

Polimorfismos de los receptores Fcγ y lupus eritematoso sistémico

Aniel Jessica Leticia Brambila-Tapia,^{*,**,*} Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez^{*,**}

* Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

** División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, CMNO-IMSS

Fcγ receptors polymorphisms and systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

The G Immunoglobulin Fc Receptors (FcγR) belong to the TNFR5 receptors family, of the immunoglobulin superfamily and are widely expressed in the immune system; their function follows in importance after the complement receptors for immunocomplexes clearance. On the other hand, the systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of the autoimmune diseases mediated by immunocomplexes and several studies have shown an impaired handle of these ones in part due to dysfunction of the FcγR. Among all types of Fcγ receptors, the FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIA and FcγRIIB have well characterized polymorphisms that produce an alteration in the receptor function. A number of studies have been done worldwide to probe an association between these polymorphism and SLE or some of its clinical features, among these the most important are two meta-analyses in which it is shown that the FcγRIIA-R131 polymorphism present a significant association with SLE susceptibility (OR: 1.3, 95%CI: 1.10-1.52), while the FcγRIIA F176 polymorphism showed to be associated with lupic nephritis (OR: 1.47, 95%CI: 1.11-1.93, p = 0.006) but not with SLE susceptibility, the results in the rest of the polymorphisms studied are still contradictories.

Key words. Systemic lupus erythematosus. G Immunoglobulin Fc Receptors. Polymorphisms.

RESUMEN

Los receptores de la Fracción cristalizable de la inmunoglobulina G (FcγR) pertenecen a la familia de receptores TNFR5, de la superfamilia de inmunoglobulinas; estos receptores están ampliamente expresados en las células del sistema inmunológico y su función sigue en importancia a la del complemento en la depuración de inmunocomplejos. Por otro lado, el lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedades autoinmunes mediadas por inmunocomplejos en donde varios estudios han demostrado un manejo alterado de los mismos, el cual es en parte debido a la disfunción de los receptores Fcγ. De todos los tipos de receptores Fcγ, el FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIA y FcγRIIB presentan polimorfismos genéticos bien caracterizados que producen una alteración en la función del receptor. Numerosos estudios se han realizado en el mundo para probar si existe una asociación entre estos alelos polimórficos y LES o con alguna de sus características clínicas y los más importantes son dos meta-análisis en los que se demuestra que el alelo FcγRIIA-R131 se asocia con la presencia de LES (OR: 1.3, IC95%: 1.10-1.52), mientras que el alelo con el polimorfismo FcγRIIA F176 se asocia con la presencia de nefritis lúpica (OR: 1.47, IC95%: 1.11-1.93); sin embargo, en este último no se encontró asociación con LES, del resto de los polimorfismos estudiados los resultados continúan siendo contradictorios.

Palabras clave. Lupus eritematoso sistémico. Receptor de la Fracción cristalizable de inmunoglobulina G. Polimorfismo.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) representa el prototipo de enfermedades autoinmunes mediadas por inmuno-complejos y se cree que un manejo alterado con el subsecuente depósito tisular de estos

complejos juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad.¹

Factores genéticos y ambientales (medio hormonal, luz ultravioleta, luz solar, infecciones, drogas, etc.) contribuyen a la susceptibilidad y a la variabilidad de las manifestaciones clínicas,^{2,3} por lo que el

estudio de polimorfismos genéticos, definidos como la presencia en la población de dos o más genotipos alternativos⁴ en genes relacionados con la etiología del LES, nos puede orientar sobre su influencia en el desarrollo y severidad de la enfermedad.

