

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

VERSIÓN 1: REVISORES ASIGNADOS; REVISIÓN POR PARES - EN CURSO

Polimorfismos genéticos predisponentes al desarrollo de lupus eritematoso sistémico [Versión 1; Revisión por pares - En curso]

Genetic polymorphisms predisposing to the development of systemic lupus erythematosus [Version 1; Peer Review - In process]

Susana Alejandra Avila Vásquez¹  , Cristian Carlos Ramírez Portilla¹  

¹Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca, Ecuador.

Citar como: Avila Vásquez SA, Ramírez Portilla CC. Polimorfismos genéticos predisponentes al desarrollo de lupus eritematoso sistémico. Salud Cienc. Tecnol. 2023;3:304. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023304>

Recibido: 27-01-2023

Revisado: Revisores asignados

Aceptado: Pendiente

Publicado: 17-02-2023 (Versión 1)

Editor: Dr. Adrián Alejandro Rojas Concepción 

RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de tipo autoinmune y presentación clínica muy heterogénea mediada tanto por factores ambientales como genéticos, tiene predominio por el sexo femenino con una relación de 9:1 respecto al sexo masculino, así como por las etnias afrodescendiente, asiática e hispanos; su patogénesis se encuentra mediada por variantes polimórficas de distintos genes que brindan susceptibilidad ante esta enfermedad y que se han relacionado con distintas características clínicas, entre las más destacables se encuentra la nefritis lúpica, enfermedades cardiovasculares, mientras que su tratamiento no se encuentra establecido.

Objetivo: determinar los polimorfismos genéticos predisponentes al desarrollo de lupus eritematoso sistémico.

Método: se utilizó el motor de búsqueda PubMed junto a operadores booleanos y descriptores en el idioma inglés. En base a los resultados de la búsqueda se determinó mediante selección según implicación en la temática, a los artículos a incluir dentro de la revisión.

Desarrollo: se evidenciaron dieciséis polimorfismos genéticos implicados en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico.

Conclusiones: los polimorfismos exponen la predisposición por el sexo femenino, así como el desarrollo de manifestaciones clínicas más severas destacando la nefritis lúpica en etnias específicas como la afrodescendiente.

Palabras clave: Enfermedades Autoinmunes; Lupus Eritematoso Sistémico; Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease with a very heterogeneous clinical presentation mediated by both environmental and genetic factors, it is predominantly female with a 9:1 ratio compared to males, as well as by Afro-descendant ethnic groups, Asian and Hispanic; its pathogenesis is mediated by polymorphic variants of different genes that provide susceptibility to this disease and that have been related to different clinical characteristics, among the most notable are lupus nephritis, cardiovascular diseases, while its treatment is not established.

Objective: to determine the genetic polymorphisms predisposing to the development of Systemic Lupus Erythematosus.

Methodology: the PubMed search engine was used together with Boolean operators and descriptors in the English language. Based on the search results, the articles to be included in the review were determined by selection according to involvement in the subject.

Results: sixteen genetic polymorphisms involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus were found.

Conclusion: polymorphisms explain the predisposition for the female sex, as well as the development of more severe clinical manifestations, highlighting lupus nephritis in specific ethnic groups such as Afro-descendants.

Keywords: Autoimmune Diseases; Systemic Lupus Erythematosus; Genetic Polymorphism.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes radican su origen en el desarrollo de anomalías en los factores activadores del proceso de respuesta inmune, misma que conlleva un continuo daño a tejidos y órganos, mediado por la presencia de inflamación.⁽¹⁾ Dentro de este contexto, el lupus eritematoso sistémico (LES) o (SLE) por sus siglas en inglés, constituye una patología de etiología autoinmune y presentación clínica heterogénea que se fundamenta en la pérdida de la tolerancia a los antígenos propios del organismo, un desorden en el sistema inmunológico y la inflamación, que conforman la base de la afectación multiorgánica crónica, así como su severidad.^(2,3,4)

