Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad

*Rafael Velázquez-Cruz[1], Silvia Jiménez-Morales[1], Julián Ramírez-Bello[1], Irma Aguilar-Delfín[1], Guadalupe Salas-Martínez[1], Vicente Baca Ruíz[2] y Lorena Orozco Orozco[1]**

[1]Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA, México; [2]Departamento de Reumatología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Resumen

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes en las que la respuesta inmune se dirige contra una gran variedad de antígenos propios, dando como resultado daño en múltiples órganos y sistemas. Esta entidad afecta principalmente al sexo femenino (> 90%) y en alrededor del 15% de los casos se manifiesta durante la infancia.

El LES es una enfermedad compleja en la cual existen tanto factores genéticos (alelos de susceptibilidad o protección) como ambientales (infecciones, fármacos, estrés, etc.), que contribuyen a su desarrollo.

La identificación de factores genéticos de riesgo para LES se ha obtenido a través de análisis de ligamiento en familias multicasos y estudios de asociación, ya sea bajo un diseño de casos y controles, ya sea basados en familias. Los resultados de estos análisis señalan varios genes cuyas variantes se asocian a susceptibilidad a LES y constituyen el primer paso para entender los mecanismos moleculares que definen a la enfermedad.

Esta revisión tiene como objetivo describir los avances más recientes de la genómica del LES y mostrar los hallazgos obtenidos a través de la investigación genética de esta entidad en la población mexicana.

PALABRAS CLAVE: *LES. Genes de susceptibilidad. Estudios de asociación. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Población mexicana. Autoinmunidad.*

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of autoimmune diseases with multiple autoantigens as targets, resulting in damage to many organs of the body. The disease is more common in females (> 90%) and around 15% of the cases present during childhood.

Systemic lupus erythematosus is a complex disease in which both genetic (susceptibility/protection alleles) and environmental factors (infections, drugs, stress, etc.) contribute to its development.

The current knowledge on genetic factors involved in SLE is based on the results of linkage analyses in multi-case families as well as from case-control or family-based genetic association studies. These types of genetic analyses have contributed to identifying susceptibility genes and constitute the first step towards understanding the molecular mechanisms underlying SLE.

The aim of this review is to provide a current picture of the genes identified as susceptibility factors for SLE, and to highlight the ones described in the Mexican population.

KEY WORDS: *Systemic lupus erythematosus. Susceptibility genes. Association studies. SNP. Mexican mestizo population. Autoimmunity.*

Correspondencia:
*Lorena Orozco Orozco
Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas
Instituto Nacional de Medicina Genómica
Periférico Sur n.º 4809
Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, México, D.F.
E-mail: lorozco@inmegen.gob.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 10-08-2012
Fecha de aceptación: 27-01-2012

Introducción

En la última década hemos sido testigos de la impresionante transición que ha sufrido la genética humana con la secuenciación del genoma humano y la identificación de millones de variaciones en la secuencia de ADN, de las cuales las más comunes son los SNP[1-3]. Este conocimiento ha dado surgimiento a la medicina genómica, la cual se refiere al entendimiento de la función de los genes, de sus variantes alélicas y de las interacciones gen-gen-ambiente, a fin de lograr un diagnóstico más predictivo y un tratamiento más individualizado. Diversos estudios han demostrado que el número y la importancia relativa de las variantes genéticas vinculadas al riesgo de padecer enfermedades altamente prevalentes como diabetes, asma, cáncer, entidades cardiovasculares, autoinmunes, etc., pueden mostrar diferencias interétnicas, esto es, que la magnitud del efecto de las variantes genéticas puede variar radicalmente dependiendo de si el individuo es caucásico, africano, amerindio, mestizo, etc.

El objetivo de esta revisión es discutir los aspectos genómicos más relevantes del LES, incluyendo los hallazgos genéticos obtenidos en la población mexicana.

LES

Aspectos generales

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, se presenta con una prevalencia de un caso por cada 2,500 individuos[4] y afecta principalmente a las mujeres, con una relación femenino:masculino de 3:1 antes de la pubertad y de 9:1 después de esta[5]. Se estima que el 15-17% de todos los casos de LES inician en la edad pediátrica (LESp)[6] y se ha sugerido que en población hispana y afroamericana esta proporción es mayor[7].

El LES se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos, principalmente contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), activación del complemento, depósito de complejos inmunes y daño a múltiples órganos y sistemas. El diagnóstico de LES se establece cuando el paciente cumple al menos con cuatro de los 11 criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Tabla 1)[8].

Tabla 1. Criterios del ACR para la clasificación del LES[8]

1. Eritema malar	
2. Erupción discoide	
3. Fotosensibilidad	
4. Úlceras orales	
5. Artritis	
6. Serositis:	a) Pleuritis, dolor o derrame pleural b) Pericarditis
7. Alteraciones renales:	a) Proteinuria más de 0.5 g/24 h b) Cilindros celulares: hemoglobina
8. Afectación neurológica:	a) Convulsiones b) Psicosis
9. Alteraciones hematológicas:	a) Anemia hemolítica b) Leucopenia c) Linfopenia d) Trombocitopenia
10. Alteraciones inmunológicas:	a) Anticuerpos anti-ADN elevado b) Anticuerpos anti-Smith c) Anticuerpos APL
11. Anticuerpos	ANA en valores elevados

LES: una enfermedad compleja

Etiología

El LES es una enfermedad multifactorial en cuyo desarrollo se han implicado dos factores básicos: ambientales y genéticos[9]. Dentro de los pocos factores ambientales que se han logrado asociar con el desarrollo de lupus se encuentran la luz ultravioleta, algunas infecciones como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr y el hábito de fumar[10,11].