FCγR

Todas las células del sistema inmune expresan receptores para la fracción cristalizante de las inmunoglobulinas G (IgG) conocidos como FcγR, los cuales son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Durante la opsonización, las moléculas de IgG se unen y recubren a las partículas antigénicas; posteriormente, la IgG es reconocida por las moléculas FcγR de la superficie de los leucocitos y de esta manera se aumenta la eficacia de la fagocitosis; otras de sus funciones es la regulación de la respuesta inmune, determinar los umbrales para la activación de la células B (función que es llevada a cabo gracias a la interacción entre el FcγRIIB, que es inhibidor y el resto de los FcγR activadores); acoplar la especificidad de la respuesta del anticuerpo con vías efectoras innatas como la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (esto por la opsonización previa del antígeno o de otras células diana respectivamente) y en el reclutamiento y activación de células inmunes (al activar las células que expresan el receptor y estimularlas para que liberen citocinas proinflamatorias).⁵⁻⁷

La principal función de los FcγR es mediar la fagocitosis que es iniciada en partículas recubiertas de IgG, al activarse estos receptores traducen señales al citoplasma para regular la internalización de dichas partículas; este proceso se lleva a cabo por medio de fosforilación del dominio ITAM ("motivo" activador asociado a tirosina) gracias a la acción de cinasas de la familia Src, posteriormente se activa la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K), la cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP) y las fosfolipasas Cγ (PLCγ), lo que conlleva a la formación de inositol trifosfato (IP3), fosfoinositol bifosfato y diacilglicerol; la acumulación de IP3 promueve la liberación de calcio intracelular necesario para la degranulación de los mastocitos, de gránulos tóxicos de las células NK y de neutrófilos.⁸⁻¹⁰

La PI3K también juega un papel en la formación y el cierre del fagosoma al regular la polimerización de actina, en este proceso también intervienen las proteínas Rac y Cdc42. Durante la formación del fagosoma se producen especies reactivas de oxígeno y se liberan citocinas proinflamatorias (por la activación de las proteínas Ras y Erk, que a su vez controlan la

transcripción génica), por lo que la contraparte de los FcγR activadores, es decir, el Fcγ RIIB inhibidor es esencial para modular esta respuesta inflamatoria, acción que se realiza por medio de fosfatasa (SHIP-1 y 2, PTEN y SHP-1), asimismo se sabe que las interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL13 e IL-10) aumentan la expresión del Fcγ RIIB, inhibiendo la inflamación desencadenada por la fagocitosis.⁸⁻¹⁰

Una vez completada la formación del fagosoma, éste es degradado por las hidrolasas ácidas de los lisosomas.⁸⁻¹⁰

Familia de genes FcγR

Se reconocen tres clases principales de FcγR codificados por ocho genes en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21-24) (Figura 1), de los cuales los receptores FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIC y FcγRIIIA son receptores estimuladores caracterizados por la presencia de una región ITAM; en contraste, el FcγRIIB es un receptor con un "motivo" o región inhibidora asociada a tirosina (ITIM).^{11 12}

La activación de los FcγR estimuladores inicia una gran variedad de efectos sobre el sistema inmune, mientras que la activación de los receptores FcγR inhibidores modula el umbral para la activación celular al disminuir la respuesta estimuladora de los FcγR activadores. La pérdida en el balance de la señalización puede llevar a un daño de los tejidos sanos y ultimadamente a la iniciación de un proceso autoinmune.^{13 14}

Sistema del complemento y los FcγR

Debido a que los inmunocomplejos son removidos de la circulación por el sistema fagocito mononuclear del hígado y el bazo a través de la unión de los FcγR y los receptores del complemento; con la disminución de los niveles del complemento puede haber

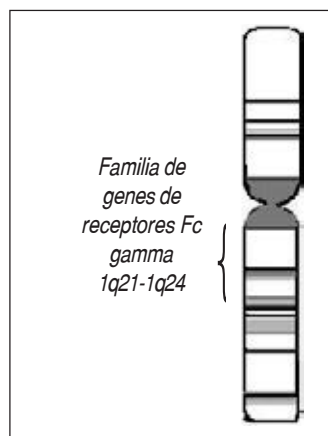


Figura 1. Localización de los genes FcγR en el cromosoma 1.

