



BASES GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Autores: Lidia Cecilia Pérez Acevedo¹

1 Residente de 4to año de Inmunología. Facultad de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", La Habana, Cuba

Correo: lidiacperez995@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades autoinmunes (EAIs) constituyen un conjunto heterogéneo de desórdenes inmunitarios de etiología multifactorial. El estudio de las bases genéticas de las enfermedades autoinmunes contribuye a esclarecer los mecanismos y factores involucrados en la tolerancia inmunológica, predecir la aparición y evolución de la enfermedad e identificar nuevas dianas terapéuticas en la era de la medicina personalizada.

Objetivo: Describir aspectos generales de las alteraciones genéticas asociadas a enfermedades autoinmunes.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de 52 artículos en inglés y español localizados en las bases de datos PubMed, GoogleScholar, Scielo y Medline; se seleccionaron 24 artículos en idioma inglés, un libro de consulta versión en español y una página web; el 100 % de las fuentes fueron publicadas en los últimos 5 años.

Conclusiones: Las enfermedades autoinmunes tienen una etiología multifactorial, a partir de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los genes asociados a estas enfermedades están implicados en el desarrollo y regulación de la respuesta inmune, presentan alteraciones como polimorfismos (genes HLA y no HLA) o mutaciones de alta penetrancia (enfermedades monogénicas), que confieren una susceptibilidad diferencial a la autoinmunidad.

Palabras clave: enfermedad autoinmune; autoinmunidad; polimorfismo; enfermedad autoinmune monogénica; error innato de la inmunidad; HLA.



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (EAIs) constituyen un conjunto heterogéneo de desórdenes inmunitarios de etiología multifactorial. Los mecanismos que conducen a su aparición comprenden factores genéticos, epigenéticos, moleculares y celulares que dan como resultado respuestas inflamatorias patógenas.

Aunque la patogenia de estas enfermedades es compleja y no está completamente aclarada, la evidencia de una contribución genética al desarrollo de las EAIs está respaldada por tasas más altas de concordancia en gemelos monocigóticos, un aumento relativo en el riesgo de enfermedad en gemelos dicigóticos y la coexistencia de EAIs dentro de familias y/o individuos. (1)

Se han realizado varios estudios sobre este tema, identificando diferentes loci genéticos sospechosos de estar involucrados en la patogénesis de enfermedades autoinmunes sistémicas. (2) La mayoría de las enfermedades autoinmunes se asocian a rasgos poligénicos complejos; los individuos afectados heredan múltiples polimorfismos genéticos que contribuyen a la propensión a la enfermedad, como resultado de la interacción con factores ambientales.

Aunque existen enfermedades autoinmunes monogénicas raras con mutaciones altamente penetrantes que perturban los mecanismos esenciales de la tolerancia inmunológica central y periférica, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han proporcionado información sobre la desregulación inmunológica más sutil causada por variantes genéticas comunes que contribuyen al riesgo de autoinmunidad.

El locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) proporciona el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo de EAIs y es un vínculo común obvio entre los EAIs. Además del locus MHC, los genes no HLA como PTPN2, PTPN22 y NOD2, entre otros, también se han asociado con múltiples EAIs. (3)

Estos genes presentan polimorfismos, de tipo SNP (single nucleotide polymorphisms), de penetrancia baja, pero con efecto aditivo y sinérgico.



El estudio de las bases genéticas de las enfermedades autoinmunes contribuye a esclarecer los mecanismos y factores involucrados en la tolerancia inmunológica, predecir la aparición y evolución de la enfermedad e identificar nuevas dianas terapéuticas en la era de la medicina personalizada.

Objetivo: Describir aspectos generales de las alteraciones genéticas asociadas a enfermedades autoinmunes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de 52 artículos en inglés y español localizados en las bases de datos PubMed, GoogleScholar, Scielo y Medline; se seleccionaron 24 artículos en idioma inglés, un libro de consulta versión en español y una página web; el 100 % de las fuentes fueron publicadas en los últimos 5 años.

