

Mecanismos epigenéticos asociados a la patogenia de la enfermedad de lupus eritematoso sistémico: una revisión de tema

Ángela L. Giraldo-Sernas¹ , Nicolás Laverde-Sudupe² ,
Gabriela Jaramillo-Arias³ , Fabián Tobar-Tosse³ 

¹Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

²Médico, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

³Biólogo, Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

PALABRAS CLAVE

Acetilación;
Epigenómica;
Lupus Eritematoso Sistémico;
Metilación;
MicroRNAs

Recibido: febrero 5 de 2023

Aceptado: septiembre 9 de 2024

Correspondencia:

Angela L. Giraldo-Serna;
angelagiraldo03@javerianacali.edu.co

Cómo citar: Giraldo-Serna AL, Laverde-Sudupe N, Jaramillo-Arias G, Tobar-Tosse F. Mecanismos epigenéticos asociados a la patogenia de la enfermedad de Lupus eritematoso sistémico: una revisión de tema. *Iatreia* [Internet]. 2025 Oct-Dic;38(4):655-670. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.330>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune prevalente en la población, caracterizada por una respuesta inmune desregulada contra múltiples autoantígenos. La etiología del LES es compleja y multifactorial, y la epigenética ha surgido como un factor relevante asociado al inicio de las manifestaciones.

Objetivo: analizar y describir los mecanismos epigenéticos asociados con la fisiopatología del LES.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura buscando asociación de los mecanismos epigenéticos con la fisiopatología del LES, con énfasis en la identificación de marcadores clave.

Resultados: la regulación a la baja de la metilación del ADN permite la expresión de genes que aumentan la susceptibilidad a la presentación de autoantígenos y generación de autoanticuerpos. Así mismo, la modificación de las histonas H3K4me1 y H3Kme2, permite la descondensación de la cromatina, aumenta la transcripción de genes que promueven el crecimiento y proliferación celular como *CDKN2A*, *PTPN22*, *LRP1B* y condensa la cromatina de genes reguladores como el *RUNX3*. Por último, los miR-146a, miR21 y miR148a se asocian con cascadas de inflamación anómalas, alteraciones de la vía de los interferones y metilación del ADN.

Conclusión: los mecanismos epigenéticos son determinantes en el inicio de las enfermedades autoinmunes, y reflejan la susceptibilidad ambiental que se observa en estas.

Epigenetic Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus Disease: A Topic Review

Ángela L. Giraldo-Serna¹ , Nicolás Laverde-Sudupe² ,
Gabriela Jaramillo-Arias³ , Fabián Tobar-Tosse³ 

¹Medical Doctor, Faculty of Health Sciences, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

²Medical Doctor, Faculty of Health Sciences, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

³Biologist, School of Health Sciences - Department of Basic Health Sciences, Pontificia Universidad Javeriana Cali, Cali, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS

Acetylation;
Epigenomic;
Methylation;
MicroRNA;
Systemic Lupus Erythematosus

Received: February 5, 2023

Accepted: September 9, 2024

Correspondence:

Ángela L. Giraldo-Serna;
angelagiraldo03@javerianacali.edu.co

How to cite: Giraldo-Serna AL, Laverde-Sudupe N, Jaramillo-Arias G, Tobar-Tosse F. Epigenetic Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus Disease: A Topic Review. *Iatreia* [Internet]. 2025 Oct-Dec;38(4):655-670. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.330>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a prevalent autoimmune disease characterized by a dysregulated immune response against multiple autoantigens. While the etiology of SLE is complex and multifactorial, epigenetics has emerged as a relevant explanation for its underlying mechanisms.

Objective: To analyze and describe the epigenetic mechanisms associated with the pathophysiology of SLE.

Methods: A literature review was conducted to identify associations between epigenetic mechanisms and the pathophysiology of SLE, focusing on the recognition of key markers.

