

## Factores genéticos comunes en autoinmunidad

Blanca Rueda, Gisela Orozco, Elena Sánchez, Javier Oliver y Javier Martín

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra. CSIC. Granada. España.

Las enfermedades autoinmunitarias, entre las que se incluyen la artritis reumatoide (RA) o el lupus eritematoso sistémico (LES), se caracterizan por tener una etiología compleja, en la que varios factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales interactúan y resultan en una respuesta inmunitaria alterada. Hay diversos indicios de que existen elementos genéticos comunes de predisposición a las enfermedades autoinmunitarias, como la existencia de regiones cromosómicas asociadas a numerosas enfermedades autoinmunitarias y que haya patrones de expresión génica similares en varias de ellas. La identificación de factores genéticos comunes asociados con autoinmunidad es de gran relevancia, ya que contribuiría a comprender mejor la patogenia de estas enfermedades, desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico a escala molecular e identificar posibles nuevas dianas terapéuticas. En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los marcadores genéticos comunes asociados a las enfermedades autoinmunitarias. El gen *PTPN22*, importante regulador de la respuesta de los linfocitos T, se ha perfilado como un importante marcador genético de autoinmunidad. Este gen está implicado en la susceptibilidad a diversas enfermedades autoinmunitarias como el LES, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la RA, en la que la asociación con el gen *PTPN22* se ha convertido en la más sólida y repetida después de la asociación con los genes HLA. También se han identificado como nuevos marcadores genéticos de susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias genes implicados en la alteración del equilibrio de citocinas como los genes *MIF* e *IRF5*.

**Palabras clave:** Condrocito. Morfogénesis esquelética. Artrosis.

### Common Genetic Factors in Autoimmunity

Autoimmune diseases (AIDs), including rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE)

Correspondencia: Dra. Blanca Rueda.  
Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra. CSIC.  
Granada. España.  
Avda. del Conocimiento, s/n. Armilla. 18100 Granada. España.  
Correo electrónico: blarume@gmail.com

among others, are characterized by a complex etiology in which the combination of several genetic and environmental factors leads to an altered immune response. Several lines of evidence, such as the presence of chromosomal regions associated with several AIDs and the existence of similar gene expression patterns in autoimmune disorders, suggest that different AIDs share common genetic factors. The identification of common genetic factors associated with autoimmunity is of great relevance, since it will allow a better understanding of disease pathogenesis and could help for the development of molecular diagnosis tools and new therapeutic targets. In the past few years, a great progress has been made in the knowledge of the common genetic factors associated with autoimmunity. The *PTPN22* gene, an important regulator of T cell response, has been identified as a relevant genetic marker for AIDs. This gene is implicated in the susceptibility to autoimmune disorders such as, RA, SLE, and type 1 diabetes (T1D). In the case of RA the association with the *PTPN22* gene is the most replicated after association with HLA genes. In addition, genes implicated in the altered balance between cytokines, such as *MIF* and *IRF5*, have been identified as genetic factors predisposing to AIDs.

**Key words:** Chondrocyte differentiation. Skeletal morphogenesis. Osteoarthritis.

### Introducción

Las enfermedades autoinmunitarias son afecciones inflamatorias crónicas iniciadas por una pérdida de tolerancia inmunológica hacia lo propio. Afectan al 5-10% de la población general e incluyen, entre otras, trastornos como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la artritis reumatoide (RA), el lupus eritematoso sistémico (LES) o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El fenotipo de las enfermedades autoinmunitarias es muy heterogéneo y puede afectar a casi cualquier órgano o tejido, como las articulaciones en la RA, el intestino en la EII y la enfermedad celíaca o la piel en el lupus. Sin embargo, a pesar de su diferente presentación clínica, todas las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por tener una etiología compleja en la que la combinación

de distintos factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales (como el tabaco o las infecciones) resulta en la alteración de la regulación del sistema inmunitario<sup>1,2</sup>.