DESARROLLO

A partir de los GWAS han sido identificados miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el genoma humano que están asociados con un mayor riesgo de desarrollar EAI. Los GWAS-SNP asociados con el EAI se encuentran normalmente fuera de los exones transcritos de la ARN polimerasa II (es decir, en regiones no codificantes) y son exclusivos de uno o un pequeño conjunto de enfermedades, lo cual sugiere un potencial para servir como reguladores putativos aguas arriba de las vías biológicas asociadas al riesgo de EAI. Estas variantes no afectan directamente la función de los genes o las proteínas resultantes. Sin embargo, los SNP que caen dentro de la región reguladora podrían tener implicaciones funcionales. Por ejemplo, los SNP ubicados en regiones potenciadoras activas o cebadas pueden afectar la afinidad de unión a la cromatina de los factores de transcripción, lo que lleva a una expresión aberrante de genes asociados con la susceptibilidad a EAI. (1)

Hay variantes genéticas compartidas en múltiples enfermedades autoinmunes, así como variantes exclusivas de enfermedades autoinmunes específicas. Ambos tipos de variantes han sido informativos al proporcionar información sobre las vías de señalización y los tipos de células inmunitarias involucradas en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia. Las variantes compartidas han



sido más instructivas para la comprensión de la falla de tolerancia global subyacente a la autoinmunidad, mientras que las variantes específicas de la enfermedad han sido más útiles para definir la inmunopatología específica de la enfermedad. (2)

Sin embargo, definir el impacto funcional de las variantes compartidas y específicas de la enfermedad sigue siendo un desafío, ya que una variante individual puede expresarse en múltiples tipos de células inmunitarias en diferentes etapas de desarrollo y/o en fases discretas de la respuesta inmunitaria y también puede verse influenciada por factores ambientales. Además, la creciente evidencia indica que las variantes genéticas de riesgo interactúan entre sí para promover la autoinmunidad. (3)

Las proteínas codificadas por los genes identificados como regulados por los SNP asociados a EAIs forman redes altamente interconectadas. Múltiples impactos regulatorios de SNP asociados a AiD en estos módulos genéticos funcionales son consistentes con la existencia de presentaciones clínicas superpuestas y procesos o vías bioquímicos comunes. Así, a pesar de la aparente independencia de las variantes genéticas que se asocian a estas EAIs, las enfermedades no son independientes a nivel molecular. (1)

Polimorfismos de genes HLA

El MHC es una gran región polimórfica en el cromosoma 6, dividida en tres subclases: la región de clase I, que incluye los genes HLA A, HLA B y HLA C clásicos y altamente polimórficos, así como los genes HLA A no clásicos: E, HLA F y HLA G, que presentan un polimorfismo limitado; la región de clase II, que incluye HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB2, HLA-DRB3, HLA- genes DRB4 y HLA DRB5, así como genes menos variables implicados en el procesamiento y la presentación de antígenos; y la región de clase III, que contiene genes implicados en las respuestas inflamatorias, la maduración de los leucocitos y la cascada del complemento. Estos genes pueden estar en fuerte desequilibrio de ligamiento. (4)



Según el comité internacional de nomenclatura HLA, hay 35077 alelos identificados. (5) A menudo se cree que los genes clásicos HLA de clase I y II están involucrados o en asociación con enfermedades, considerando el papel crucial que tienen las moléculas HLA de clase I y II en la presentación de una amplia gama de péptidos antigénicos a las células T, lo que permite que el sistema inmunitario discrimine entre lo propio y lo ajeno.

