

Sinopsis

Predisposición Genética en la Patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico

Paula Burgos C.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,
Pontificia Universidad Católica de Chile

El Lupus Eritematoso Sistémico o Lupus es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta aproximadamente 40-50 individuos por 100.000 personas en Estados Unidos, con una incidencia de 2 a 3 nuevos casos por 100.000 personas, afecta predominantemente a las mujeres en edad fértil, con una proporción mujer: hombre de -14:1, caracterizada por heterogéneas manifestaciones clínicas.⁽¹⁾

En las pasadas décadas, importantes progresos han sido hechos en la patogénesis del lupus: nuevos genes han sido asociados con la expresión del lupus y numerosos estudios han comenzado a explicar la bioquímica que gobierna la función de las células T y la anormal producción de citoquinas. Estos hallazgos han sido propuestos como blanco terapéutico y biomarcadores de la enfermedad.

De esta manera, debemos mantener en mente que el sistema inmune está ampliamente comprometido en los pacientes con lupus y que el anormal funcionamiento de un único elemento del sistema conduce a la alteración de todo el comportamiento de él.

El desarrollo del lupus es determinado por una predisposición genética; así la prevalencia y severidad del lupus son diferentes según la población estudiada: por ejemplo, descendientes de individuos de África o Asia en Estados Unidos son más común y seriamente afectados que los europeo-americanos,⁽²⁾ y la concordancia en gemelos monocigotos versus dicigotos es 24% vs 2%.⁽³⁾

Dos tipos de variaciones genéticas han sido asociadas con un diagnóstico de lupus, variantes de un nucleótido único común (SNP) y raras mutaciones genéticas. Un tercer tipo de variación genética, una variación en el número de copias, ha sido observada en modelos murinos (BXSB) donde la duplicación de una región del cromosoma X que contiene el gen que codifica para el receptor tipo toll (*toll-like receptor*, TLR) 7 está asociada al incremento de producción de interferón tipo I, activación macrófaga, producción de autoanticuerpos y disminución de la supervivencia.⁽⁴⁻⁷⁾

Durante los pasados años, estudios dedicados al aná-

lisis del genoma han ido substancialmente incrementando el número de genes candidatos asociados con lupus; esto asociado al establecimiento de grandes colecciones de DNA de pacientes y controles, con avances en tecnología que han hecho los estudios genéticos más abordables (GWAS).⁽⁸⁾ Algunos de los genes que han sido relacionados con la susceptibilidad al lupus son: *IRF5*, *STAT4*, *FCGR2A*, *PTP22* y, por supuesto, la región del HLA. Algunas variantes genéticas recientemente identificadas asociadas a lupus incluyen *BLK*, *PXK* y *BANK*, los cuales pueden modificar la señalización de los linfocitos y proveer pistas relevantes de la patogénesis del lupus. Los productos proteicos de *ITGAM* también han sido asociados a lupus. En los últimos años otros genes han sido descritos, incluyendo *LYN*, una src-tirosina quinasa, *IRAK1*, un IL-1 receptor asociado a quinasa, *TNFAIP3*, que codifica A20, *OX40L*, una molécula coestimuladora.⁽⁹⁻¹²⁾ Los genes *KLK1* y *KLK3*, que codifican calicreínas, han sido asociados con alteración de la protección de la membrana glomerular y nefritis lupica.⁽¹³⁾ Lo más notable es que estos genes son asociados con regulación y activación de la respuesta inmune, además de que algunas de estas variantes genéticas pueden contribuir directamente en la respuesta inmune de los órganos blanco y contribuir a la inflamación y al daño.

Además de las nuevas asociaciones genéticas descritas, en antiguas observaciones se había demostrado un alto riesgo de lupus en pacientes con deficiencias de los factores del complemento (C2, C4 y C1q) y de mutaciones asociadas a una DNasa codificada por *TREX1*.⁽¹⁴⁾

Aunque los casos causados por la deficiencia de un único gen (por ej. C1q)⁽⁶⁾ han sido descritos, éstos son raros y comúnmente la susceptibilidad a la enfermedad resulta de la alteración combinada de varios genes. Así, cada alelo contribuiría sólo levemente (OR ~1.5) y la acumulación de numerosos genes incrementaría el riesgo. La combinación de los alelos que conduce a aumentar la predisposición genética a desarrollar lupus y el mecanismo a través del cual esto opera son desconocidos. De hecho, la mayoría de

los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) asociados con lupus caen dentro de regiones no codificantes de DNA y representan marcadores de cosegregación de alelos. Sin embargo, como se dijo anteriormente, la mayoría de ellos están asociados con genes involucrados en la respuesta inmune.

Aunque es promisorio, los locus identificados pueden explicar sólo un 15% de la herencia en lupus. Así, la identificación de genes candidatos y alelos representa un importante paso en el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad, mientras que la importancia relativa de cada gen en el proceso general y su particular contribución al fenotipo y gravedad permanecen por ser definidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1):1-54.
2. McCarty DJ, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9):1260-70.
3. Deapen D, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35(3):311-8.
4. Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ. Copy number variation in the human

- genome and its implication in autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(1):12-6.
5. Subramanian S, et al. A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26):9970-5.
6. Tsokos GC, Kammer GM. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Mol Med Today* 2000; 6(11):418-24.
7. Pisitkun P, et al. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science* 2006; 312(5780):1669-72.
8. Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358(9):956-61.
9. Lu R, et al. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10(5):397-403.
10. Manku H, Graham DS, Vyse TJ. Association of the co-stimulator OX40L with systemic lupus erythematosus. *J Mol Med* 2009; 87(3):229-34.
11. Musone SL, et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40(9):1062-4.
12. Jacob CO, et al. Identification of IRAK1 as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(15):6256-61.
13. Liu K, et al. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest* 2009; 119(4):911-23.
14. Rice G, et al. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80(4):811-5.

RESULTADO

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	V	A	L	E	N	Z	U	E	L	A	R	A	V	E	S	T	
2	U	S	O		E		S	T	A	R		C	O	L	A	O	S
3	E	T	S		I	M	B	E	C	I	L		S	M	F	R	
4	L	O	A		R	I		R	K	S		J			F	R	J
5	O	R	D		I	A	R	P		I			U	R	D	I	E
6		G	A	S		A		E	N	C	A	N	E	C	E	O	S
7	D	A		O	S	N	V		G	O	M	E	Z				N
8	I		C		A	D	A		T	R	A	M	A	D	A		A
9		C	A	R	V	A	L	L	O		D	A	N	A	Z	O	L
10	G	A	R	I	E		E	O	N		A	N		E	T	I	L
11	U	S	A	V	A		N	A		A	S	N	A	L		D	A
12	Z	A	D	E			Z			S			T	O	C	A	N
13	M		U	R		F	U	E	N	T	E	A	L	B	A		A
14	A	V	R	O		L	E	N	A	E	A		E	R	R	A	R
15	N	O	A		E	O	L	I	C	A	S		T	A	P	I	A
16		T		A	N	T	A	R	E	S		P	A		A	R	J
17	B	O	T	A	D	A		O	R	U	G	A	S		S	E	L

Francisco Radrigán A.