Por otra parte, la existencia del componente genético en LES se fundamenta principalmente en la agregación familiar (10-20%) y la alta concordancia en gemelos monocigotos (24-58%), la cual es aproximadamente 10 veces mayor que en gemelos dicigotos (2-5%)[9], datos que han permitido estimar que la fracción de la enfermedad que puede ser atribuible a los genes (heredabilidad) es aproximadamente del 66% y que el riesgo de los hermanos de padecer LES (λs) es relativamente más alto (λs = 8-29) que para otras entidades autoinmunes[12,13]. De hecho, se estima que la prevalencia del LES en los familiares de primer grado es 66 veces mayor que en la población general (2.64 *vs* 0.04 por 100 afectados con LES e individuos sanos, respectivamente)[14],

y se ha documentado que esta incrementa cuando existe un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmune (4.1%), especialmente si hay más de un afectado en la familia (11.3%).

Estrategias en el mapeo genético en LES

Como en todas las enfermedades multifactoriales, para la identificación de los genes involucrados en el LES se han utilizado principalmente los estudios de ligamiento (Fig. 1 A), asociación (Fig. 1 B) y expresión (Fig. 1 C), los cuales en ocasiones deben realizarse concatenadamente para validar los hallazgos. En los estudios de asociación y de expresión se utilizan dos estrategias principales: análisis de genes candidato y escaneo completo del genoma. Este último también se utiliza ampliamente en los estudios de ligamiento. Actualmente, la mayoría de la investigación genética de las enfermedades complejas se basa en la búsqueda de variaciones genéticas asociadas a su prevalencia y que puedan estar involucradas en su etiopatogenia, principalmente SNP[1-3]. Estos polimorfismos son los marcadores ideales para el mapeo de genes, especialmente en estrategias de asociación, ya que son los más comunes y se pueden caracterizar con precisión con herramientas moleculares relativamente accesibles. Se estima que existen casi 20 millones de ellos[1-3], de los cuales alrededor de 12 millones son conocidos y están disponibles en bases de datos públicas (http://www.ncbi.nih.gov/SNP/).

Estudios de genes candidato

Estos estudios incluyen la tipificación de polimorfismos en genes cuya función sugiere su participación en la fisiopatología de la entidad, localizados en *loci* ligados a esta o que han sugerido asociación con la enfermedad en modelos animales. También es posible llevar a cabo el análisis de expresión de genes candidato, aunque es menos utilizado que los estudios de asociación, ya que la expresión de muchos de estos genes es tejido-específica y la obtención de la muestra adecuada puede presentar dificultades.

El análisis de polimorfismos en genes candidato es la estrategia de elección en las enfermedades complejas, ya sea en estudios de asociación comparando casos y controles no relacionados o en diseños basados en familias (tríos) (Fig. 1 B). En los estudios de casos y controles, cuando el polimorfismo de interés se presenta con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes, se dice que se encuentra asociado a la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad.

Una de las principales limitaciones de este tipo de diseño es la estratificación de la población[15], que ocurre principalmente en poblaciones mezcladas como la mexicana. Esta desventaja puede ser resuelta con estudios de asociación basados en familias, donde se compara la frecuencia con la cual los padres heterocigotos transmiten un alelo específico o su forma alterna al hijo afectado (prueba de desequilibrio de transmisión [TDT]). Una desviación significativa de la frecuencia de transmisión esperada para cualquiera de los dos alelos (50%) (TDT positiva) sugiere que este se encuentra involucrado en la etiología de la enfermedad[15,16].

Tanto en el diseño de casos y controles como en el basado en familias pueden resultar falsas asociaciones por desequilibrio de ligamiento (DL). Se dice que existe DL en una región cromosómica cuando hay un grupo de marcadores (haplotipos) que tienden a transmitirse conjuntamente (Fig. 2). El DL puede dar falsas asociaciones para SNP que no están funcionalmente implicados en la enfermedad.

Escaneo completo del genoma

Esta es una estrategia que incluye el análisis de miles de polimorfismos distribuidos a lo largo de todo el genoma. Este abordaje permite identificar *loci* ligados (análisis de ligamiento) o polimorfismos asociados (análisis de asociación) a la etiopatogenia de las enfermedades complejas.

Análisis de ligamiento

Los estudios de ligamiento fueron de los primeros abordajes para la identificación de genes candidato. En estos estudios se incluyen familias con múltiples individuos afectados y se identifican los *loci* que contienen marcadores genéticos que son heredados junto con la enfermedad (Fig. 1 A). Esta cosegregación podría estar dada porque el marcador se encuentra aledaño o dentro del gen responsable de la enfermedad, como en las entidades monogénicas, o de la susceptibilidad a padecerla, como en los trastornos multifactoriales[15].

En los últimos años se han realizado varios análisis de ligamiento en LES y se han identificado más de 60 *loci* potenciales de susceptibilidad[9,17]. De estos, sólo nueve (1q23, 1q31-32, 1q41-43, 2q37, 4p16, 6p11-p21, 10q22-23, 12q24 y 16q12-13) se han replicado en