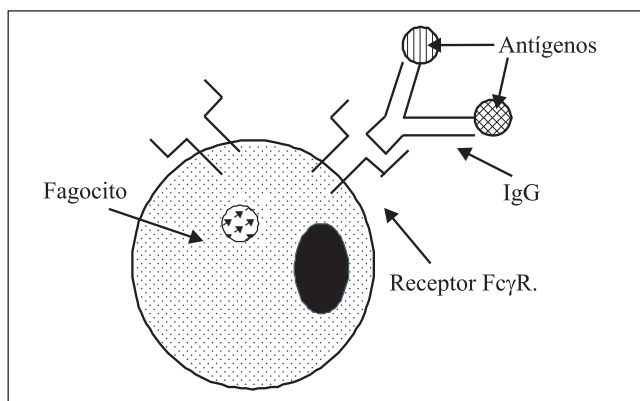


Figura 2. Unión de los receptores *FcγRI* a la Fc de la *IgG* monomérica.

una deficiencia de la opsonización realizada por éste, con una disminución concomitante de la depuración de los inmunocomplejos por los receptores hepáticos del complemento; de esta manera, los inmunocomplejos con poco o ningún complemento unido deben ser depurados vía los *FcγR*, por lo que este mecanismo se vuelve muy importante cuando la depuración por el complemento falla.¹³

Las tres principales clases son:

- ***FcγRI (CD64)***. Es un polipéptido de 40 kDa, el cual tiene tres dominios extracelulares similares a inmunoglobulinas; el último de los cuales le confiere la suficiente alta afinidad para unir *IgG1* e *IgG3* humanas monoméricas a concentraciones fisiológicas del anticuerpo (Figura 2), ya que otros *FcγR* requieren ligandos multivalentes.^{5 13} Existen tres genes que codifican diferentes clases de *FcγRI*, sin embargo, sólo el *FcγRIa* se ha detectado en la superficie celular; se encuentra predominantemente en monocitos, macrófagos activados y células dendríticas y su expresión es potenciada por el interferón- γ (*IFN- γ*).¹³ Los receptores de alta afinidad están implicados en la activación metabólica de los fagocitos para aumentar la eficacia de la degradación intracelular ulterior de las partículas ingeridas.⁵ Hasta ahora no se han descrito alelos polimórficos en este gen asociados con LES o a otros fenómenos de autoinmunidad.
- ***FcγRII (CD32)***. Es un polipéptido de 30 KDa cuya gran región amino terminal extracelular se pliega en dos dominios *Ig* en tándem. Se une a *IgG1* e *IgG3* humanas con baja afinidad, como consecuencia, la unión de *Ig* al *FcγRII* está muy restringida a los complejos inmunitarios, a los microorganismos recubiertos (opsonizados) por

IgG o a las células que muestren agregados de regiones *Fc*.^{5 13} En esta familia de receptores, hay receptores activadores (*FcγRIIA*) e inhibidores (*FcγRIIB*), los cuales difieren principalmente en el "motivo" de señalización del dominio intracitoplasmático.^{5 13}

Genes *FcγRII*. En los seres humanos existen tres genes diferentes que codifican las moléculas del *FcγRII* (llamados A, B y C) y el empalme alternativo resulta en la expresión de seis diferentes isoformas.^{5 13} El *FcγRIIA* y *FcγRIIC* que contienen ITAMS son preferentemente expresados en células de linaje mieloide, monocitos, neutrófilos, plaquetas y células dendríticas. El *FcγRIIC* también se ha identificado en células Natural Killer (NK). El *FcγRIIB* codifica para un receptor inhibidor con dominios extracelulares altamente homólogos al *FcγRIIA* y *FcγRIIC*, pero con dominios citoplasmáticos que contienen un dominio ITIM, cuya fosforilación atenúa la activación y señales de supervivencia en células B.^{13 15}

- ***FcγRIII (CD16)***. Es un receptor de baja afinidad, de 50-70 kDa que interactúa principalmente con *IgG* multivalente, contiene dos miembros cada uno de los cuales es codificado por genes diferentes pero altamente homólogos (*FcγRIIIA* y *FcγRIIIB*). Estos receptores son expresados en tipos celulares específicos, el *FcγRIIIA* es más abundante en macrófagos, en las células de Kupffer en el hígado y en los macrófagos esplénicos, también se ha descrito en una subpoblación de monocitos y en células mesangiales; su ocupación por moléculas de *IgG* promueve la activación de las células NK y la síntesis y secreción de citocinas.^{5 12 13} El *FcγRIIIB* es el receptor *Fcγ* más ampliamente expresado en neutrófilos y por lo tanto en todo el sistema inmunológico; este

