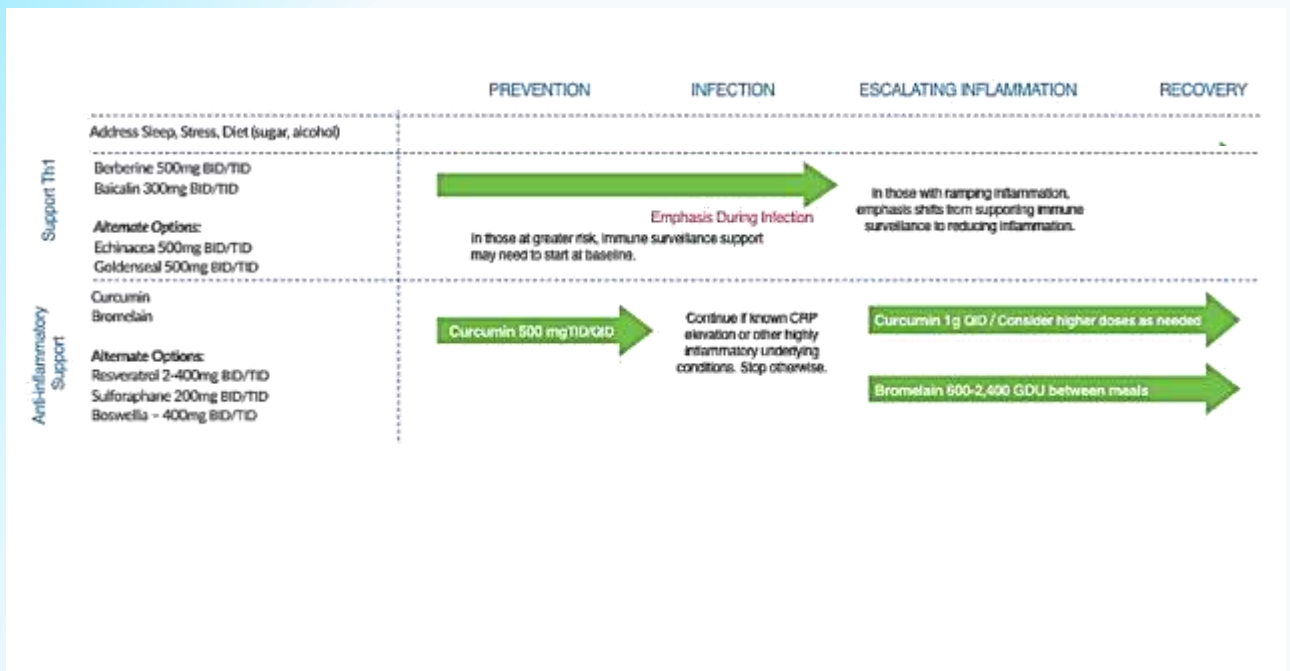
O'Byrne-DeValdenebro A. Inmunotoxicología.

Curso de posgrado en Medicina biológica de la Sociedad Argentina de Medicina Biológica y Holística (SAMByH) en la Asociación Médica Argentina (AMA) Ciudad autónoma de Buenos Aires (Argentina), 26 d marzo de 2021



Yanuck SF, et al. Evidence Supporting a Phased Immuno-physiological Approach to COVID-19 From Prevention Through Recovery. *Integr Med (Encinitas)* 2020; 19(Suppl 1): 8–35.

132



Yanuck SF, et al. Evidence Supporting a Phased Immuno-physiological Approach to COVID-19 From Prevention Through Recovery. *Integr Med (Encinitas)* 2020; 19(Suppl 1): 8–35.