Se ha determinado que la etnia, el sexo y la edad son factores directos implicados en la evolución y tratamiento del LES, la edad estimada de diagnóstico se encuentra entre los 35 años,⁽³⁾ y se conoce que afecta primordialmente al sexo femenino hasta nueve veces más que al masculino.^(3,5) La incidencia de esta enfermedad se ha cuantificado en 0,3 a 31,5 casos por 100 000 individuos y una prevalencia de 3,2 a 517,5 casos por 100 000 individuos en la población mundial.⁽⁶⁾ El estudio retrospectivo “*Global epidemiology of systemic lupus erythematosus*”,⁽⁷⁾ recopila datos de Norte América, Europa, América del Sur, Asia, Australasia y África. Norte América tuvo una incidencia y prevalencia general variable de 3,7 a 49 casos por cada 100 000 y 48 a 366,6 casos por cada 100 000, respectivamente; Europa con una incidencia de 1,5 a 7,4 y una prevalencia de 29 a 210 por 100 000 casos/año; Asia con una incidencia de 2,8 a 8,6 y una prevalencia de 26,5 a 103 por 100 000 individuos; Australasia tuvo una incidencia de 11 y una prevalencia de 13 a 89 por 100 000 casos/año, África mostró heterogeneidad de datos, de incidencia desconocida pero con una prevalencia de 601 a 7713 por 100 000 individuos, y América del Sur que presentó una epidemiología casi desconocida y los pocos datos conocidos han sido tomados de Argentina mostrando una incidencia de 1,4 a 4,2 casos/año y una prevalencia de 34,9 por 100 000 casos/año⁽⁷⁾; además coincidieron en que la mortalidad en estos pacientes estaba mediada por la presencia de nefritis lúpica, infecciones, enfermedades cardiovasculares, y en América del Sur además, el factor socioeconómico, el retraso en el diagnóstico y el acceso a la salud.⁽⁷⁾

La autoinmunidad se encuentra estrictamente asociada a alteraciones genéticas responsables de la pérdida de tolerancia y el desarrollo de autoanticuerpos,⁽⁸⁾ teniendo una mayor predisposición de heredabilidad los gemelos monocigotos; estos factores genéticos promueven polimorfismos asociados al sistema de complemento, regiones del antígeno leucocitario humano, interleucinas, proteínas del tipo tirosina fosfatasa, lectina de unión a manosa, afección de nucleótidos simples, entre otras.^(8,9,10,11,12)

El objetivo de este estudio es determinar los polimorfismos genéticos predisponentes al desarrollo de lupus eritematoso sistémico a través de una revisión bibliográfica.

MÉTODO

Se realizó una investigación no experimental, de tipo revisión bibliográfica narrativa, donde cada artículo se obtuvo mediante búsqueda en la base de datos PubMed mediante la aplicación de los descriptores: enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico y polimorfismo genético. La selección de los artículos revisados dentro de este estudio se efectuó por medio de un proceso de aplicación de criterios de exclusión, que fueron: antigüedad mayor a 5 años, estudios de casos clínicos, ensayos clínicos, cartas al editor, estudios duplicados y referencias no relativas al tema inherente; se encontraron finalmente 657 artículos que guardaban relación con el tema, de los cuales según los criterios antes expuestos fueron admitidos 118 mediante una lectura comprensiva y determinación de relación con los descriptores utilizados.

DESARROLLO

Autoinmunidad

La determinación de una enfermedad autoinmune se refiere a esta como la respuesta anormal que el cuerpo activa debido a una condición específica, que como respuesta causa daño a diferentes estructuras biológicas sean estas órganos o tejidos,⁽¹⁾ este desarrollo de autoinmunidad se relaciona con la interacción entre factores genéticos como promotores directos y ambientales como detonantes de las distintas patologías, mismos que, con el paso del tiempo pueden o no predisponer al desarrollo de autoanticuerpos y por consecuente, el apareamiento de enfermedad autoinmune por pérdida de la tolerancia inmunitaria, además se han asociado factores como: infecciones de tipo viral, estrés, lesiones tisulares y dieta, siendo necesaria la confluencia de

varios para dar inicio a este proceso.⁽⁸⁾ El fenotipo de las enfermedades autoinmunes es heterogéneo presentando alrededor de 80 tipos como son: artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, lupus, etc. En base a esta diferenciación de padecimientos, durante la última década los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han permitido la determinación de diversos factores de riesgo.^(1,13)