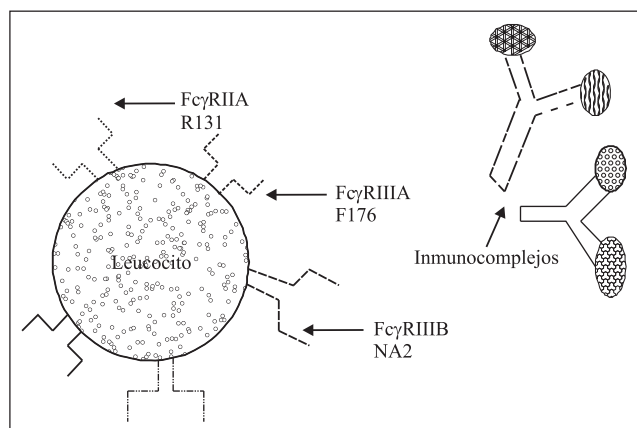


Figura 3. Leucocito expresando los alelos que confieren susceptibilidad a LES en los receptores de baja afinidad: *FcγRIIA*, *RIIIA* y *RIIIB*.

Cuadro 1. Principales estudios de asociación con LES y los alelos polimórficos de los receptores Fcγ.

Autor, año, país, gen estudiado	Diseño	No. de pacientes	No. de controles	Resultados principales	Comentarios
Hatta Y, <i>et al.</i> 1999, Japón, ²⁹ FcγRIIIB	Casos y controles	81	217 sanos, 115 con artritis reumatoide	El genotipo NA2/NA2 se asoció con la presencia de lupus p < 0.007, OR: 2.52 (IC95%: 1.33-4.79)	No asociación para los alelos FcγRIIIA-F176 y FcγRIIIA-H131
Karassaa, <i>et al.</i> 2002, Grecia, ²³ FcγRIIA	Meta-análisis	3,114	2,508	Asociación con susceptibilidad para LES, pero no para nefritis. (OR: 1.3, para el alelo R131)	Pacientes descendientes de europeos, asiáticos y africanos
Manger K, <i>et al.</i> 2002, Alemania, ²⁷ FcγRIIIB	Casos y controles	140	187	No asociación para el genotipo NA2/NA2 y la presencia de LES	
Kyogoku, <i>et al.</i> 2002, Japón, ¹¹ FcγRIIB	Casos y controles	93	303	Asociación del genotipo 232 T/T con LES (OR: 2.35 95% IC95%: 1.4-4.0)	
Karassaa, <i>et al.</i> 2003, Grecia, ²⁶ FcγRIIIA	Meta-análisis	1,154 pacientes con nefritis 1,261 pacientes sin nefritis	1,455	Asociación a nefritis lúpica para el alelo FcγRIIIA-F176 OR: 1.20 (IC95% : 1.06-1.36, p = 0.03), siendo mayor para el genotipo F176/F176 OR: 1.47 (IC95%: 1.11-1.93)	En población asiática, africana y europea, no asociación con LES
Siriboonrit U, <i>et al.</i> 2003, Tailandia, ³⁰ FcγRIIB y FcγRIIIB	Casos y controles	87	187	Asociación entre el genotipo FcγRIIB 232-T/T y FcγRIIIB-NA2/NA2 con la presencia de LES con OR: 2.52	No asociación para los alelos FcγRIIIA-F176 y FcγRIIIA-H13
Chen Y, <i>et al.</i> 2004, Taiwán, ²⁸ FcγRIIIB	Casos y controles	302	311	El genotipo FcγRIIIB NA1/NA1 confirió protección contra lupus neuropsiquiátrico p = 0.028 pero susceptibilidad para Rash discoide p < 0.005	
Magnusson, <i>et al.</i> 2004, México-Suecia, ²⁴ FcγRIIA y FcγRIIIA	Casos y controles	87 familias de múltiples casos de varias poblaciones 86 familias de un solo caso de origen mexicano, 56 familias de un solo caso de origen sueco; 226 casos esporádicos suecos	227	Asociación para las familias de un solo caso y el alelo polimórfico FcγRIIA-131R (OR: 1.5) y para el alelo polimórfico FcγRIIIA-F176 (OR: 1.8). También se encontró asociación para los casos esporádicos suecos con el alelo polimórfico FcγRIIIA F176 (p = 0.03)	No encontraron asociación entre las familias de múltiples casos y cualquiera de los alelos polimórficos
Su, <i>et al.</i> Estados Unidos, 2004, ²⁵ FcγRIIB	Casos y controles	600	120	Asociación del haplotipo 2B.4 con LES, (OR: 1.65 IC95% = 1.16-2.36)	