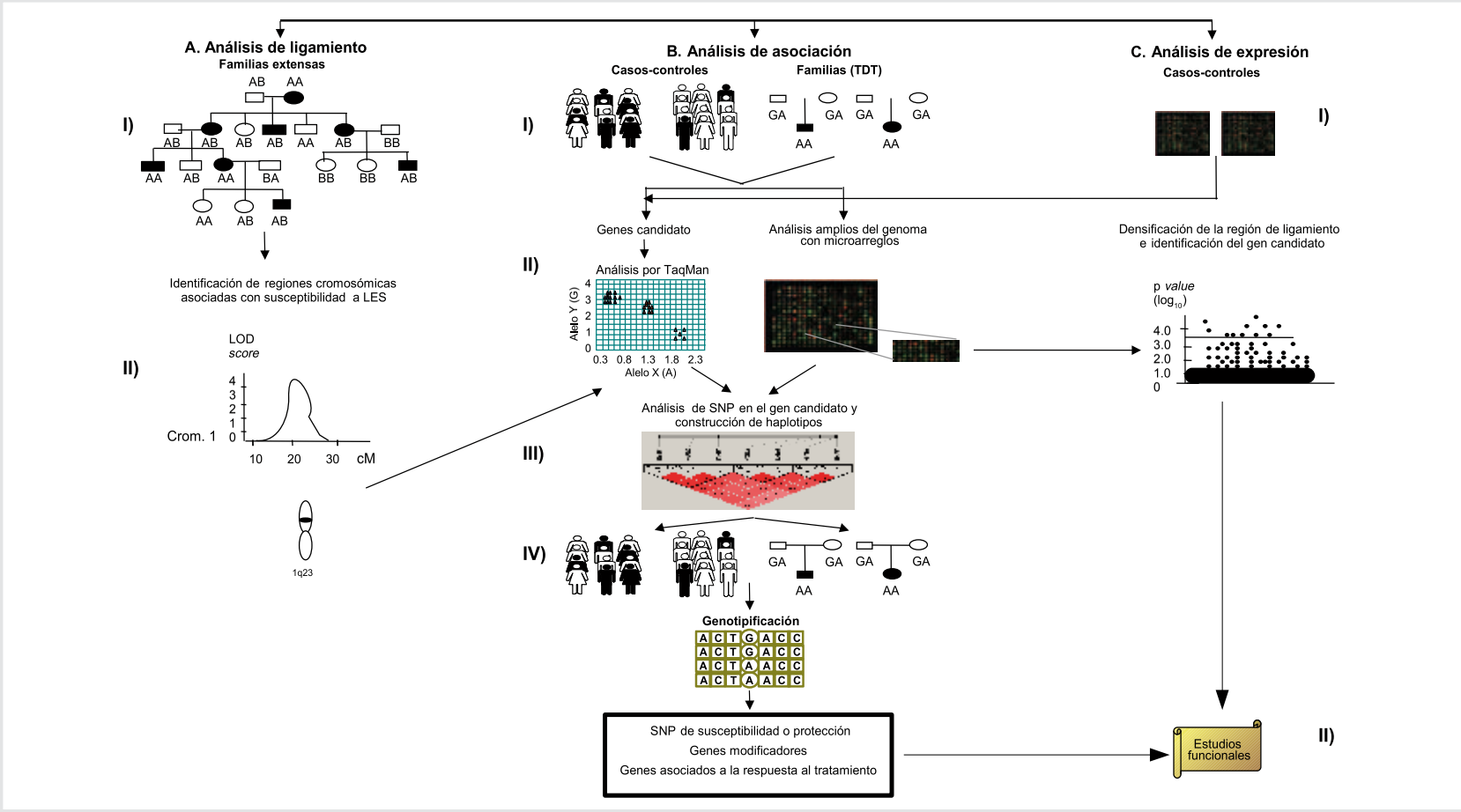

Figura 1. *Estrategia para el mapeo de genes en enfermedades complejas. I: análisis de ligamiento.* **A:** *en el pedigree se ilustra la cosegregación de marcadores polimórficos (AA BB) en una familia con varios individuos afectados.* **B:** *se ilustra el resultado del análisis de ligamiento de los marcadores con la enfermedad y la identificación del locus 1q23 que revela un «logarithm [base 10] of odds» (LOD) score > 3. II: análisis de asociación.* **A:** *se muestran los grupos de individuos en un estudio de asociación: casos-controles y basado en familias.* **B:** *estrategias metodológicas: discriminación alélica por TaqMan y estudio amplio del genoma por microarreglos (análisis denso de SNP).* **C:** *se muestra el resultado de la construcción de haplotipos por el programa HAPLOVIEW. La intensidad del color y los números en el mapa muestran el grado de DL.* **D:** *comparación de la distribución de los alelos en casos y controles y transmisión del alelo de riesgo de padres heterocigotos a sus hijos afectados (TDT). III: análisis de expresión. Se muestra el análisis de ADN complementario (cADN) por microarreglos mediante el cual se identifican genes que se expresan diferencialmente entre casos y controles (genes candidato). Los genes identificados en este estudio también requieren ser validados a través de estudios de casos y controles o estudios funcionales.*