Durante la selección tímica, las interacciones específicas de MHC/péptido-TCR, que las variantes de MHC podrían alterar, determinarán la selección del repertorio de células T durante los eventos de tolerancia primaria, lo que lleva a una susceptibilidad diferencial a la progresión de la enfermedad. En la selección positiva, sobrevivirían las células T tímicas que se unen moderadamente a los complejos MHC. Por el contrario, las células T cuyos TCR se unen con demasiada fuerza a los complejos MHC, que probablemente sean autorreactivos, mueren como proceso de selección negativa. Por ejemplo, las moléculas DQ asociadas con el riesgo de T1D presentan una unión débil a un epítipo y es probable que escapen de la selección negativa. No limitado a la afinidad de unión, también se sugiere que el escape tímico debido a la inestabilidad de las proteínas de las moléculas DQ se asocia con el riesgo de diabetes Tipo 1. (6)

La interacción MHC/péptido-TCR en las respuestas inmunes de las células T periféricas también está influenciada por la afinidad de unión alterada dependiente de las variantes del MHC y se asocia con la susceptibilidad a la enfermedad. Por ejemplo, los autopéptidos citrulinados tienden a unirse a las moléculas HLA-DR asociadas con el riesgo de AR con más fuerza que las moléculas HLA-DR no asociadas al riesgo de AR. (4) No está claro si la selección de células T en el timo o la respuesta de células T periféricas son los principales contribuyentes a la patogénesis y cómo se relacionan entre sí.

Por lo general, los polimorfismos de aminoácidos asociados con el riesgo de las enfermedades autoinmunes se encuentran en los surcos de unión a péptidos de las moléculas HLA, que se considera que conducen a la alteración de la afinidad de unión de las moléculas HLA a los péptidos autoantígenos. (7) La afinidad de unión alterada por los alelos HLA causales se puede validar experimentalmente utilizando un ensayo de unión de péptido HLA. De lo contrario, si ya se conoce el



epítopo de un autoantígeno para una enfermedad de interés, las herramientas de predicción in silico para la afinidad de unión a HLA también podrían ser útiles para obtener una inferencia significativa. (6)

Los alelos HLA pueden estar asociados tanto con protección como con riesgo. La más fuerte de esas asociaciones se da entre la espondilitis anquilosante, una enfermedad inflamatoria y probablemente autoinmune de las articulaciones vertebrales y el alelo B27 del HLA clase I. Los individuos que tienen el HLA-B27 tienen una probabilidad 100 veces mayor de sufrir espondilitis anquilosante que los que no lo tienen. (8) Otra enfermedad autoinmune específica de órganos, la uveítis, ha sido investigada por la interacción entre la enfermedad y el polimorfismo del gen IL6 y HLA-B27. (9)

La región HLA Clase II tiene la asociación genética más fuerte con las enfermedades autoinmunes humanas, lo que subraya la importancia de la presentación de antígenos para la tolerancia inmunológica. Los alelos HLA de clase II se asocian principalmente con enfermedades autoinmunes caracterizadas por autoanticuerpos como T1D, RA y LES. (3) El papel de los alelos HLA-DRB1 se ha evaluado en una gran cohorte de pacientes afectados por diferentes enfermedades autoinmunes, identificando asociaciones entre alelos específicos y diferentes enfermedades y la infrarrepresentación de HLA-DRB13 en todas las enfermedades evaluadas [por ejemplo, LES, Psoriasis (PS), Artritis psoriásica (PsA), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (SSc), esclerosis múltiple (EM) y miastenia grave (MG)]. (1) En particular, el locus HLA es altamente polimórfico y las asociaciones alélicas difieren entre las enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que el HLA también está involucrado en la especificidad tisular de la respuesta inmune. (3)

Las secuencias de HLA Asociadas a enfermedad también se encuentran en individuos sanos, lo cual resalta el carácter multifactorial de las EAI y el papel de los factores ambientales y epigenéticos en el desencadenamiento del proceso.