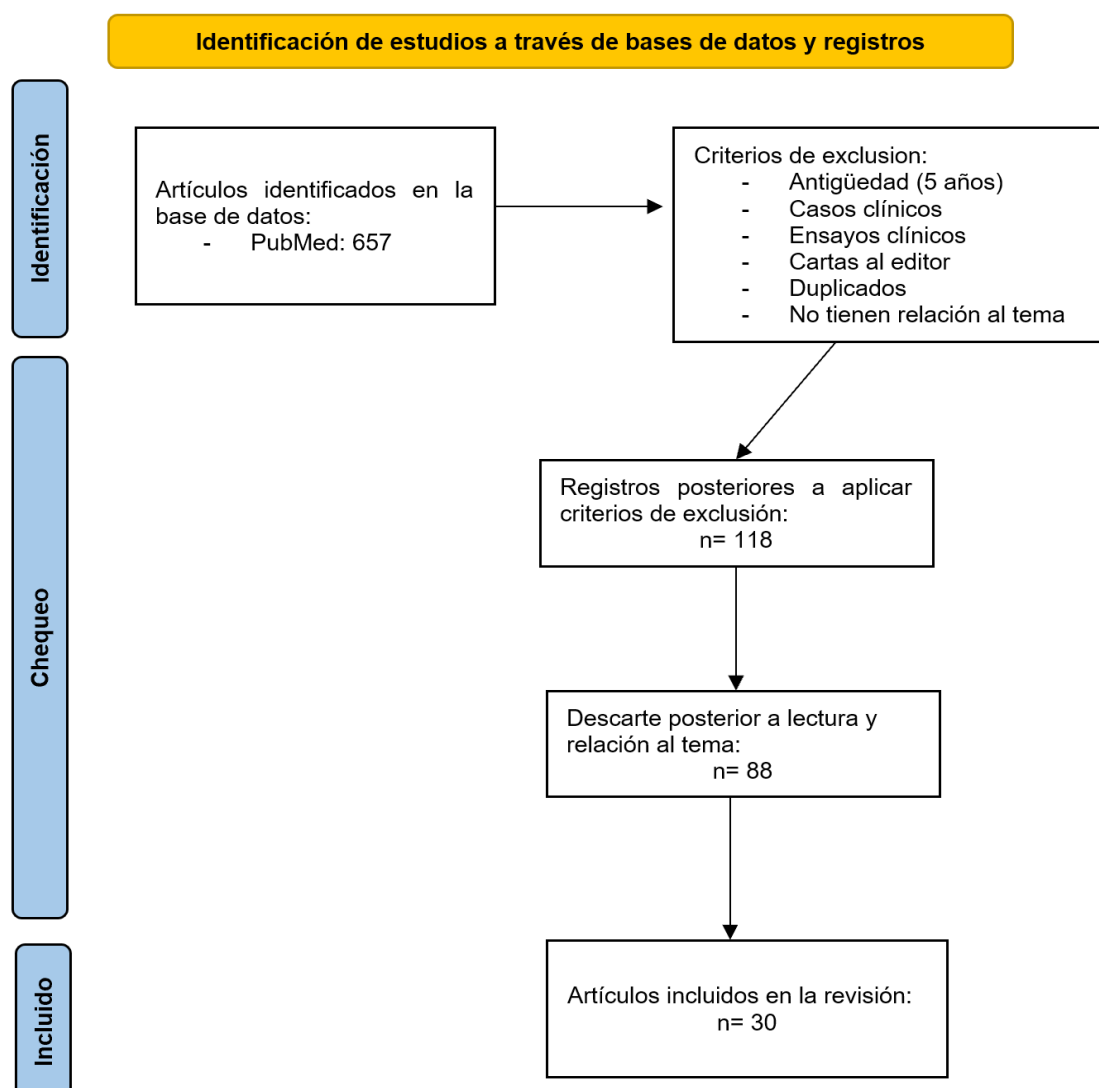


Figura 1. Proceso de selección de artículos.

Lupus Eritematoso Sistémico

Lupus Eritematoso Sistémico es el nombre otorgado a una enfermedad autoinmune que provoca inflamación crónica, pérdida de tolerancia a antígenos propios y además de una activación inmune inadecuada con afectación multisistémica como el caso de: piel, riñón o cerebro y de presentación clínica muy heterogénea que va desde manifestaciones cutáneas leves hasta el fallo orgánico,^(2-7,14-16) su patogénesis está relacionada con la susceptibilidad genética del individuo en conjunto con factores ambientales, entre estos tenemos: luz ultravioleta, infecciones virales y bacterianas, consumo de alcohol o tabaco, deficiencia de vitamina D, algunos químicos ocupacionales y no ocupacionales, los niveles hormonales, considera la mala supresión de las células B y el exceso de células T como mediadores importantes en el desarrollo de esta enfermedad, en donde la pérdida de la tolerancia inmune evita la respuesta humoral y celular hacia autoantígenos; la tolerancia inmune se define como el estado no responsivo a moléculas que podrían causar una reacción inmune evitando así, que se ataque a sus propios antígenos mediante mecanismos de tolerancia centrales y periféricos.^(2,9,10,15,17)