receptor en lugar de tener una proteína transmembrana como el FcγRIIIA se encuentra anclado a la membrana por un grupo de fosfatidilinositol y participa en la fagocitosis y en la activación de los neutrófilos.^{5 13}

FcγR EN LES

En LES se han descrito diferencias en la afinidad del FcγR para unirse a la fracción cristalizante de IgG en fagocitos mononucleares; esta diferencia en

la afinidad de FcγR puede afectar las señales intracelulares que producen.^{1 12}

De los genes de la familia FcγR que presentan polimorfismos bien caracterizados y estudiados en una amplia gama de enfermedades son: FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIA y FcγRIIB (Figura 3).

Las asociaciones demostradas de estos alelos polimórficos y LES han variado dependiendo del grupo étnico investigado (Cuadro 1) motivo por el cual decidimos hacer una revisión de los principales estudios en los que se ha buscado una asociación de LES y los alelos polimórficos de los receptores Fcγ.

FcγRIIA

- **Alelos polimórficos del FcγRIIA.** Tiene dos alelos que se expresan de forma codominante, H131 y R131, los cuales varían en un aminoácido en la posición 131 en el dominio extracelular (histidina o arginina, respectivamente) y éstos difieren substancialmente en su habilidad para unir IgG2 humana.¹⁶⁻¹⁹

El alelo H131 es el alelo de alta afinidad y el R131 el de baja afinidad, mientras que los heterocigotos tienen una afinidad intermedia. Debido a que la IgG2 es un pobre activador de la vía clásica del complemento, el FcγRIIA tiene una función esencial en el manejo de los inmunocomplejos con IgG2.¹⁹ La distribución del genotipo del FcγRIIA en caucásicos y afroamericanos es aproximadamente 25% para homocigotos H131, 50% heterocigotos y 25% homocigotos R131, entre los asiáticos la frecuencia para el alelo R131 es mucho menor y menos de 10% de la población es heterocigota para este alelo.¹³

El FcγRIIA tiene una importancia clínica substancial para la defensa del huésped contra infecciones por bacterias encapsuladas como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*; se ha demostrado que el alelo FcγRIIA-R131 es un factor de riesgo para la infección neumocócica invasiva en pacientes con LES y es un determinante importante en la predisposición para LES y síndrome antifosfolípido.^{12 20-22}

- **Estudios realizados en LES.** En un meta-análisis con 3,114 pacientes y 2,508 controles del polimorfismo FcγRIIA-R/H131, no encontraron asociación del alelo polimórfico con nefritis lúpica, sin embargo, se encontró asociación significativa entre el genotipo homocigoto RR y el riesgo de desarrollar LES al compararse con los otros dos genotipos RH y HH (OR: 1.30, IC95%:

1.10-1.52), sugiriendo la presencia de un efecto de dosis, observándose un efecto máximo cuando los homocigotos RR fueron comparados con los HH (OR: 1.55, IC95%: 1.21-1.98), los datos fueron consistentes en pacientes descendientes de europeos, asiáticos y africanos.²³