Polimorfismos de genes no HLA

PTPN2 El gen PTPN2 codifica la proteína tirosina fosfatasa no receptora 2, que tiene un papel regulador en una variedad de vías de señalización, incluida la



señalización del receptor de células T, la señalización de IL-2 y la señalización de JAK/STAT. Hay tres variantes asociadas a enfermedades autoinmunes en el gen PTPN2 que se comparten en la DT1, la enfermedad de Crohn y la AR: rs2542151 en la región codificante y rs1893217 y rs478582 en la región no codificante (10). En particular, las variantes de PTPN2 asociadas con la autoinmunidad son bastante comunes (la frecuencia del alelo menor (MAF) del riesgo rs1893217 = 0,1196) y el aumento del riesgo es modesto (las razones de probabilidad para la DT1 y la enfermedad de Crohn son 1,3 y 1,25 respectivamente (3)) lo que indica que las variantes de riesgo contribuyen a través de alteraciones modestas en múltiples aspectos de la regulación inmunitaria.

PTPN22 La variante rs2476601 en la región codificante del gen no receptor de la proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22) es una de las variantes de riesgo más fuertemente asociadas compartidas entre enfermedades autoinmunes, incluidas la AR, la diabetes tipo 1 y el LES (3). PTPN22 es notable por su papel en múltiples tipos de células inmunitarias, incluidos linfocitos, células asesinas naturales (NK), neutrófilos, monocitos, macrófagos y DC. En las células T y B, PTPN22 regula la señalización del receptor de antígeno (11), lo que lo convierte en un foco importante de estudios que investigan su papel en el riesgo de autoinmunidad. El alelo menor de la variante rs2476601 está asociado con la autoinmunidad y tiene una timina sustituida por una citosina en el nucleótido 1858 (PTPN22 C1858T), lo que da como resultado un cambio de arginina (R) a triptófano (W) en la posición de aminoácido 620. Este cambio de aminoácido da como resultado alteraciones modestas en la función de PTPN22, pero altera de manera importante el carácter y la función de las células inmunitarias. Al igual que PTPN2, la variante de PTPN22, que está ampliamente asociada con la autoinmunidad, probablemente no confiere riesgo a través de una vía, sino a través de una combinación de alteraciones modestas, que conducen a fallas en los puntos de control de tolerancia en los compartimentos de células T y B y promueven el desarrollo de respuestas patógenas. (12)

INS-VNTR El número variable de repeticiones en tándem del gen de la insulina polimórfica (INS-VNTR) está asociado con la región promotora del gen de la proinsulina. Las variantes en esta región, específicamente el haplotipo VNTR III, están asociadas con una protección relativa de 3 a 4 veces contra la diabetes



(10). Este haplotipo está asociado con niveles elevados de expresión de proinsulina en el timo y una disminución en la frecuencia de células T CD4+ específicas de pro-insulina de alta avidéz en comparación con el haplotipo de susceptibilidad a la diabetes VNTR I (3). Por lo tanto, de manera similar a la mutación AIRE que limita la expresión de autoantígenos en el timo, esta variante de riesgo genético puede actuar impidiendo específicamente la expresión de proinsulina en el timo, lo que resulta en una falla específica de tejido de la tolerancia central que puede contribuir al desarrollo de células T patogénicas específicas de proinsulina y, en última instancia, al desarrollo de DT1. (10)

NOD2. Los polimorfismos de este gen se asocian a la enfermedad de Crohn, un tipo de EII. El NOD2 es un detector citoplasmático de los peptidoglucanos bacterianos y se expresa en múltiples tipos celulares, como las células epiteliales intestinales. Se ha sugerido que el polimorfismo asociado a la enfermedad reduce la función de NOD2, que no puede proporcionar una defensa eficaz contra algunos microbios intestinales. Como resultado de ello, estos microbios son capaces de atravesar el epitelio e inician una reacción inflamatoria crónica en la pared intestinal, que es la principal característica de la EII. La enfermedad de Crohn puede ser una respuesta descontrolada frente a microbios comensales que tiene las características de una enfermedad autoinmune. (8)

Receptor para la IL-23 (IL-23R). Algunos polimorfismos en los genes del receptor para la IL-23 se asocian a una mayor tendencia a la EII y a la enfermedad cutánea denominada psoriasis, mientras que otros polimorfismos protegen frente al desarrollo de estas enfermedades. La IL-23 es una de las citocinas implicadas en el desarrollo de los linfocitos Th17, que estimulan reacciones inflamatorias. (8)