Hay diversos indicios de la existencia de elementos genéticos comunes de predisposición a las enfermedades autoinmunitarias<sup>3</sup>. En primer lugar destacan los resultados procedentes de estudios familiares en los que se ha observado un alto grado de agregación familiar de la autoinmunidad. Así, puede ocurrir la presentación de varias enfermedades autoinmunitarias en miembros de la misma familia o en un mismo individuo<sup>4</sup>. Otro dato muy interesante es el que aportan los denominados rastreos sistemáticos del genoma. En este tipo de estudios se analiza todo el genoma humano mediante un rastreo físico con el objeto de identificar regiones cromosómicas concretas asociadas con enfermedad. Así, se han identificado numerosas regiones cromosómicas que se asocian con varias enfermedades autoinmunitarias, como la región 1p13 que se asocia con predisposición genética a la AR, el LES y la enfermedad de Crohn<sup>5</sup>. Además, estudios de expresión génica han mostrado la existencia de patrones de expresión génica alterados muy similares para diversas enfermedades autoinmunitarias<sup>6</sup>. Todos estos datos sostienen la hipótesis de una base etiopatogénica común compartida entre diversas enfermedades autoinmunitarias.

La identificación de los genes implicados en la predisposición a las enfermedades autoinmunitarias es de gran relevancia, puesto que contribuiría al mejor conocimiento de las vías fisiopatológicas de estas enfermedades, el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico a escala molecular que podrían ser utilizadas como herramientas de prevención/pronóstico, y la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Por el momento, el factor genético que mejor se ha caracterizado como marcador común de autoinmunidad son los genes del complejo principal de histocompatibilidad o genes HLA. Desde hace años se ha descrito que diversos alelos HLA-DR o HLA-DQ se asocian con susceptibilidad a numerosas enfermedades autoinmunitarias como la AR, la DM1 y el lupus<sup>7</sup>. Sin embargo, como las enfermedades autoinmunitarias son genéticamente complejas, se espera que junto con los genes HLA otros factores genéticos causen la predisposición genética a estas afecciones<sup>2</sup>.

En la identificación de factores genéticos asociados con enfermedades complejas, una de las estrategias más utilizadas es la realización de estudios de asociación de casos y controles de genes candidatos, que se basan en la comparación de marcadores genéticos de riesgo entre individuos afectados y controles sanos seleccionados de la misma población. Uno de los pasos fundamentales en este tipo de estudios es la selección del gen candidato que se va a analizar. Para ello se puede seguir una estrategia posicional, en la que los genes se seleccionan por

su localización en regiones cromosómicas que previamente se han asociado con enfermedad en rastreos sistemáticos del genoma. También se puede utilizar una estrategia funcional, en la que el gen candidato es seleccionado por su implicación en los mecanismos patogénicos de la enfermedad<sup>8</sup>. En el caso de las enfermedades autoinmunitarias, serían buenos candidatos los genes implicados en los mecanismos moleculares y celulares alterados que dan lugar a autoinmunidad (como la activación de las células T y la presentación antigénica) o los relacionados con el desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

### El gen *PTPN22* como marcador genético de enfermedades autoinmunitarias

El gen *PTPN22* (*protein tyrosin phosphatase non receptor 22*) codifica para una fosfatasa específica de linfocitos que cataliza la desfosforilación intracelular en residuos de tirosina y de esta manera contribuye a la inhibición de la activación de las células T<sup>9</sup>. En el gen *PTPN22* se describió una variante genética consistente en el cambio de una sola base (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) en la posición 1858 (C1858T), que da lugar a un cambio de aminoácido de arginina a triptófano (R620W) y se asociaba con susceptibilidad a DM1<sup>10</sup>. Se ha demostrado recientemente que el alelo T del polimorfismo 1858 causa una ganancia de función enzimática de *PTPN22* que daría lugar a un aumento en el umbral para la activación de los linfocitos T. Esto podría causar un escape tímico de células T autorreactivas o una menor actividad de los linfocitos T reguladores, procesos que darían lugar a autoinmunidad<sup>11</sup>. Todos estos hallazgos hacen del gen *PTPN22* un candidato muy interesante en autoinmunidad.

Así, se ha estudiado ampliamente la posible implicación del gen *PTPN22* en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias como AR, LES, EII, enfermedad celíaca o espondilitis anquilosante (EA). Cabe destacar que un amplio número de trabajos llevados a cabo en poblaciones independientes han demostrado una fuerte asociación del gen *PTPN22* con susceptibilidad a RA, LES y DM1<sup>10</sup>. En todos ellos se observa que el alelo 1858T del gen *PTPN22* se encuentra significativamente aumentado en el grupo de pacientes. En el caso concreto de la AR, la asociación con el gen *PTPN22* se ha convertido en la más sólida y repetida después de la asociación con los genes HLA, convirtiéndose de este modo en un importante marcador genético de esta afección<sup>10,12</sup>. Sin embargo, no se ha observado que el gen *PTPN22* esté asociado con predisposición genética a otras enfermedades autoinmunitarias como EII, enfermedad celíaca, EA o esclerodermia (SSc)<sup>10</sup>.