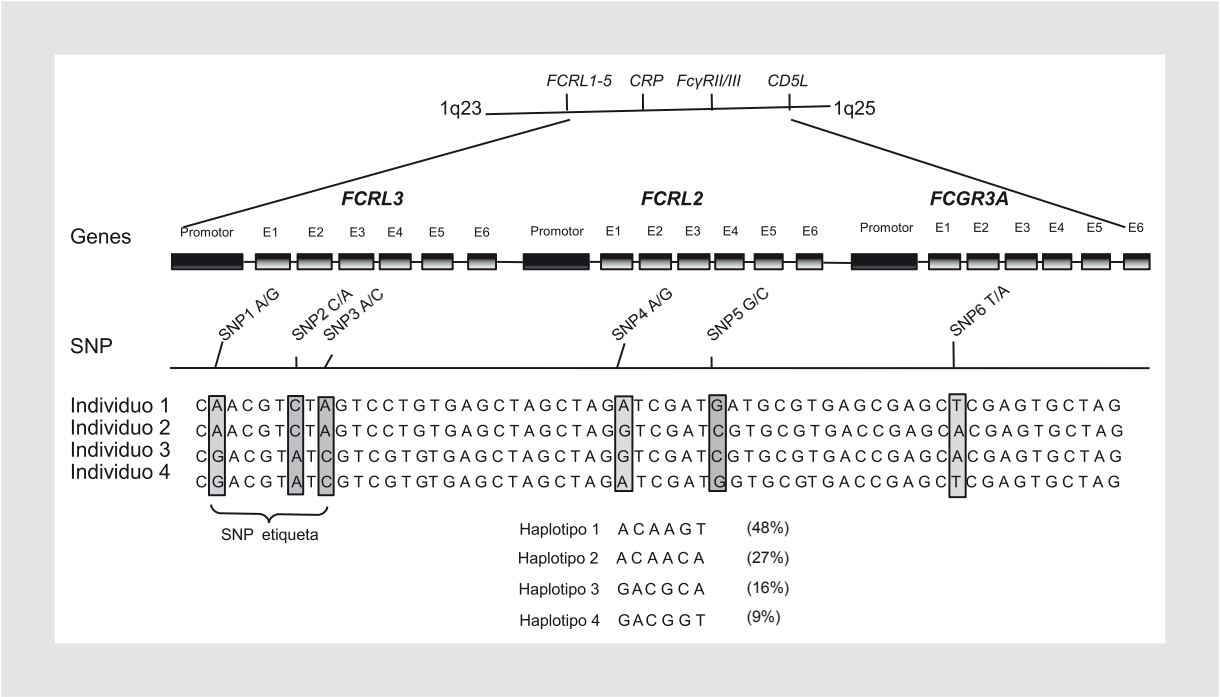

Figura 2. *Análisis de haplotipos. Se muestra la combinación de alelos que tienden a segregar juntos, es decir, los haplotipos derivados de los SNP de la región 1q23-25. El efecto de los SNP en la etiopatogenia de una enfermedad puede ser en forma individual o como haplotipos. El DL observado entre los alelos A-C-A-A-G-T (haplotipos) de los SNP 1-2-3-4-5-6 puede dar falsas asociaciones para los SNP que no están implicados de manera funcional. Cuando se ha establecido que una región está en DL, el análisis de sólo uno de los polimorfismos permite deducir el genotipo del resto, por lo que se catalogan como SNP etiqueta.*

varias poblaciones[17]. Estos *loci* contienen polimorfismos en los genes *CRP, FCGR2A, FCGR3A, PARP1, PDCD1, HLA-DRB1, C2 y C4,* los cuales son candidatos para la susceptibilidad a LES[17-25]. Cualquier polimorfismo que se encuentre en un bloque con alto DL puede funcionar como Tag SNP o SNP etiqueta, con lo que analizando sólo uno de ellos se puede deducir el genotipo en el resto de los marcadores (Fig. 2)[26].

Estudios de asociación por microarreglos

A la fecha, existen 11 estudios de asociación por microarreglos en LES; de estos, ocho son estudios de asociación amplios del genoma (*genome-wide association studies* [GWAS]) en pacientes adultos y tres son estudios de asociación a gran escala (menos de 50,000 SNP), uno de los cuales fue realizado en niños[27-37]. Los GWAS lograron la identificación de los nuevos genes candidato *PXK*, *BANK1*, *TNFAIP3*, *BLK/C8orf13*, *KIAA1542, ITGAM, EST1, IKZF1, RASGRP3, SLC15A4, TNIP1, WDFY4, LRRC20, PPM1H, LPAR1, ANKS1A, VSI62* y de nuevas regiones cromosómicas (7q11.23, 10q11.22, 11q23.3 y 16p11.2) asociadas a LES. Además, confirmaron asociaciones con genes previamente descritos, como *HLA*, *IRF5*, *FCGR2A*, *PTPN22, TNFSF4, BLK, BANK1, TNFAIP3, IL10*, *STAT4*[27,29-35]. Mientras que los estudios de asociación a gran escala han contribuido a la identificación de los genes *ITPR3*, *PRDM1*, *TNIP1, JAZF1 y UHRF1BP1*[28,36], el estudio realizado en pacientes caucásicos e hispanos con LESp documentó asociación con los genes *SELP* e *IRAK1*[37].

Genes candidato asociados a LES

Actualmente, se han reportado más de un centenar de genes candidato asociados con LES principalmente en población adulta; sin embargo, únicamente alrededor de 50 han mostrado resultados consistentemente reproducibles. Dentro de estos genes se incluyen aquellos que codifican para proteínas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II *(HLA-II)*, la cascada del complemento *(ITGAM),* la activación de células B *(FCGR2A)*, componentes de la vía de señalización del interferón de tipo I (*IRF5*, *IRAK, TREX1* y *TNFAIP3*), proteínas reguladoras de la transducción de señales en células B y T (*BLK, BANK1, PTPN22, PDCD1* y *CTLA4*) y otras proteínas implicadas en la regulación inmune, la inflamación, la quimioatracción, la maduración de las células dendríticas y la pérdida

Tabla 2. Ejemplos de genes candidato con alta evidencia de asociación en LES

Gen	OR	p	Población[ref]
HLA	1.98	2.0×10^{-60}	Caucásica[28]
	2.36	1.7×10^{-52}	Caucásica[29]
	–	3.0×10^{-21}	Caucásica[30]
	1.90	1.42×10^{-12}	Asiática[31]
STAT4	1.51	5.17×10^{-42}	Asiática[31]
	1.57	1.4×10^{-41}	Caucásica[28]
	–	8.96×10^{-14}	Caucásica[30]
	2.10	2.41×10^{-8}	Mexicana[39]
ETS1	1.37	1.77×10^{-25}	Asiática[31]
	1.29	2.33×10^{-11}	Asiática[32]
BLK	0.69	2.09×10^{-24}	Asiática[31]
	1.35	7.9×10^{-17}	Caucásica[28]
	1.39	1.0×10^{-10}	Caucásica[30]
IRF5	1.88	5.8×10^{-24}	Caucásica[28]
	1.54	3.6×10^{-19}	Caucásica[29]
	1.43	8.14×10^{-19}	Asiática[31]
	10.46	1.26×10^{-21}	Mexicana[40]
ITGAM	1.62	1.61×10^{-23}	Caucásica[29]
	1.43	1.90×10^{-20}	Caucásica[28]
	1.33	3.0×10^{-11}	Caucásica[30]
	1.68	0.002	Mexicana[41]
WDFY4	1.30	2.33×10^{-12}	Asiática[32]
BANK1	1.38	3.7×10^{-10}	Caucásica e
	1.11	8.3×10^{-4}	hispana[35]
			Caucásica[28]
FCGR2A	0.74	6.8×10^{-7}	Caucásica[29]
	1.16	4.1×10^{-4}	Caucásica[28]
PTPN22	1.35	3.4×10^{-12}	Caucásica[28]
	1.53	5.2×10^{-6}	Caucásica[29]
	3.09	0.006	Mexicana[42]