Esta patología se presenta mayoritariamente en mujeres teniendo un rango de relación de 8:1 a 15:1 si se compara con el sexo masculino; se ha observado asociación a genes de cromosomas sexuales, hormonas sexuales, la estabilidad de la microbiota intestinal, etc, pues la mayor prevalencia se ha determinado en las etapas de pre-pubertad y posmenopausia;⁽²⁾ al ser más evidente durante la edad reproductiva comprende un

reto médico y psicológico a la hora de tratar un embarazo o en su defecto planificación familiar; una de las características que resulta en una mayor posibilidad de presentar esta patología es, la etnia, puesto que se ha denotado un incremento en la severidad y prevalencia en mujeres afrodescendientes, asiáticas e hispanas en una relación 4:2 si se compara con aquellas mujeres blancas.^(3,15,18,19) Sin embargo, Nusbaum J et al.⁽³⁾ mencionan en su trabajo de revisión que a pesar de que el grupo de hombres que llegasen a ser afectados por LES es menor, en términos de agresividad de la enfermedad, presenta mayor progresión en cuanto a daño orgánico y como consecuencia, este sexo tendría peor pronóstico, mientras que Kim J-W et al.⁽²⁾ añaden que por la aparición infrecuente en hombres, un diagnóstico y tratamiento retardados serían parcialmente responsables de un cuadro clínico agresivo; por otra parte, Hu H y He C,⁽²⁰⁾ concluyen que los pacientes varones con LES tienen mayor susceptibilidad a infecciones que las mujeres, incluyendo al nuevo coronavirus COVID-19, ya que la testosterona tiene un efecto inmunosupresor.

Goulielmos et al.⁽²¹⁾ mencionan que la descendencia étnica es un factor de importancia en la patogénesis del lupus ya que de ello dependen tanto la clínica del paciente como mayor susceptibilidad a alteraciones en ciertos genes.

LES presenta características clínicas generalmente atípicas, pero entre ellos se presenta: fiebre, fatiga, eritema facial, prurito cutáneo, úlceras orales, pérdida del cabello, serositis, artralgias, endocarditis, arritmias, lesiones pulmonares intersticiales, anemia, anorexia, trombosis pudiendo llegar hasta el infarto; así como el hemograma ha demostrado: hemoglobina disminuida, leucocitos bajos y plaquetas por debajo del rango normal.⁽¹⁴⁾

El tratamiento indicado se basa en el uso de glucocorticoides, así como inmunosupresores, aunque se considera que lo prolongado que resulta el uso de estos medicamentos condiciona un mayor daño hacia los órganos, puesto que se evidencia que el uso de altas dosis de glucocorticoides, ciclofosfamida e inmunosupresores dan paso a que el paciente con LES se mantenga susceptible a presentar infecciones.^(14,20,22)

Polimorfismos genéticos asociados a LES

Se acepta ampliamente que el sistema de complemento constituye una pieza importante para el desarrollo de LES, en donde los productos de degradación CD3d y CD4d se consideran evidencia de un proceso inflamatorio cuando se ubican en la zona base de membrana entre la dermis y epidermis;⁽²³⁾ entre los factores genéticos intrínsecos encontramos al antígeno leucocitario humano (HLA), también llamado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que cumple un rol en la presentación de péptidos intra y extracelulares encargados a su vez de la regularización de la respuesta innata y adaptativa, se divide en dos grupos como se muestra en la tabla 1.⁽⁶⁾ El HLA es el más polimórfico del genoma humano, con variantes específicas según la etnia y está involucrado en el desarrollo de autoanticuerpos y el daño de tejidos en diversas enfermedades autoinmunes.⁽¹⁷⁾ Wang T et al.⁽⁶⁾ concluyen que el polimorfismo de HLA-DR16 estaba asociado a un riesgo elevado de presentar LES mientras HLA-DR1 y DR13 menor riesgo, además en su análisis relacionado a la etnia mencionan que HLA-DR1 se presentó mayoritariamente en caucásicos y norteamericanos, HLA-DR13 en caucásicos, pero también con individuos de Asia del Este y HLA-DR16 asociado únicamente con poblaciones de Asia del Este.