Por lo tanto, se especula que el gen *PTPN22* es un importante marcador genético de susceptibilidad que defi-

ne ciertos subgrupos de enfermedades autoinmunitarias. En concreto, se ha señalado que *PTPN22* podría ser un factor de riesgo implicado en la producción de autoanticuerpos, ya que las enfermedades autoinmunitarias en las que muestra una asociación más significativa los autoanticuerpos son sumamente importantes en la patogenia<sup>2</sup>.

## Genes implicados en el balance de citocinas

Entre los mecanismos patogénicos que se encuentran alterados en las enfermedades autoinmunitarias, destaca la alteración del balance entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias.

Una de estas citocinas es el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), importante regulador de la inmunidad innata y la adquirida. MIF se produce tras la inducción de las células T y macrófagos por mediadores proinflamatorios como la interleucina (IL) 2, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ). Además, MIF estimula la producción de otros mediadores como la ciclooxigenasa 2 (COX2), las prostaglandinas y las metaloproteinasas. De esta forma, MIF contribuye a los procesos inflamatorios, el daño tisular y la producción de autoanticuerpos. En diferentes estudios se ha observado que la expresión de MIF en pacientes afectados de diversas enfermedades autoinmunitarias está aumentada respecto a los controles sanos<sup>13</sup>.

Con base en estas evidencias, el *MIF* se ha considerado como un gen candidato muy interesante en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito diversos polimorfismos que afectan al gen *MIF*, entre los que han cobrado gran interés dos variantes genéticas localizadas en su región promotora, un microsatélite consistente en un número variable de repeticiones CAAT y un SNP que consiste en el cambio de una G por una C en posición -173. Ambos polimorfismos parecen tener relevancia funcional y tanto el alelo CAAT 7 del microsatélite como el alelo -173 C se han asociado con mayor expresión de *MIF*<sup>14</sup>. La posible implicación de estos polimorfismos del gen *MIF* en diferentes enfermedades autoinmunitarias se ha estudiado recientemente. En varios estudios de casos y controles independientes, se ha descrito que el alelo C del SNP -173 confiere susceptibilidad a LES, AR, EII y enfermedad celíaca<sup>15-18</sup>. Es de destacar que este alelo es el que se asocia con mayor producción de *MIF*. El gen *MIF* también se asocia con predisposición genética a otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis idiopática juvenil, la SSc o la psoriasis. Por lo tanto, podría proponerse el gen *MIF* como un marcador genético común de autoinmunidad.

Al igual que MIF, los INF tipo I (como el INF $\alpha$  o el INF $\beta$ ) son otros mediadores cuyo equilibrio se encuen-

tra alterado en las enfermedades autoinmunitarias. Esta familia de citocinas tiene un papel esencial en el control de la respuesta inmunitaria innata y la adquirida y la alteración de los mecanismos que regulan su producción desencadena la aparición de enfermedades autoinmunitarias. La expresión de los INF tipo I está regulada por una familia de factores de transcripción conocida como factores reguladores de interferón (IRF). Se ha descrito un elevado número de miembros de la familia de los IRF esenciales en la regulación de la respuesta inmunitaria<sup>19</sup>.

De esta gran familia destaca el IRF5, ya que se ha identificado como un importante marcador genético de autoinmunidad. Recientemente se ha descrito un SNP (rs2004640) localizado en la región 5' del gen *IRF5* fuertemente asociado con susceptibilidad a LES<sup>20</sup>. Esta asociación fue claramente confirmada con posterioridad en cuatro poblaciones étnicamente diferentes<sup>21</sup>. Además, se han caracterizado otras dos variantes genéticas del gen *IRF5* (una inserción en el exón 6 y el SNP rs10954213) que, junto con el polimorfismo rs2004640, definen un haplotipo de riesgo y otro de susceptibilidad claramente asociados a lupus<sup>22</sup>.