de la tolerancia inmunológica[12]. Cabe mencionar que los genes *HLA, STAT4, ETS1, ITGAM, IRF5, WDFY4, BANK1, FCGR2A* y *PTPN22* son algunos de los que han mostrado un mayor nivel de asociación; además, *STAT4*, *ITGAM*, *IRF5* y *PTPN22* han mostrado asociación a LES en población mexicana (Tabla 2)[28-32,35,38-42].

Genes candidato asociados a LESp

Los estudios de asociación en el LESp son escasos; hasta donde sabemos, se han realizado sólo 10 análisis en poblaciones diferentes a la mexicana, documentándose asociación con los genes *SELP*, *IRAK1*, *RANTES*, *ORα*, *β2GP1*, *IRF5*, *PTPN22*, *KLRG1*, *IL6*, *PTPRT*, *TLR8* y *CASP10,* pero no para *TP53* y *MBL*[37,43-50].

Estudios de la genómica del LES en México

En población mexicana existen pocos estudios relacionados con la genómica del LES; a continuación se describen algunos de estos genes.

Genes *HLA*

De los genes que se han relacionado con mayor participación en la susceptibilidad a LES se encuentra *HLA*, el cual tiene un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune. En un estudio de casos y controles realizado en adultos mexicanos se encontró asociación del alelo DRB*0301 de *HLA,* del polimorfismo 1267A/B del gen *HSP70-2* y del –238G/A del *TNF-α* con el riesgo para desarrollar LES[51]. En población mexicana la asociación de *TNF-α* con esta entidad se ha descrito tanto en adultos como en niños, aunque el alelo de susceptibilidad en edad pediátrica fue el –308A[52]. Cabe señalar que en la mayoría de las poblaciones se ha reportado asociación del alelo –308A con LES[53]: de hecho, parece ser que este alelo incrementa la expresión de *TNF-α* y, consecuentemente, de otras citocinas proinflamatorias[54,55].

A la fecha, no se conoce completamente el mecanismo por el cual los genes de la región de complejo mayor de histocompatibilidad podrían determinar la susceptibilidad a LES, pero es posible que diferentes patrones de expresión influyan significativamente en la regulación inmunológica.

Gen IRF5

Sigurdsson, et al.[56] fueron los primeros en reportar asociación entre *IRF5* con LES en individuos de origen nórdico. IRF5 es un miembro de la familia de factores de transcripción de los interferones de tipo 1 que regula las respuestas inmune e inflamatoria mediante la inducción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 12 (IL-12) e interleucina 6 (IL-6), cuya sobreexpresión es una de las principales características del LES[57]. En un estudio realizado en niños mexicanos, se reportó que un haplotipo (TCA) del gen *IRF5* confiere riesgo para padecer LES y que, en estado homocigoto, este confiere uno de los riesgos más altos reportados para la enfermedad (*odds ratio* [OR]: 10.46). Interesantemente, la frecuencia de este haplotipo en la población mexicana es más alta que en la europea (20 *vs* 10.2%)[40].

Gen PDCD1

El gen 1 de muerte celular programada *(PDCD1)* codifica un inmunorreceptor que pertenece a la misma familia de receptores coestimuladores CD28/CTLA4/ICOS y juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmune periférica[58].

El intrón 4 de este gen contiene un SNP (PD1.3G/A) dentro de una región potenciadora de la transcripción *(enhancer)* donde se une el factor de transcripción 1 relacionado con *runt* (RUNX1). Se propone que el alelo A de este SNP disminuye la afinidad de RUNX1, lo que trae como consecuencia un aumento de la actividad linfocítica, y, por lo tanto, el umbral para resistir la respuesta inmune contra lo propio es más bajo. PD1.3G/A se ha asociado con la susceptibilidad para desarrollar LES en suecos, euroamericanos y mexicanos[59,60]. De hecho, la asociación descrita en mexicanos se ha observado tanto en adultos como en niños. Parece ser que este SNP afecta principalmente a la población europea, ya que en la población mexicana el alelo de riesgo tiene la frecuencia más baja reportada hasta la fecha (2.0%)[60].

Gen PTPN22

Uno de los genes que ha mostrado resultados más consistentes en las distintas poblaciones estudiadas es el que codifica para la proteína LYP, también llamada tirosina fosfatasa, *PTPN22*. La proteína LYP se une a través de un dominio rico en prolina al dominio SH3 de la cinasa Csk. El SNP PTPN22 1858C/T asociado a LES conduce a la sustitución de una arginina (R) por un triptófano (W) en el codón 620 (R620W). El alelo 620W evita la formación del complejo LYP/Csk y, por lo tanto, inhibe la supresión de la activación de las células T, condición que puede resultar en una respuesta autoinmune[61]. Una observación interesante en la población mexicana es que el OR que confiere este alelo para desarrollar LES es más alto (3.09) que en cualquier otra población (1.42-2.56)[42,62].