Tabla 1. Grupos del antígeno leucocitario humano

Clase I	Clase II
HLA-A	HLA-DRB1 (Gen con mayor asociación a polimorfismos y enfermedades autoinmunes)
HLA-B	HLA-DQB1
HLA-C	HLA-DPB1
Fuente: creado por los autores	

A la fecha se conocen alrededor de 100 locis en el genoma que resultan susceptibles a LES, los cuales adaptando las diversas variantes no codificadas resultan en un gran margen de estudio para determinar causales que podrían ayudar en la determinación de la etiología específica de LES.⁽²⁴⁾ Goulielmos et al.⁽²¹⁾ mencionan que los polimorfismos asociados a LES según la descendencia ancestral son: PTPN22, TNFAIP3-TNIP1, TNFSF4, IRF5, IRF7, IRF8, MAVS y TREX1. Tizaoui et al.⁽¹⁾ detallan que el polimorfismo de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (PTPN22), la misma que constituye un regulador de la activación de las células T, estaría implicado en el desarrollo de LES al provocar un cambio en la codificación de la proteína tirosina fosfatasa (Lyp) dando paso a: una sobreexpresión del receptor de linfocitos T, la activación espontánea de los mismos, así como la estimulación de anticuerpos anti-CD3; por su parte, Hocking et al.⁽⁸⁾ señalan que tendría implicación en distintas células de la inmunidad, además de linfocitos; células *natural killer*, neutrófilos, macrófagos y

células dendríticas mediado por una variante polimórfica del PTPN22 que produce sustitución de una timina por una citosina cambiando la arginina por triptófano modificando la composición del compartimento de células B e incrementando la cantidad de células auto y poli reactivas en sus portadores, fallando por tanto la tolerancia de las células B; así también, Goulielmos *et al.*⁽²¹⁾ complementan al detallar que las poblaciones específicas afectadas por este gen serían los europeo-americanos e hispanos. Hocking *et al.*⁽⁸⁾ además mencionan tres polimorfismos asociados a otra proteína fosfatasa, la tipo 2 (PTPN2) que estarían involucrados en la disminución de los niveles de ARNm en las células T y pérdida de anergia de las células B, y la reducción de la estabilidad de las células T reguladoras (Tregs).

El factor de necrosis tumoral alfa inductor de proteína 3 (TNFAIP3) o A20, es necesario en la regulación de la respuesta inflamatoria, actúa como modificador de la ubiquitinación, los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) están relacionados con el riesgo de LES junto a artritis reumatoide y síndrome de Sjögren primario; además recalcan la especificidad de este polimorfismo en población europea,⁽²¹⁾ por otro lado, Gupta *et al.*⁽¹¹⁾ en su estudio de casos y controles concluyen que el polimorfismo de TNFAIP3 también se encontró en el norte de la India. Ciccaci *et al.*⁽¹³⁾ mencionan que esta relación entre patologías desencadena semejanzas clínicas como la producción de autoanticuerpos, asimismo tendría relación con la aparición de manifestaciones clínicas específicas como pericarditis, pleuritis y nefritis.

Fu *et al.*⁽⁵⁾ menciona que el miembro 4 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF4), también llamado ligando OX40L se expresa en células presentadoras de antígenos activadas (APCs) como: células B, dendríticas y macrófagos; además que constituye un gen con diversos polimorfismos, de los cuales solo una variante está asociada a riesgo de LES con mayor predisposición para asiáticos y afrodescendientes que otras poblaciones. Abd Talib *et al.*⁽⁹⁾ mencionan que la misma variante forma parte de los polimorfismos de más riesgo en la población asiática, causando además, afección predominante de tipo musculoesquelética, mientras Chen *et al.*⁽²⁵⁾ concluye que una variante de TNFSF4 brinda susceptibilidad a LES, aunque también otras enfermedades autoinmune e incluso cáncer.

Los factores reguladores de interferón (IRFs) son una familia de factores de transcripción, el tipo 5 (IRF5) induce la transcripción de interferón alfa (INF- α), el tipo 7 (IRF7) tiene una función similar al 5 pero en infecciones virales y el tipo 8 (IRF8) se expresa en el núcleo y parcialmente en el citoplasma de células B, macrófagos y células dendríticas; tienen gran relevancia en la patogénesis de LES y variantes genéticas de estos tres se sabe que aumentan el riesgo de la enfermedad, mediante una sobre producción de INF- α que se ha mostrado en individuos con autoanticuerpos de tipo anti-dsDNA o anti-RBP, además tiene mayor predisposición en europeo-americanos, hispanos y afroamericanos.⁽²¹⁾

La proteína mitocondrial de señalización antiviral (MAVS), se cree que podría estar involucrada con el desarrollo de LES al mostrar una expresión y función alteradas que perjudican la señalización celular antiviral sobre todo con el virus Epstein-Barr que estimularía la producción de INF tipo I mediante el sensor viral inductor del ácido retinoico (RIG-I), componente importante de reconocimiento de la inmunidad innata; teniendo mayor asociación en afrodescendientes.⁽²¹⁾

Demirkaya *et al.*⁽¹⁴⁾ mencionan que el polimorfismo del gen de TREX1 es responsable de lupus de tipo monogénico descrito en casos esporádicos, de este modo, TREX1, enzima desoxirribonucleasa que regula la degradación de moléculas de ADN, especialmente derivadas de retrovirus; previene el reconocimiento del ADN propio y participa en la escisión de bases no pares; está implicada en el aumento de INF tipo I debido a la estimulación producida por un aumento de ácidos nucleicos.