FcγRIIB. Un polimorfismo genético que cambia una treonina por una isoleucina en el dominio transmembranario de este receptor inhibitorio para Fc altera las señales inhibitorias y se asocia al lupus eritematoso sistémico en los seres humanos. La eliminación génica de este receptor en los ratones también da lugar a una enfermedad autoinmune tipo lupus. El probable mecanismo de la enfermedad es un defecto en la inhibición por retroalimentación mediante los anticuerpos de los linfocitos B. (8)



Enfermedades monogénicas

La mayor disponibilidad y utilización de la secuenciación de ADN de alto rendimiento ha provocado un rápido aumento en la identificación de genes asociados con la autoinmunidad monogénica, que el Comité de Expertos de la Unión Internacional de Ciencias Inmunológicas clasifica como errores innatos de la inmunidad (EII). (13)

Los genes asociados con la autoinmunidad monogénica están involucrados en diversos procesos inmunológicos y sus defectos dan como resultado patrones específicos de autoinmunidad basados en su función en diferentes aspectos del sistema inmunitario.

El factor de transcripción del regulador inmunitario (AIRE) estimula la expresión de TRAs. La deficiencia de AIRE se asocia con autoinmunidad monogénica, poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED), enfermedad también conocida como síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS-1), debido a defectos en la selección negativa de células T. Además de la autoinmunidad debida a defectos en la tolerancia de las células T, los pacientes con deficiencia de AIRE sufren candidiasis mucocutánea crónica (CMC). En humanos, la susceptibilidad a la CMC se asocia con una inmunidad Th17 alterada, como lo demuestran los pacientes con defectos monogénicos en IL17F e IL17RA/C y en IEI con inmunidad Th17 alterada (p. ej., STAT1 GOF). Los pacientes con deficiencia de AIRE tienen una alta tasa de autoanticuerpos anticitoquinas, incluidos anti-IL-17A, IL17F e IL22, que se cree que se deben a la estimulación de las células B por parte de las células T autorreactivas. (14)

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) causado por mutaciones en el primer gen del receptor de señal de apoptosis (FAS) demuestra cómo la apoptosis fallida impulsa la autoinmunidad. (15) El síndrome IPEX, una enfermedad autoinmune multiorgánica desde el nacimiento, causada por mutaciones en el factor de transcripción forkhead box P3 (FOXP3) que resultan en una falta de Tregs o una función de Tregs alterada, destaca la importancia de las Tregs en el mantenimiento de la tolerancia periférica. (3)



El síndrome IPEX se asocia característicamente con eczema, enteropatía severa, diabetes tipo I, tiroiditis, anemia hemolítica y trombocitopenia. Los síndromes similares a IPEX incluyen mutaciones de pérdida de función en la cadena α del receptor de interleucina-2 (IL-2) (CD25), proteína ligasa de ubiquitina E3 pruriginosa (ITCH), transductor de señal y activador de la transcripción 5B (STAT5B)/ dominio BTB y el homólogo a CNC 2 (BACH2). Recientemente, se informaron mutaciones en otros genes, incluida la proteína de anclaje de tipo beige sensible a LPS (LRBA), la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), el dedicador de citocinesis 8 (DOCK8) y la translocación de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa 1 (MALT1). (14)

Otras IDP monogénicas no se clasifican como síndromes IPEX-like, pero inmunológicamente se asocian con deficiencia y/o disfunción de Treg y se vinculan con inflamación gastrointestinal. Estos incluyen el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), síndrome de Omenn (OS), síndrome de DiGeorge, enfermedad granulomatosa crónica (CGD), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) y Deficiencia humana de fosfatidilinositol 3-quinasa-gamma (PI3K γ). (16)

Se ha demostrado que varios trastornos de la tolerancia periférica se superponen con los requisitos para la defensa contra patógenos. Las deficiencias en la vía de CTLA-4, incluidos los reguladores del tráfico de CTLA-4, LRBA y DEF6, están asociadas con enfermedades autoinmunes debido a defectos en la tolerancia de las células T como resultado de la pérdida de señalización inhibitoria. (16) También se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y una mayor susceptibilidad a las infecciones por herpesvirus. (16–18) El mecanismo de esta susceptibilidad infecciosa aún se desconoce.