En otro estudio de 87 familias con múltiples casos de varias poblaciones; 86 familias con un solo caso de origen mexicano; 56 familias de un solo caso de origen sueco; 216 casos esporádicos suecos y 229 controles suecos, no se encontró asociación para las familias con múltiples casos y la presencia de cualquiera de los alelos polimórficos de la familia FcγR, sin embargo, se encontró asociación en familias con un solo caso y el alelo polimórfico FcγRIIA-R131 (P = 0.01 OR: 1.5) y FcγRIIA-F176 (p = 0.005 OR: 1.8); asimismo, al construir haplotipos con tres o cuatro polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) de los genes FcγR encontraron que sólo el haplotipo que contenía estos dos alelos (FcγRIIA R131 y FcγRIIA F176) mostró un aumento en la frecuencia de transmisión en los pacientes de familias mexicanas con un solo afectado, también se encontró asociación entre los casos esporádicos (todos de origen sueco) y la presencia del alelo FcγRIIA F176 y los genotipos: FcγRIIA-R131-R y FcγRIIA-F176/F (p = 0.03 y p = 0.01, respectivamente).²⁴

Fcγ RIIB

El gen *FcγRIIB* es el único de la familia FcγR que es inhibidor y se ha sugerido que el polimorfismo *FcγRIIB*-232I<T, en el cual se cambia el aminoácido Isolucina por Treonina en la posición 232 de la proteína, altera su función inhibitoria.⁹

- **Isoformas del FcγRIIB.** El empalme alternativo genera dos isoformas, FcγRIIB1 y FcγRIIB2, las cuales difieren en sus regiones intracitoplasmáticas. El FcγRIIB1 contiene una inserción de 19 aminoácidos que altera significativamente su función y se expresa preferentemente en linfocitos B, mientras que el FcγRIIB2 se expresa principalmente en células mieloides; ambas isoformas al congregarse con receptores con dominios ITAM funcionan como reguladores negativos de la activación. Adicionalmente el FcγRIIB2 participa en la endocitosis de ligandos multivalentes y en las células presentadoras de antígeno, mientras que la región intracitoplasmática del FcγRIIB1 inhibe la internalización.^{13 19}

- **Estudios realizados en LES.** El receptor FcγRIIB tiene una función importante en la homeostasis inmune, disminuyendo la señalización del receptor de la célula B y regulando su supervivencia y proliferación. Estudios del polimorfismo FcγRIIB-I/T 232 han encontrado asociación con LES en poblaciones asiáticas pero no en afroamericanas y caucásicas de Estados Unidos y Suecas.^{2,9} Recientemente Su, *et al.* encontraron que un nuevo haplotipo en el promotor del gen llamado 2B.4 (-136C-120A) se encontraba asociado a LES (p = 0.0054 OR: 1.65 IC95% = 1.16-2.36), demostrando que la presencia de "C" y "A" en las bases -136 y -120 respectivamente, tenía más capacidad de unión a los factores de transcripción GATA4 e YY1; asimismo, encontraron que los individuos con este haplotipo expresan más receptor en los linfocitos B y monocitos que los homocigotos para el haplotipo silvestre o común (-136G-120T).²⁵

FcγRIIIA

El polimorfismo FcγRIIIA-F176/V, el cual produce una sustitución de aminoácidos en la posición 176, altera la afinidad del receptor por las subclases IgG1, IgG3 e IgG4, las cuales son más ávidamente unidas por el FcγRIIIA-V176. El alelo polimórfico FcγRIIIA-F176 se ha asociado con LES en caucásicos y otros grupos.

- **Estudios realizados en LES.** En un meta-análisis realizado con 11 estudios independientes, con 2,415 pacientes y 1,455 controles, no se encontró asociación entre el alelo polimórfico FcγRIIIA/F176 y la susceptibilidad a LES, pero se demostró una influencia para el desarrollo de nefritis lúpica, con un aumento en el riesgo de 20%, en poblaciones asiáticas, africanas y europeas (OR: 1.47 para los homocigotos F176/F176 contra los homocigotos V176/V176, IC95%: 1.11-1.93, p = 0.006).^{5,13,26}