Dado el claro papel del gen *IRF5* en el LES y teniendo en cuenta la hipótesis de que existen bases genéticas comunes en la autoinmunidad, se ha estudiado su posible implicación en otras enfermedades autoinmunitarias. Aún no está muy clara la implicación del gen *IRF5* en la AR ya que, aunque no se ha asociado con susceptibilidad a esta afección, en un trabajo reciente se ha asociado con AR en pacientes negativos para anticuerpos ACCP<sup>23,24</sup>. Tampoco se ha encontrado asociación de este gen con la DM1<sup>25</sup>. Sin embargo, en un trabajo muy reciente se ha asociado un nuevo polimorfismo de *IRF5* con susceptibilidad a EII<sup>26</sup>. Por lo tanto, aunque el gen *IRF5* es un claro marcador genético de lupus, su papel en otras enfermedades autoinmunitarias todavía es objeto de investigación.

## Conclusiones

En los últimos años se ha producido un gran avance en el estudio de los factores genéticos que contribuyen a la autoinmunidad. Entre los genes que se han definido como importantes marcadores genéticos comunes para diversas enfermedades autoinmunitarias destaca el gen *PTPN22*. Además, nuevos genes como *MIF* o *CTLA-4* se perfilan como nuevos marcadores genéticos comunes en la autoinmunidad. Sin embargo, tratándose de enfermedades complejas, aún son numerosos los genes que se espera que estén implicados en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias y permanecen aún por indentificar. Por lo tanto, se hace necesario un gran esfuerzo y la colaboración interdisciplinaria para continuar avanzando en el conocimiento de los factores ge-

néticos que son determinantes en el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias.

## Bibliografía

- Pearce SH, Merriman TR. Genetic progress towards the molecular basis of autoimmunity. *Trends Mol Med*. 2006;12:90-8.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature*. 2005;435:584-9.
- Becker KG. The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:399-405.
- Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol*. 2001;2:802-9.
- Yamada R, Yamamoto K. Recent findings on genes associated with inflammatory disease. *Mutat Res*. 2005;573:136-51.
- Aune TM, Maas K, Parker J, Moore JH, Olsen NJ. Profiles of gene expression in human autoimmune disease. *Cell Biochem Biophys*. 2004;40:81-96.
- Rose N, Mackay IR. *The autoimmune diseases*. London: Academy Press; 1999.
- Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*. 2005;366:1121-31.
- Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol*. 2006;18:214-23.
- Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet*. 2004;36:337-8.
- Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol*. 2006;18:207-13.
- Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, Torres B, Caliz R, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:219-24.
- Gregersen PK, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor, MIF alleles, and the genetics of inflammatory disorders: incorporating disease outcome into the definition of phenotype. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1171-6.
- Radstake TR, Sweep FC, Welsing P, Franke B, Vermeulen SH, Geurts-Moespot A, et al. Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3020-9.
- Martinez A, Orozco G, Varade J, Sanchez Lopez M, Pascual D, Balsa A, Garcia A, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene: influence on rheumatoid arthritis susceptibility. *Hum Immunol*. 2007;68:744-7.
- Nunez C, Rueda B, Martinez A, Lopez-Nevot MA, Fernandez-Arquero M, de la Concha EG, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor gene in celiac disease susceptibility. *Genes Immun*. 2007;8:168-70.
- Sanchez E, Gomez LM, Lopez-Nevot MA, Gonzalez-Gay MA, Sabio JM, Ortego-Centeno N, De Ramon E, et al. Evidence of association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2006;7:433-6.
- Oliver J, Marquez A, Gomez-Garcia M, Martinez A, Mendoza JL, Vilchez JR, et al. Association of the macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56:150-1.
- Honda K, Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:644-58.
- Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, 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.
- Graham R, Kozyrev S, Baechler E, Reddy P, Plenge R, Bauer J, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF-5) regulates mRNA splicing and expression, and is associated with increased genetic risk in human SLE. *Nat Genet*. 2006;38:550-5.
- Kozyrev SV, Lewen S, Reddy PM, et al; Argentine Collaborative Group. Structural insertion/deletion variation in IRF5 is associated with a risk haplotype and defines the precise IRF5 isoforms expressed in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1234-41.
- Rueda B, Reddy MV, Gonzalez-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Peterson IF, et al. Analysis of IRF5 gene functional polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3815-9.
- Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2202-10.
- Qu HQ, Marchand L, Grabs R, Polychronakos C. The IRF5 polymorphism in type 1 diabetes. *J Med Genet*. 2007;44:670-2.
- Dideberg V, Kristjansdottir G, Milani L, Libioulle C, Sigurdsson S, Louis E, et al. An insertion-deletion polymorphism in the Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases [Epub ahead of print]. *Hum Mol Genet*. 2007; doi:10.1093/hmg/ddm259