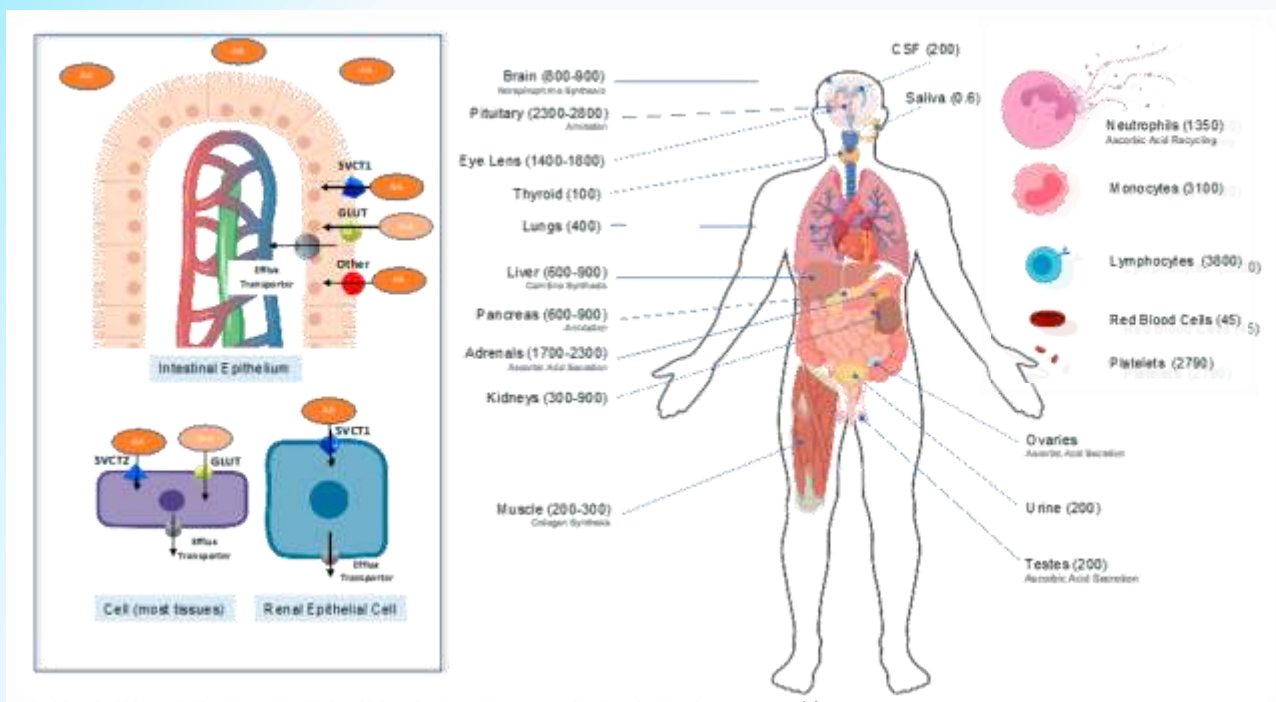
133

Suplementación ortomolecular

Fortalecimiento nutricional del sistema inmune

- Rol esencial de vitamina C tanto en inmunidad innata como adaptativa
 - En erradicación microbiana, interviene en quimotaxis, fagocitosis y generación de ROS
 - Su déficit se asocia a ↓ global de la respuesta inmune y ↑ susceptibilidad a infecciones
- Sus requerimientos metabólicos ↑ tanto en infección como en inflamación

134



Kashiouris MG, et al. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020; 12(2): 292.

135

En la práctica clínica

Optimización de función inmune



- **Alimentos como xenobióticos**

- Recomendaciones dietarias saludables
 - Limitar el consumo de grasas saturadas,
 - Evitar exceso de sal

136

En la práctica clínica

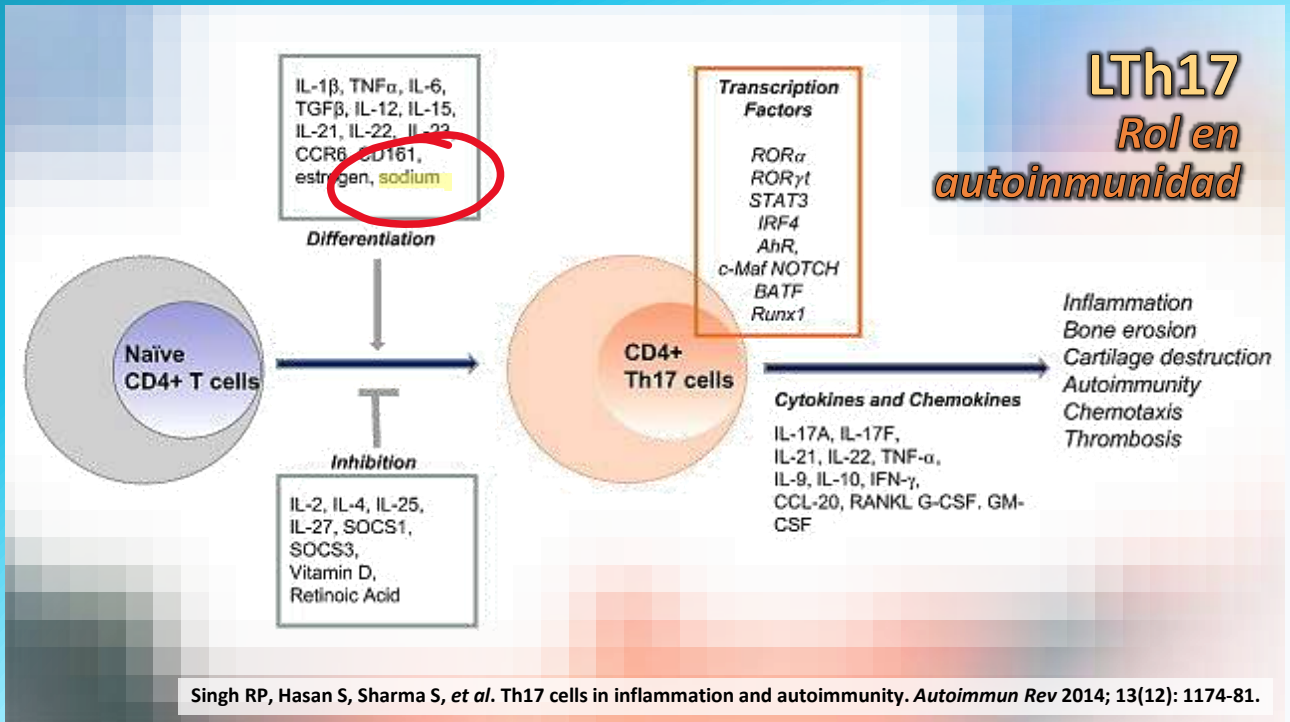
Optimización de función inmune



- **Sal común (de mesa) como xenobiótico de origen dietario**

- Aumento de la diferenciación hacia Th17
 - Condicionamiento hacia reactividad de tipo autoinmune