FcγRIIIB

Este receptor es expresado exclusivamente en neutrófilos.¹² El polimorfismo NA del FcγRIIIB, el cual es causado por una sustitución de cuatro aminoácidos en el dominio extracelular, se ha visto involucrado en neutropenias autoinmunes y aloinmunes y parece modificar la fagocitosis de los neutrófilos, siendo el NA1 el más eficiente que el NA2 para unir complejos inmunes que contengan IgG1 e IgG3.^{11,27} La frecuen-

cia del alelo NA2 es de aproximadamente 65% en sujetos de Europa y descendientes de africanos.¹²

- **Estudios realizados en LES.** En un estudio con 302 pacientes de Taiwán se encontró que el genotipo NA1/NA1 protegía contra LES neuropsiquiátrico (p = 0.028), pero confería susceptibilidad para rash discoide (p < 0.005).²⁸ En otro estudio en Japón se encontró una asociación significativa entre el genotipo FcγRIIIB-NA2/NA2 y la susceptibilidad a padecer LES (p = 0.008, OR: 2.52 IC95%: 1.33-4.79). Los individuos con el genotipo NA2/NA2 fueron más propensos de padecer nefritis lúpica (p = 0.007); sin embargo, este gen se encontró en desequilibrio de ligamiento con el gen FcγRIIIA.²⁹ En pacientes tailandeses también se encontró asociación entre el genotipo NA2/NA2 y la presencia de LES.³⁰ Finalmente en un estudio con 140 pacientes de población alemana no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el genotipo NA2/NA2 y la presencia de LES.¹⁴

CONCLUSIONES

Los receptores Fcγ son los receptores fagocíticos mejor estudiados y representan un vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa; éstos representan la segunda línea en importancia después de los receptores del complemento, en la depuración de complejos inmunes. Como en la mayoría de los estudios de asociación los resultados varían dependiendo de la población, las variables y el número de pacientes y controles analizados.

Al revisar los principales polimorfismos buscados de la familia de los receptores Fcγ, los resultados demuestran que las prevalencias de cada alelo son distintas dependiendo de la población donde se realizaron; en cuanto a los genes analizados, los receptores: FcγRIIA y FcγRIIIA han sido los más estudiados en pacientes con LES, así como otras enfermedades autoinmunes, encontrando asociación para el alelo FcγRIIA R-131 y la susceptibilidad a padecer LES más no nefritis lúpica y entre el alelo FcγRIIIAF-176 y un aumento del riesgo de 20% para desarrollar nefritis lúpica sin encontrar asociación con la susceptibilidad con LES. Los resultados para los polimorfismos de los genes FcγRIIB y RIIIB son inconsistentes ya que no se han realizado suficientes investigaciones como para llegar a conclusiones contundentes, especialmente para el gen FcγRIIIB, por lo que se requerirá más información tanto para conocer su

papel en la fisiopatología y su asociación con la enfermedad.

Es importante considerar que una explicación alterna a las asociaciones encontradas entre los distintos alelos y LES es la presencia de desequilibrio de ligamiento entre estos genes y otros candidatos.