Región STAT1-STAT4

En un estudio donde se incluyeron pacientes de diferentes poblaciones (España, Alemania, etc.), incluyendo adultos y niños mexicanos, se identificaron varios haplotipos asociados con LES contenidos en el gen *STAT4* y la región intergénica *STAT1-STAT4*[39]. Sin embargo, en la población pediátrica mexicana sólo una variante localizada en la región intergénica (rs1467199) mostró evidencia de asociación con LES[39].

Gen ITGAM

ITGAM codifica para la cadena α de la integrina αM/β2 y está involucrado principalmente en la activación de leucocitos, la adhesión de monocitos, macrófagos y granulocitos y la captura de partículas cubiertas por el complemento[63]. Se ha reportado que en neutrófilos de pacientes con LES los niveles de ITGAM son elevados, y ello correlaciona con mayor daño endotelial[64]. El rs1143679 (Arg77His) es el polimorfismo de *ITGAM* más consistentemente asociado; existen evidencias que muestran que la sustitución de una Arg por una His altera la estructura terciaria y cuaternaria del dominio de interacción entre ITGAM con su ligando y, por lo tanto, modifica su afinidad[65]. Este SNP confiere un OR de 1.68 ($p = 0.002$) para LES en niños mexicanos[41].

Gen TLR7

TLR7 es otro gen asociado a LES en niños mexicanos; codifica para un receptor involucrado en el reconocimiento de ARN de cadena sencilla, ya sea de origen viral o del propio individuo[66]. En este gen se ha documentado que otro tipo de polimorfismos, las variantes en el número de copias (CNV), son un factor de riesgo para padecer LESp. En un estudio donde se incluyeron 328 pacientes y 403 controles, se observó que tener más de dos copias de este gen confiere un OR de 3.07 y el riesgo aumenta a 6.61 en hombres. Además, este estudio reportó una correlación entre el número de copias del gen con los niveles de expresión de su transcrito y el de su gen blanco, *IFNA1*[67].

Gen NFR2

El gen *NRF2* codifica un factor de transcripción que se expresa en respuesta a agentes antioxidantes[68]. Estudios en modelos murinos sugieren que la activación de este gen protege contra enfermedades humanas como cáncer, asma, LES, etc.[69,70]. Estudios *in vitro* han mostrado que SNP ubicados en las posiciones –653G/A, –651G/A y –617C/A se asocian al riego de padecer entidades inflamatorias[71-73]. Un estudio realizado en niños mestizos mexicanos se documentó que el SNP –653G/A es un factor de riesgo para desarrollar nefritis en pacientes con LES (OR: 2.16)[74].

Otros genes analizados en la población mexicana

Dentro de las quimiocinas que se han estudiado en la población mexicana se encuentran *MCP1*, *SDF1* (*CXCL12*), *RANTES, Cbl-b* y *PRL*.

En un estudio de pacientes adultos mexicanos en el que se analizaron los genes *MCP1*, *SDF1* y *RANTES*, Lima, et al.[75] mostraron que los SNP –2518A/G de *MCP1* y G801A de *SDF1* se encuentran asociados con algunas manifestaciones del LES, pero no con su etiología. Así, el genotipo AA del SNP –2518A/G de *MCP1* se relacionó con leucopenia, mientras que el genotipo G/G se asoció con la presencia de anticuerpos anti-dsADN y antifosfolípidos (APL). Parece ser que individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo G producen más MCP1 que los homocigotos AA, por lo que pueden tener una mayor respuesta inflamatoria y daño al tejido. Por su parte, el genotipo 801AA de *SDF*1 también se asocia con la presencia de APL. Existen evidencias que sugieren que este genotipo modifica los niveles de SDF1 e incrementa la quimiotaxis de células inflamatorias y plaquetas, lo cual puede resultar en trombosis o aceleración del daño vascular.

Por su parte, Donis-Padilla, et al.[76], estudiando a 150 pacientes y 163 controles, reportaron asociación entre el polimorfismo 2126A/G del gen *CBLB* y LES. Este gen es un miembro de la familia de las ubiquitin ligasas que participan en la degradación y tráfico de proteínas y se sugiere que *CBLB* puede contribuir a la activación desregulada de linfocitos T y conducir a autoinmunidad.

El estudio de SNP en los genes *RANTES* y *PLR* no mostró asociación con LES, pero se reportó que variantes de este último se asocian con un mayor riesgo a presentar otras alteraciones inmunes.

La genómica y la salud del paciente con LES

La genómica ha emergido rápidamente como el eje de la investigación básica en el área biomédica y su aplicación potencial está dirigida a mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades en la población general.

Uno de los retos actuales de la investigación genómica es identificar las falsas asociaciones que pueden surgir de errores en el diseño de los estudios. Este problema podría disminuir si se incluyeran sólo pacientes con diagnóstico clínico confirmado, con controles pareados al menos por género y ancestría, y se eligieran aquellas variantes genéticas que se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg. La certeza de este tipo de estudios podría incrementarse aún más si se replicaran los estudios en otras poblaciones.

Aun con estas limitantes y aunque todavía falta demostrar su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de LES, los estudios genómicos han contribuido enormemente a la identificación de alelos que confieren susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad y al planteamiento de nuevas líneas de investigación que han incrementado el entendimiento de su etiopatogenia. En un futuro cercano es probable que logremos identificar un mayor número de alelos que sean útiles como biomarcadores y cuyo costo-beneficio sea mayor que los métodos de diagnóstico tradicionales.

Conclusiones

En la población mexicana, además de algunos alelos HLA, se han identificado otros genes involucrados en la susceptibilidad al desarrollo de LES, como *HSP70-2, PTPN22, PDCD1*, *TNF-α, IRAK1* y *NRF2.* Interesantemente, también se ha documentado que CNV en el gen *TLR7* se asocian con la enfermedad.