137



138



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

139

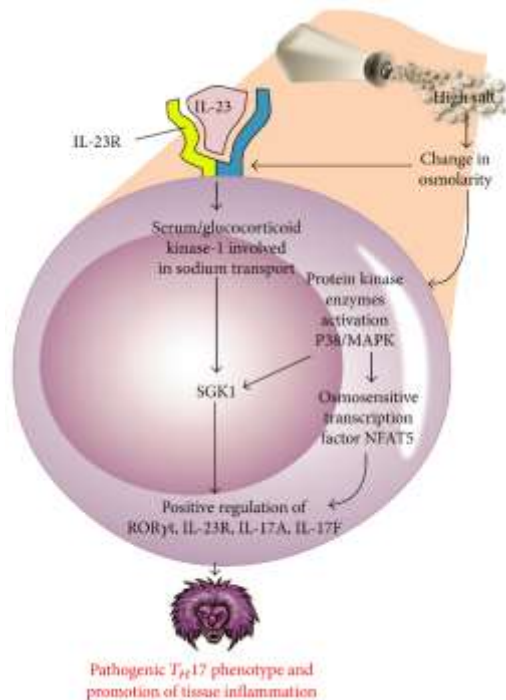
Sal & Th17

Modulación inmunológica

- Activación dependiente de citocinas pro-Th17

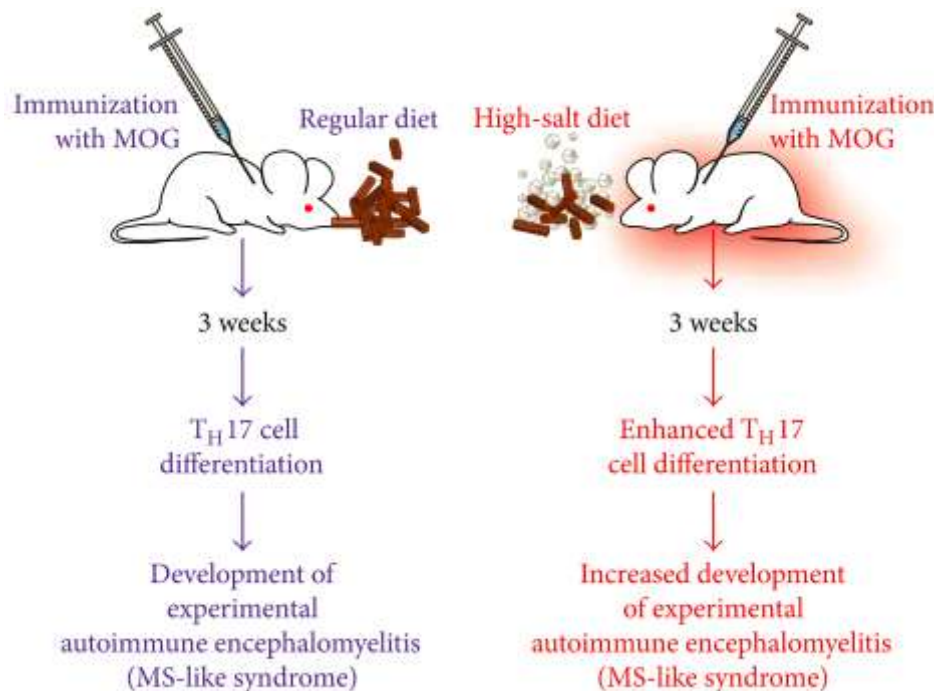
- IL-23

- Regulación al alza de las vías de transducción y transcripción afines (ROR γ T, IL-23R, IL-17A & IL-17F)



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

140



Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases* 2014; Volume 2014: Article ID 437231, 18 pages.

141

Conclusiones *Inmunotoxicología*

- La exposición a muchos tipos diferentes de xenobióticos puede generar profundos efectos en la función inmunológica
 - En el contexto individual de determinados pacientes puede resultar en patología inmune
 - De acuerdo con su predisposición genética individual

142

Conclusiones *Inmunotoxicología*

- La generación de consciencia e índice de sospecha sobre esta relación debe estar presente
 - Como médicos biológicos al tanto de la naturaleza multifactorial de la enfermedad crónica
 - Incluye a las patologías disimmunóticas (autoinmunes, alérgicas, inmunodeficientes)

143

O'Byrne-DeValdenebro A. Inmunotoxicología.

Curso de posgrado en Medicina biológica de la Sociedad Argentina de Medicina Biológica y Holística (SAMByH) en la Asociación Médica Argentina (AMA)
Ciudad autónoma de Buenos Aires (Argentina), 26 d marzo de 2021

¡Muchas gracias!

arturo.obyrneBA@Gmail.com

Cel.: +54 911 5738-8513