La IL-2 es una citoquina importante para el desarrollo de células T reguladoras (Treg) y la proliferación de células T efectoras, y la deficiencia de IL-2Ra (CD25) da como resultado una poliendocrinopatía autoinmune y una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y CMV. Se sabe que la señalización de IL-2 a través de IL-2Rb es importante para la función citotóxica de las células T CD8+ y la proliferación de Treg en ratones. (14) Recientemente se reportó una deficiencia de IL-2Rb humana que resultó en autoinmunidad, atopia y aumento



de la enfermedad por EBV y CMV en humanos [18, 19]. Estos estudios demuestran los efectos pleiotrópicos de la IL-2 sobre la tolerancia de las células T y la función efectora. (14)

Está ampliamente descrito que la deficiencia en las proteínas tempranas del complemento está asociada con la autoinmunidad monogénica, y se ha sugerido que esto se debe al aumento de la inflamación relacionado con la eliminación deficiente de patógenos y la eliminación defectuosa de autoantígenos después de la apoptosis y el daño tisular. Las deficiencias en C1q, C2 y C4, pero no en C3, pueden presentarse con una enfermedad similar al lupus eritematoso sistémico (LES) y/o infecciones bacterianas recurrentes. Se observa un aumento de la señalización de IFN tipo I en enfermedades autoinmunes poligénicas como el LES, así como en trastornos monogénicos de la vía de IFN tipo I, llamados interferonopatías. (20)

Las interferonopatías generalmente se asocian con manifestaciones autoinflamatorias en lugar de enfermedades autoinmunes; sin embargo, se observan características autoinmunes en algunas interferonopatías, como es el caso de IFIH1 y TREX1, que están asociadas con el síndrome de Aicardi-Goutierres y la enfermedad similar al lupus. (14)

La deficiencia de STIM1 se manifiesta como infecciones bacterianas recurrentes, anemia hemolítica autoinmune, síndrome nefrótico, así como características dismórficas. STIM1 es un canal de calcio que se demostró recientemente que influye en el metabolismo de las células Th17, lo cual es importante para la inmunidad antifúngica. (15)

El receptor tipo Toll 8 (TLR8) es un sensor endosomal de ARN monocatenario. Recientemente se describió un EII debido a mosaico monogénico y variantes de línea germinal en TLR8 asociado con desregulación inmune, susceptibilidad a infecciones e insuficiencia de la médula ósea. (21)

Las alteraciones en la señalización JAK/STAT ahora están bien descritas en la autoinmunidad monogénica que incluye STAT1, STAT3 y STAT5b, con desregulación prominente de células T, susceptibilidad infecciosa y un patrón



autoinmune que incluye citopenias, enfermedad tiroidea y enfermedad gastrointestinal como características comunes.

TOM1 (objetivo de la proteína Myb 1) es una proteína adaptadora lisosomal que se cree que está involucrada en la maduración del autofagosoma y el tráfico de carga endosomal. Una variante patogénica recientemente descrita en TOM1 (G307D) se presentó clínicamente como oligoartritis, psoriasis, enteropatía autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial, hipogammaglobulinemia, URI recurrentes y viremia por EBV. (14)

Otro ejemplo reciente de señalización STAT alterada asociada con autoinmunidad e infecciones es la haploinsuficiencia del supresor de señalización de citoquinas-1 (SOCS1). SOCS1 atenúa la señalización de múltiples STAT (particularmente STAT1) y se regula positivamente como una respuesta compensatoria a la señalización JAK/STAT. Estos pacientes tienen una autoinmunidad de inicio temprano que incluye citopenias e incluso lupus eritematoso sistémico, lo que destaca la importancia de una regulación estricta de este sistema en la inmunidad humana. (15)