Yuan *et al.*⁽¹⁰⁾ analizaron que la variante del gen MBL2 que codifica para la lectina de unión a manosa (MBL), una proteína de fase aguda secretada por el hígado implicada en la defensa y la inmunidad innata mediante la activación del complemento, estaría asociada a LES al encontrarse en niveles bajos ya que disminuye la eliminación de inmunocomplejos, esta reducción podría estar asociada a la producción de anticuerpos anti-MBL.

Zhu *et al.*⁽¹²⁾ concluyen que tres variantes polimórficas asociadas a la interleucina 1 (IL-1) tienen relación con LES, esta es una citocina de tipo proinflamatoria que se conoce tiene implicación en la iniciación y desarrollo de enfermedades autoinmunes conllevando a un estado proinflamatorio, sin embargo, sugieren más estudios para validación. Por su parte Zhu X *et al.*⁽²⁶⁾ determinaron que el SNP de la interleucina 33 (IL-33), un nuevo tipo de interleucina considerada parte de la familia de IL-1, aumenta el riesgo de LES al inducir inflamación crónica, además establecieron que el tabaquismo tiene un papel de interacción considerable al incrementar el riesgo de la enfermedad.

En el contexto endocrinológico, Wang *et al.*⁽¹⁶⁾ mencionan que la melatonina (MTN) una de las mayores hormonas neuroendocrinas importante en la regulación del ciclo circadiano, destaca también en la homeostasis de la respuesta neuroendocrina-inmune ejerciendo un papel antiinflamatorio mediante una respuesta inhibitoria de diversas citocinas proinflamatorias como: factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas 1 y 6; de este modo, la relación con LES se presenta cuando existen polimorfismos en los genes de receptores de melatonina tipo 1a/1b (MTNR1a/MTNR1b) responsables de los efectos de la MTN, además concluyen que tendrían relación

con la aparición de características clínicas como artritis y rash malar. Por otra parte, Kim et al.⁽²⁾ mencionan que las hormonas sexuales son un factor importante en el desarrollo de LES ya que tienen relación con el desarrollo y respuesta de la inmunidad tanto innata como adaptativa, así pues, la progesterona y los andrógenos tendrían un efecto predominante inmunosupresivo y antiinflamatorio mientras que el estrógeno se considera patológico por sus efectos inmuno-estimuladores, este último tiene respuesta en base a los receptores de estrógeno (ERs) subtipos alfa (ER- α) y beta (ER- β) que se expresan en las células de la inmunidad, lo que favorece el desarrollo de células B autorreactivas, T-helper tipo 2 (Th2) y la activación de células dendríticas plasmocitoides productoras de interferón tipo 1 promoviendo una respuesta autoinmune. Rider et al.⁽¹⁵⁾ mencionan que el mayor factor de riesgo para desarrollar LES es pertenecer al sexo femenino, ésta marcada diferenciación es atribuida a la expresión del gen alterado de estradiol que modifica la transducción de señales especialmente en las vías de la ubiquitinación y sumoilación, normalmente consideras vías de regulación de los receptores esteroideos, dentro de las células T.

Amirghofran et al.⁽²⁷⁾ mencionan que polimorfismos del gen de FOXP3, un potente factor de transcripción involucrado en el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento de las células Tregs, está relacionado a LES en hombres mediante una sola variante y a mujeres con dos variantes, mismas que predisponen a características clínicas específicas.