Los resultados presentados en esta revisión apoyan las hipótesis de que en este padecimiento existe una gran heterogeneidad genética entre los diferentes grupos étnicos y que los alelos de riesgo involucrados en la susceptibilidad de las enfermedades tienen efectos más importantes en algunas poblaciones que en otras, por lo que los genes candidato deben ser estudiados con detalle en cada una de las poblaciones. Aunque en el LES el efecto de las variantes génicas es modesto y difícil de definir, los genes descritos en esta revisión parecen ser determinantes genéticos importantes en nuestra población. Un descubrimiento único es el caso del gen *IRF5,* en el cual se encontró un haplotipo (TCA) muy frecuente en la población mexicana (20%), que confiere uno de los riesgos más altos para padecer LES (OR: 10.46), por lo que este podría ser un biomarcador para identificar individuos susceptibles a LES.

Es importante señalar que la genómica se está aproximando a una fase donde la identificación de los genes involucrados en la susceptibilidad para padecer enfermedades complejas es una realidad, lo que nos obliga a definir acciones que reduzcan los efectos secundarios al conocimiento de un mayor riesgo genético de padecer una enfermedad y los lineamientos de ética para el manejo de la información genética.

Bibliografía

1. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. Genome Res. 1998;8:1229-31.
2. Seng KC, Seng CK. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. Eur J Hum Genet. 2008;16:554-64.
3. Ronaghi M, Langaee T. Single nucleotide polymorphisms: discovery, detection and analysis. Perzonalized medicine. 2005;2:111-25.
4. Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 49-65.
5. Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. An Pediatr. 2005;63:319-27.
6. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28:561-77.
7. Boon SJ, McCurdy D. Childhood systemic lupus erythematosus. Pediatric Ann. 2002;31:407-17.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.
9. Kelly JA, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: putting the pieces together. Genes Immun. 2002;3Suppl 1:S71-85.
10. Freemer MM, King TE Jr, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2006;5;581-4.
11. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:462-7.
12. Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. Nat Rev Genet. 2009;10:285-90.
13. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. Arthritis & Rheum. 2005;52:1138-47.
14. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. Springer Semin Immunol. 2006;28:97-107.
15. Baca V, Orozco L. La genética de las enfermedades complejas. En: La frontera: genética molecular de la enfermedad. Instituto Politécnico Nacional; 2004. p. 77-91.
16. Laird NM, Lange C. Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. Nat Rev Genet. 2008;7:385-94.
17. Sestak AL, Nath SK, Sawalha AH, Harley JB. Current status of lupus genetics. Arthritis Res Ther. 2007;9:210.
18. Moser KL, Neas BR, Salmon JE, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus: evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95: 14869-74.
19. Edberg JC, Langefeld CD, Wu J, et al. Genetic linkage and association of Fcgamma receptor IIIA (CD16A) on chromosome 1q23 with human systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002;46:2132-40.
20. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated eith susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet. 2002;32:666-9.
21. Gray-McGuire C, Moser KL, Gaffney PM, et al. Genome scan of human systemic lupus erythematosus by regression modeling: evidence of linkage and epistasis at 4p16-15.2. Am J Hum Genet. 2000;67:1460-9.
22. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, et al. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. Am J Hum Genet. 2002;71:543-53.
23. Cantor RM, Yuan J, Napier S, et al. Systemic lupus erythematosus genome scan: support for linkage at 1q23, 2q33, 16q12-13, and 17q21-23 and novel evidence at 3p24, 10q23-24, 13q32, and 18q22-23. Arthritis Rheum. 2004;50:3203-10.
24. Nath SK, Quintero-Del-Rio AI, Kilpatrick J, Feo L, Ballesteros M, Harley JB. Linkage at 12q24 with systemic lupus erythematosus (SLE) is established and confirmed in Hispanic and European American families. Am J Hum Genet. 2004;74:73-82.
25. Nath SK, Namjou B, Hutchings D, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) and chromosome 16: confirmation of linkage to 16q12-13 and evidence for genetic heterogeneity. Eur J Hum Genet. 2004;12:668-72.
26. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. J Clin Invest. 2008;118:1590-605.
27. Cervino AC, Tsinoremas NF, Hoffman RW. A genome-wide study of lupus: preliminary analysis and data release. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1110:131-9.
28. Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TPIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2009;41:1228-33.
29. Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 and other loci. Nat Genet. 2008;40:204-10.
30. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of Systemic Lupus Erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. N Engl J Med. 2008;358:900-9.
31. Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythemathosus. Nat Genet. 2009;41:1234-8.
32. Yang W, Shen N, Ye DQ, et al. Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in ETS1 and WDFY4 associated with systemic lupus erythematosus. PLoS Genet. 2010;6:e1000841.
33. Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythemathosus. Arthritis Res Ther. 2010;12:R151.
34. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2008;40:1059-61.
35. Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2008;40:211-6.
36. Oishi T, Iida A, Otsubo S, et al. A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. J Hum Genet. 2008;53:151-62.
37. Jacob CO, Reiff A, Armstrong DL, et al. Identification of novel susceptibility genes in childhood-onset systemic lupus erythematosus using a uniquely designed candidate gene pathway platform. Arthritis Rheum. 2007;56: 4164-73.
38. Rhodes B, Vyse TJ. The genetic of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. Rheumatology. 2008;47:1603-11.
39. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozirev SV, et al. STAT4 Associates with SLE through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. Ann Rheum Dis. 2009;68:1746-53.
40. Reddy MV, Velázquez-Cruz R, Baca V, et al. Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygozity than Europeans. Hum Genet. 2007;121(6):721-7.
41. Han S, Kim-Howard X, Deshmukh H, et al. Evaluation of imputation-based association in and around the integrin-alpha-M (ITGAM) gene and replication of robust association between a non-synonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erhytematosus (SLE). Hum Mol Genet. 2009;18:1171-80.
42. Baca V, Velázquez-Cruz R, Salas-Martínez G, Espinosa-Rosales F, Saldaña-Alvarez Y, Orozco L. Association analysis of the PTPN22 gene in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. Genes Immun. 2006;7:693-5.
43. CH, Yao TC, Chung HT, See LC, Huo ML, Huang JL. Polymorphisms in the Promoter region of RANTES and the regulatory region of monocyte chemoattractant protein-1 among Chinese children with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2004;10:2062-7.
44. Lee YJ, Shin KS, Kang SW, et al. Association of the oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with disease onset in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2004;10:1244-9.
45. Von Scheven E, Elder ME. Association between beta2-glycoprotein I gene polymorphisms and pediatric SLE and antiphospholipid antibodies. Lupus. 2005;14:440-4.
46. Armstrong DL, Reiff A, Myones BL, et al. Identification of new SLE-associated genes with a two-step Bayesian study design. Genes Immun. 2009;10:446-56.
47. Onel KB, Hui D, Hastings D, Fryer-Biggs J, Crow MK, Onel K. Lack of association of the TP53 Arg72Pro SNP and MDR2 SNP309 with systemic erythemathosus in Caucasian, African American, and Asian children and adults. J Rheumathol. 2004;31:2062-7.
48. Tsai YC, Yao TC, Kuo ML, Cheng TT, Huang JL. Lack of association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with development and clinical manifestions of systemic lupus erythemathosus in Chinese children. Genes Immunol. 2009;10:487-94.
49. Wu SA, Yeh KW, Yao TC, Huang JL. Association of herpes zoster infection with clinical characteristics and MBL2 gene polymorphisms in Chinese children with systemic lupus erythematosus. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(8):656-60.
50. Tsai YC, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Kuo ML, Huang JL. Mannose-binding lectin expression genotype in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: association with susceptibility to renal disease and protection against infections. J Rheumatol. 2011;38(7):1429-35
51. Granados J, Zúñiga J, Acuña-Alonso V, Rosetti F, Vargas-Alarcón G. Influencia de alelos y haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad en la susceptibilidad a lupus generalizado en la población mexicana. Gac Med Mex. 2006;142:195-9.
52. Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez-Bello J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythemathosus in a mexican pediatric population. Hum Immunol. 2009;70:251-6.