Relevancia clínica

Comprender las interacciones entre las variantes de riesgo genético ha permitido el desarrollo de puntajes de riesgo poligénico para predecir la susceptibilidad a la enfermedad, su progresión e informar al paciente sobre las opciones de tratamiento. En la diabetes tipo 1 (T1D), estas puntuaciones se utilizan para predecir la progresión de la autoinmunidad de los islotes y el desarrollo de la enfermedad clínica en la población de riesgo. (22) Más recientemente, se ha desarrollado una puntuación de riesgo combinada para la DT1 que integra la genética, los autoanticuerpos y los factores clínicos. (23) Las puntuaciones de riesgo genético para predecir los resultados clínicos también se están investigando en el contexto de la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). En la AR, se ha desarrollado recientemente una puntuación de riesgo poligénico para predecir la gravedad de la progresión radiográfica (24) y en el LES, una puntuación de riesgo genético alto se asoció con daño orgánico y disfunción renal. (25)



Por otro lado, la identificación de variantes genéticas ha sido importante para el desarrollo de inmunoterapias destinadas a lograr la tolerancia inmunológica. Por ejemplo, conocer el haplotipo HLA es crucial para muchas terapias específicas de antígeno, incluida la inmunización con péptidos y la terapia con células Treg modificadas. Las variantes genéticas en la vía de señalización de IL-2, como las de IL2RA y PTPN2, también deben considerarse para la terapia mediada por IL-2. Lo mismo ocurre con la vía de la IL-6, donde los polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor de la IL-6 pueden influir en la respuesta a las terapias de bloqueo de la IL-6. (3) Los inhibidores de Tyk2 ahora se encuentran en ensayos clínicos, con resultados iniciales alentadores en la psoriasis con el potencial de extenderse a otras enfermedades autoinmunes, en particular aquellas asociadas con la protección contra la variante de pérdida de función, incluidos el LES y la EM. (26) En conjunto, estos estudios subrayan el valor de las variantes genéticas asociadas a autoinmunidad para el desarrollo de medicina personalizada/de precisión para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinmunes tienen una etiología multifactorial, a partir de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los genes asociados a estas enfermedades están implicados en el desarrollo y regulación de la respuesta inmune, presentan alteraciones como polimorfismos (genes HLA y no HLA) o mutaciones de alta penetrancia (enfermedades monogénicas), que confieren una susceptibilidad diferencial a la autoinmunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gokuladhas S, Schierding W, Golovina E, Fadason T, O'Sullivan J. Unravelling the Shared Genetic Mechanisms Underlying 18 Autoimmune Diseases Using a Systems Approach. *Front Immunol.* [Internet] 2021 [consultado 8 Sep 2023];13(12): [13 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484189/>
2. Zhang P, Lu Q. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* [Internet] 2018 [consultado 8 Sep 2023];15(6): [11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503444/>