Características clínicas asociadas a polimorfismos

Los factores que contribuyen al desarrollo de LES son diversos y condicionan una respuesta orgánica, en este marco Kim et al.⁽²⁾ menciona que la respuesta hormonal en hombres con LES condiciona una mayor prevalencia de nefritis lúpica, lesiones cutáneas y trombosis asociada con el consumo de alcohol, así como mayor producción de anticuerpos anti-dsDNA y anti-Smith; además Nusbaum et al.⁽³⁾ añaden que el curso clínico en el hombre es agresivo y con síntomas frecuentes como: serositis, enfermedad cardiovascular, citopenias, anemia hemolítica y convulsiones que se asocian también a tabaquismo, además añade que el embarazo en las mujeres con LES representa un riesgo materno-fetal de manera especial en afrodescendientes e hispanas, a lo cual, se suman factores como el socioeconómico y la predisposición a la enfermedad. Goulielmos et al.⁽²¹⁾ mencionan que polimorfismos de PTPN22 estarían relacionado a la presencia de síndrome antifosfolípido en población europea, así como en el aumento de INF- α ; mientras que MAVS junto a IRF 5,7 y 8 actúan sobre la falta de regulación en la respuesta inmune, producción de células B, macrófagos y diferenciación hematopoyética, además MAVS por su parte tiene relación directa con los síntomas: rash malar, artritis y enfermedad neurológica, mientras que TREX1 manifiesta el síndrome de Aicardi-Goutières que comparte ciertas características con LES. Por su parte, Abd Talib et al.⁽⁹⁾ manifiesta que la clínica mayormente asociada a genes susceptibles como TNFAIP3 y TNFSF4 es la nefritis lúpica que afecta hasta un 40 % de los adultos y al 80 % de niños con LES, siendo una causa grave de mortalidad y morbilidad en todas las poblaciones, además se presentó niveles elevados de proteinuria en orina y la presencia de inmunocomplejos en la biopsia. Zhu et al.⁽²⁶⁾ mencionan que los polimorfismos asociados a la IL-33 propenden al desarrollo de LES e inflamación crónica así como la posibilidad de otras afecciones autoinmunes como artritis. Por su parte, Amirghofran et al.⁽²⁷⁾ determinaron que variantes de FOXP3 tienen relación con el desarrollo de artralgia en hombres con LES, mientras que una se vio involucrada en el historial de abortos en mujeres con LES.

Terapia farmacológica en LES

Yuan Q et al.⁽²⁸⁾ mencionan la asociación de medicamentos inmunosupresores como ciclofosfamida y corticoides como prednisona con el desarrollo de infecciones debido a su uso prolongado, mientras que antimaláricos como la hidroxycloquina tendrían un efecto protector antes estas. Acorde a Fava et al.⁽²⁹⁾ y Pan et al.⁽³⁰⁾ la hidroxycloquina inhibe receptores de células B tipo Toll (TLR) constituyendo la piedra angular del tratamiento de LES, otros tratamientos incluyen dehidroepiandrosterona (DHEA), corticosteroides, ciclofosfamida que ha sido reemplazada por inmunosupresores menos citotóxicos ya que se asocia a falla ovárica prematura, azatioprina usado en nefritis lúpica, metotrexato, micofenolato que inhibe la proliferación de células B y T, inhibidores de la calcineurina que actúan inhibiendo células T e interleucinas siendo de los más recientes el voclosporin. De la misma manera, son utilizados agentes biológicos: Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20 que agota las células B, Belimumab que se encarga de inactivar el factor activador de células B (BAFF) disminuyendo las células B circulantes, y medicamentos que aún se encuentran en proceso de estudio: Anifrolumab que bloquea receptores de interferón, Ustekinumab que bloquea interleucinas, Atacicept que inhibe células B y Baricitinib que bloquea la quinasa janus (JAK).

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico constituye una enfermedad autoinmune de etiología incierta pero que se encuentra mediada tanto por el ambiente como por factores genéticos, teniendo predisposición por el sexo femenino y los afrodescendientes, asiáticos e hispanos. Los polimorfismos de genes asociados que incurren en