53. Lee YI, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF-α promoter -308A/G polymorphism ans SLE susceptibility. Eur J Hum Genet. 2006;14:364-71.
54. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-a promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol. 1997;34:391-9.
55. Baseggio L, Bartholin L, Chantome A, Charlot C, Rimokh R, Salles G. Allele-specific binding to the -308 single nucleotide polymorphisms site in the tumour necrosis factor-alpha promoter. Eur J Immunogenet. 2004;31;15-9.
56. Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, et al. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. Am J Hum Genet. 2005;76:528-37.
57. Kyogoku C, Tsuchiya N. A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. Genes Immun. 2007;8:445-55.
58. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev. 2008; 224:166-82.
59. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet. 2002;32:666-9.
60. Velázquez-Cruz R, Orozco L, Espinosa-Rosales F, et al. Association of PDCD1 polymorphisms with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Eur J Hum Genet. 2007;15:336-41.
61. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. Nat Genet. 2005;37:1317-9.
62. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis. Rheumatology. 2007;46(1):49-56.
63. Nath SK, Han S, Kim-Howard X, et al. A nonsynonymous functional variant in integrin-alpha (M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erhytematosus. Nat Genet. 2008;40:152-4.
64. Buyon JP, Shadick N, Berkman R, et al. Surface expression of Gp 165/95, the complement receptor CR3, as a marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopathol. 1998;46:141-9.
65. Sachs UJ, Chavakis T, Fung L, et al. Human alloantibody anti-Mart interferes with Mac-1-dependent leukocyte adhesion. Blood. 2004;104:727-34.
66. Savarese E, Chae OW, Trowitzsch S, et al. U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complex induce type 1 interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. Blood. 2006;107:3229-34.
67. García Ortiz H, Velázquez Cruz R, Espinosa Rosales F, Jiménez Morales S, Baca V, Orozco L. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erhytematosus in Mexican population. Ann Rheum Dis. 2010;69:1861-5.
68. Osburn WO, Kensler TW. Nrf2 signaling: an adaptative response pathway for protection against environmental toxic insults. Mutat Res. 2008;659:31-9.
69. Lau A, Villeneuve NF, Sun Z, Wong PK, Zhang DD. Dual roles of Nrf2 in cancer. Pharmacol Res. 2008;58:262-70.
70. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, wich is reversible with lipoic acid. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:3381-6.
71. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, et al. Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 2007;22:212-9.
72. Marzec JM, Christie JD, Reddy SP, et al. Functional polymorphisms in the transcription factor NRF2 in humans increase the risk of acute lung injury. FASEB J. 2007;21:2237-46.
73. Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. The relationship between helicobacter pylori infection and promoter polymorphism of the Nrf2 gene in chronic gastritis. Int J Mol Med. 2007;19:143-8.
74. Córdova EJ, Velázquez-Cruz R, Centeno F, Baca V, Orozco L. The NRF2 gene variant, -653G/A, is associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erhytematosus. Lupus. 2010;19:1237-42.
75. Lima G, Soto-Vega E, Atisha-Fregoso Y, et al. MCP-1, RANTES, and SDF-1 polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. Hum Immunol. 2007;68:980-5.
76. Doniz-Padilla L, Martínes-Jiménez V, Niño-Moreno P, et al. Expression and function of Cbl-b in T cells from patients with systemic lupus erythematosus, and detection of the 2126A/G Cblb gene polymorphism in the Mexican mestizo population. Lupus. 2011;20:628-35.