3. Hocking AM, Buckner JH. Genetic basis of defects in immune tolerance underlying the development of autoimmunity. *Front Immunol.* [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023];13(11): [8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979360/>
4. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* [Internet] 2018 [consultado 8 Sep 2023];18(5): [15 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292391/>
5. Hla.alleles.org [Internet] HLA Nomenclature Committee. [actualizado Jun 2022; accesado 9 Sep 2023]. Disponible en: <http://hla.alleles.org>
6. Naito T, Okada Y. HLA imputation and its application to genetic and molecular fine-mapping of the MHC region in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023];44(1): [14 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786601/>
7. Lee KH, Ahn BS, Cha D, Jang WW, Choi E, Park S, et al. Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* [Internet] 2020 [consultado 8 Sep 2023];19(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918027/>
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editores. *Inmunología Celular y Molecular*. 10ma ed. Barcelona; Elsevier: 2022. p. 337-364.
9. Al Naqbi H, Mawart A, Alshamsi J, Al Safar H, Tay GK. Major histocompatibility complex (MHC) associations with diseases in ethnic groups of the Arabian Peninsula. *Immunogenetics.* [Internet] 2021 [consultado 8 Sep 2023];73(2): [23 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528690/>
10. Laine AP, Valta M, Toppari J, Knip M, Veijola R, Ilonen J, Lempainen J. Non-HLA Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Phase and Endotype Specific Effects. *Front Immunol.* [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023];13(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35812428/>
11. Armitage LH, Wallet MA, Mathews CE. Influence of PTPN22 Allotypes on Innate and Adaptive Immune Function in Health and Disease. *Front Immunol.* [Internet] 2021 [consultado 8 Sep 2023];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717184/>
12. 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 (Kaunas). [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023];58(8): [10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36013501/>

13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023]; Supl [35 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748970/>

14. Bigley TM, Cooper MA. Monogenic autoimmunity and infectious diseases: the double-edged sword of immune dysregulation. *Curr Opin Immunol*. [Internet] 2021 [consultado 8 Sep 2023];7(2): [8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265589/>

15. Jeong DC. Monogenic Autoimmune Diseases. *J Rheum Dis*. [Internet] 2018 [consultado 8 Sep 2023];25(4): [8 p.] Disponible en: <https://www.jrd.or.kr/journal/view.html?uid=1354&vmd=Full>

16. O. Mitsuiki N, Schwab C, Gimbacher B: What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system? *Immunol Rev*. [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];287(1): [17 p.] 2019, 287:33-49. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/329780588_What_did_we_learn_from_CTLA-4_insufficiency_on_the_human_immune_system

17. Garcia-Perez JE, Baxter RM, Kong DS, Tobin R, McCarter M, Routes JM, et al. CTLA4 message reflects pathway disruption in monogenic disorders and under therapeutic blockade. *Front Immunol*. [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];10(1): [8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156616/>

18. Serwas NK, Hoeger B, Ardy RC, Stulz SV, Sui Z, Memaran, N et al. Human DEF6 deficiency underlies an immunodeficiency syndrome with systemic autoimmunity and aberrant CTLA-4 homeostasis. *Nat Commun*. [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023]; 11(1): [10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308374/>

19. Zhang Z, Gothe F, Pennamen P, James JR, McDonald D, Mata CP, et al. Human interleukin-2 receptor beta mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance. *J Exp Med*. [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];216(1): [17 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040185/>

20. Ugenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-awareness: nucleic acid driven inflammation and the type I interferonopathies. *Annu Rev Immunol*. [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];37(1): [21 p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633609/>



21. Zhang Y, Liu J, Wang C, Liu J, Lu W. Toll-Like Receptors Gene Polymorphisms in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* [Internet] 2021 [consultado 8 Sep 2023];26(12): [11 p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981318/>
22. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care.* [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];42(2): [8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655379/>
23. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark A, Rewers MJ, She JX, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med.* [Internet] 2020 [consultado 8 Sep 2023];26(8): [9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770166/>
24. Honda S, Ikari K, Yano K, Terao C, Tanaka E, Harigai M, et al. Association of polygenic risk scores with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ).* [Internet] 2022 [consultado 8 Sep 2023];74(5): [9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35048562/>
25. Reid S, Alexsson A, Frodlund M, Morris D, Sandling JK, Bolin K, et al. High genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Ann rheumatic diseases.* [Internet] 2020 [consultado 8 Sep 2023];79(3): [7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826855/>
26. Gorman JA, Hundhausen C, Kinsman M, Arkatkar T, Allenspach EJ, Clough C, et al. The TYK2-P1104A autoimmune protective variant limits coordinate signals required to generate specialized T cell subsets. *Front Immunol.* [Internet] 2019 [consultado 8 Sep 2023];10(1): [12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740104/>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.