la alteración de distintas vías y causando mayor predisposición al desarrollo de LES son: HLA, PTPN22, TNFAIP3, TNFSF4, IRF 5, IRF 7, IRF 8, MAVS, MBL 2, TREX1, IL-1, IL-33, MTN, ER- α , ER-B, FOXP3. Además, se pudo observar que las distintas variantes están involucradas en la aparición de características clínicas específicas destacando especialmente la nefritis lúpica con un cuadro agresivo cuando se presenta en hombres. Dentro de las distintas terapias farmacológicas, la terapia principal es con hidroxicloroquina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tizaoui K, Shin JI, Jeong GH, Yang JW, Park S, Kim JH, et al. Genetic Polymorphism of PTPN22 in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Medicina (Mex)* 2022; 58(8):1034. <https://doi.org/10.3390/medicina58081034>
2. Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med* 2022; 9:906475. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906475>
3. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(2):384-94. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>
4. Tangtanatakul P, Thumarat C, Satproedprai N, Kunhapan P, Chaiyasung T, Klinchanhom S, et al. Meta-analysis of genome-wide association study identifies FBN2 as a novel locus associated with systemic lupus erythematosus in Thai population. *Arthritis Res Ther* 2020; 22:185. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02276-y>
5. Fu Y, Lin Q, Zhang ZR. Association of TNFSF4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Adv Rheumatol Lond Engl* 2021; 61(1):59. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00215-2>
6. Wang T, Wang H, Qiu L, Wu L, Ling H, Xue Y, et al. Association of HLA-DR1, HLA-DR13, and HLA-DR16 Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *J Immunol Res* 2022; 8140982. <https://doi.org/10.1155/2022/8140982>
7. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17(9):515-32. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
8. Hocking AM, Buckner JH. Genetic basis of defects in immune tolerance underlying the development of autoimmunity. *Front Immunol* 2022; 13:972121. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.972121>
9. Abd Talib AKA, Tan SC, Jamal R, Azizan EA, Shaharir SS, Abdul Murad NA. Associated genetic polymorphisms and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus in Asian populations - A systematic literature review. *Med J Malaysia* 2021; 76(4):541-50.
10. Yuan ZC, Xu WD, Lan YY, Wang JM, Wu Q, Zhou J, et al. Association of MBL2 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus susceptibility: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2021; 24(2):147-58. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14017>
11. Gupta V, Kumar S, Pratap A, Singh R, Kumari R, Kumar S, et al. Association of ITGAM, TNFSF4, TNFAIP3 and STAT4 gene polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus in a North Indian population. *Lupus* 2018; 27(12):1973-9. <https://doi.org/10.1177/0961203318786432>
12. Zhu L, Chen P, Sun X, Zhang S. Associations between Polymorphisms in the IL-1 Gene and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Evidence from a Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(3):234-42. <https://doi.org/10.1159/000510641>
13. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, Conigliaro P, Colafrancesco S, Ceccarelli F, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjogren Syndrome—Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res* 2019; e6728694. <https://doi.org/10.1155/2019/6728694>
14. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J Clin Med* 2020; 9(3):712. <https://doi.org/10.3390/jcm9030712>

15. Rider V, Abdou NI, Kimler BF, Lu N, Brown S, Fridley BL. Gender Bias in Human Systemic Lupus Erythematosus: A Problem of Steroid Receptor Action? *Front Immunol* 2018; 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00611>
16. Wang P, Liu L, Zhao LF, Zhao CN, Mao YM, Dan YL, et al. Association of Melatonin Pathway Gene's Single-Nucleotide Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Chinese Population. *J Immunol Res* 2019; e2397698. <https://doi.org/10.1155/2019/2397698>
17. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells* 2019; 8(10):1180. <https://doi.org/10.3390/cells8101180>
18. Liu W, Li M, Wang Z, Wang J. IFN- γ Mediates the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *BioMed Res Int* 2020; e7176515. <https://doi.org/10.1155/2020/7176515>
19. Catalina MD, Bachali P, Yeo AE, Geraci NS, Petri MA, Grammer AC, et al. Patient ancestry significantly contributes to molecular heterogeneity of systemic lupus erythematosus. *JCI Insight* 2020; 5(15). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140380>
20. Hu H, He C. Identification of Diagnostic Gene Markers and Immune Infiltration in Systemic Lupus. *Comput Math Methods Med* 2022; e3386999. <https://doi.org/10.1155/2022/3386999>
21. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene* 2018; 668:59-72. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.041>
22. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clínica* 2019; 15(1):3-20. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>
23. Deng M, Wu R, Zhou X, Su Y, Li Y. Analyses of the clinical and immunological characteristics of patients with lupus erythematosus. *Indian J Dermatol* 2022;67(2):205.
24. Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, et al. Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(5):632-40. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219209>
25. Chen DP, Lin WT, Yu KH. Investigation of the association between the genetic polymorphisms of the co-stimulatory system and systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946456>
26. Zhu X, Xie L, Qin H, Liang J, Yang Y, Xu J, et al. Interaction between IL-33 Gene Polymorphisms and Current Smoking with Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res* 2019; e1547578. <https://doi.org/10.1155/2019/1547578>
27. Amirghofran Z, Heydarinezhad P, Gholijani N, Habibagahi Z, Malekmakan MR. FOXP3 Gene Variants in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Association with Disease Susceptibility in Men and Relationship with Abortion in Women. *Iran J Immunol* 2022; 19(2). <https://doi.org/10.22034/iji.2022.91221.2065>
28. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(5):1022-39. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.004>
29. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun* 2019; 96:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
30. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr* 2020; 16(1):19-30. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00229-3>

FINANCIACIÓN

Ninguna

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.

Investigación: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.

Metodología: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.

Administración del proyecto: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.

Redacción - borrador original: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.

Redacción - revisión y edición: Susana Alejandra Avila Vásquez, Cristian Carlos Ramírez Portilla.