El estudio de marcadores genéticos como factores de riesgo para el desarrollo de LES o alguna de sus complicaciones es importante ya que con el avance de la investigación médica este conocimiento puede llevar a crear nuevos medicamentos que actúen sobre el producto de estos alelos y puedan funcionar como tratamiento de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Dijstelbloem HM, Bijl M, Fijnheer R, Scheepers RHM, Oost WW, Jansen MD, et al. Fcγ receptor polymorphisms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2793-800.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-90.
- Bañuelos-Ramírez D, Cedillo-Ramírez ML, Yáñez-Santos J. Posibilidades etiológicas para el desarrollo de enfermedades reumáticas por mecanismos ambientales. *Reumatol Clin* 2007; 3: 226-9.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. Thomson & Thomson. Genética en medicina. Barcelona: Masson; 2005.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2001.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 34-47.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors: old friends and new family members. *Immunity* 2006; 24: 19-28.
- Joshi T, Butchar JP, Tridandapani S. Fcγ receptor signaling in phagocytes. *Int J Hematol* 2006; 84: 210-16.
- Booth JW. Phosphoinositides in Fcγ receptor signaling. *Front Biosci* 2006; 11: 1264-74.
- Swanson JA, Hoppe AD. The coordination of signaling during Fc receptor-mediated phagocytosis. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1093-103. Epub 2004.
- Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A. Fcγ Receptor gene polymorphisms in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1242-54.
- Karassaa FB, Trikalinos T, Ioannidis JP. The role of FcγRIIA y IIIA polymorphisms in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 286-91.
- Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc-receptors as regulators of immunity. *Adv Immunol* 2007; 96: 179-204.
- Gergely P Jr, Isaák A, Szekeres Z, Prechl J, Erdei A, Nagy ZB, et al. Altered expression of Fcγ and complement receptors on B cells in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 183-92.
- Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al. The Fcγ Receptor IIIA-158F Allele Is a Major Risk Factor for the Development of Lupus Nephritis Among Caucasians but Not Non-caucasians. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 618-25.
- Zuñiga R, Sonia NG, Peterson MGE, Reveille JD, Baethge BA, Alarcón GS. Low-Binding Alleles of Fcγ Receptor Types IIA and IIIA Are Inherited Independently and Are Associated With Systemic Lupus Erythematosus in Hispanic Patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 361-7.
- Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 513-21.
- Krishnan S, Chowdhury B, Tsokos GC. Autoimmunity in systemic lupus erythematosus Integrating genes and biology. *Semin Immunol* 2006; 18: 230-43.
- Sanders LA, van de Winkel JG, Rijkers GT, et al. Fcγ receptor IIA (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1994; 170: 854-61.
- Bredius RG, Derks BH, Fijen CA, et al. Fcγ receptor IIA (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J Infect Dis* 1994; 170: 848-53.
- Platonov AE, Shipulin GA, Vershinia IV, Dankert J, van de Winkel JG, Kuiper EJ. Association of human FcγRIIA (CD32) polymorphisms with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 746-50.
- Karassa FB, Trikalinos T, Ioannidis JP. Role of Fcγ Receptor IIA Polymorphism in Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 43: 1563-71. Meta-analysis.
- Magnusson V, Johanneson B, Lima G, Odeberg J, Alarcon-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, et al. Both risk alleles for FcγRIIA and FcγRIIA are susceptibility factors for SLE: a unifying hypothesis. *Genes Immun* 2004; 5: 130-7.
- Su K, Wu J, Edberg JC, Li X, Ferguson P, Cooper GS, et al. Promoter Haplotype of the Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibitory Motif-Bearing FcγRIIB Alters Receptor Expression and Associates with Autoimmunity. I. Regulatory FCGR2B Polymorphisms and Their Association with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 2004; 172: 7186-91.
- Karassa FB, Trikalinos TA. FcγRIIA-SLE meta-analysis investigators, Ioannidis JPA. The FcγRIIA-F158 allele is a risk factor for the development of lupus nephritis: a meta-analysis. *Kidney Int* 2003; 63: 1475-82.
- Manger K, Repp R, Jansen M, Geisselbrecht M, Wassmuth R, Westerdaal NAC. Fcγ Receptor IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms in German patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 786-92.
- Chen JY, Wang CM, Tsao KC, Chow YH, Wu JM, Li CL, et al. Fcγ receptor IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 877-80.
- Hatta Y, Tsuchiya N, Ohashi J, Matsushita M, Fujiwara K, Hagiwara K, et al. Association of Fcγ gamma receptor IIIB, but not of Fcγ gamma receptor IIA and IIIA polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 1999; 1: 53-60.
- Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, et al. Association of Fcγ receptor IIB and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 2003; 61: 374-83.

Reimpresos:

Dra. Aniel Jessica Leticia Brambila-Tapia
División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), IMSS.
Sierra Mojada 800,
Col. Independencia
44330, Guadalajara, Jal.
Tel.: 01 3336-18-94-10
Fax: 01 3336-18-17-56
Correo electrónico: anieljessica@hotmail.com

Recibido el 24 de julio de 2008
Aceptado el 26 de enero de 2009