Results: Downregulation of DNA methylation allows for the expression of genes that increase susceptibility to autoantigen presentation and autoantibody generation. Additionally, modifications of histones H3K4me1 and H3Kme2 facilitate chromatin decondensation, increasing the transcription of genes that promote cell growth and proliferation, such as CDKN2A, PTPN22, and LRP1B, while condensing chromatin of regulatory genes like RUNX3. Furthermore, miRNAs such as miR-146a, miR21, and miR148a have been associated with abnormal inflammatory cascades, alterations in the interferon pathway, and DNA methylation.

Conclusions: Epigenetic mechanisms appear to be pivotal in the initiation of autoimmune pathologies and the environmental susceptibility of these patients.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar prácticamente cualquier órgano del cuerpo. Las anomalías inmunológicas, especialmente la producción de varios anticuerpos antinucleares (ANA) y las células inmunitarias desreguladas, como las dendríticas, los macrófagos, los linfocitos B y T, son una característica prominente de la enfermedad (1).

Los pacientes con LES presentan características clínicas variables que van desde una afectación leve de las articulaciones y la piel, hasta el compromiso renal, hematológico o del sistema nervioso central, con complicaciones potencialmente mortales. Por lo tanto, se reconoce que, ante la heterogeneidad clínica del LES, la falta de características o pruebas patognomónicas plantean un desafío diagnóstico (2).

Colombia es un país con alta prevalencia de LES, representada en 91,9 casos por 100.000 habitantes, una relación de 7,9 mujeres por cada hombre, y presencia en regiones industrializadas como Bogotá con 13.747 pacientes, seguido de Antioquia con 9893 pacientes y el Valle del Cauca con 6020 (3-4).

La etiología sigue siendo desconocida y es claramente multifactorial; esto sugiere que el LES puede ser, de hecho, más de una enfermedad, con muchos síntomas clínicos y diferentes anomalías fisiopatológicas. A la fecha se han reconocido al menos 100 *loci* de susceptibilidad que aumentan el riesgo de LES multifactorial poligénico, y 30 genes que cuando mutan causan la forma monogénica de LES, con un fenotipo similar (5). Existe un conjunto de genes relacionados con LES y enfermedad tipo LES, entre los que se destacan *SAMHD1*, *ISG15*, *USP18* y *TREX1*, que tienen una alta coexpresión y median enfermedad monogénica en la que se presentan alteraciones vinculadas a las vías de respuesta a los interferones tipo I, y se asocian con enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. De hecho, *USP18* e *ISG15* están siendo investigados como potenciales dianas terapéuticas para el LES, entre otras enfermedades.

Sin embargo, no está claro cómo los defectos "monogénicos" conducen a este tipo específico de enfermedad puesto que algunos de ellos, como las deficiencias del complemento, se han encontrado en personas sin LES. De otro lado, en los últimos 50 años solo un fármaco para el LES ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos (un anticuerpo anti-BAFF) y los tratamientos actuales se basan esencialmente en el uso de glucocorticoides y medicamentos inmunosupresores, que tienen efectos secundarios significativos como los trastornos gastrointestinales, hemorragias y osteoporosis, entre otros. El bajo desarrollo de fármacos y en los avances para el diagnóstico del LES se debe, en parte, al conocimiento limitado de la etiopatogenia (6).

La epigenética, un área importante de exploración en el LES, es la encargada de dilucidar todos los fenómenos que, sin alterar la secuencia del ADN, sí modifican la expresión de los genes dentro de las células (7). Se ha reconocido que esta parte de la herencia es diferente dentro de los gemelos monocigóticos, que nacen con un genoma casi idéntico, pero al exponerse al medio ambiente tienen cambios en sus marcadores epigenéticos asociados al ADN. Dentro de los tres mecanismos de la epigenética están la metilación del ADN, la modificación de las histonas y los RNA no codificantes conocidos como microRNA; ellos son responsables del inicio y el mantenimiento del silenciamiento y regulación epigenética de los perfiles de expresión en cada persona (7).

Considerando el impacto de la epigenética sobre las manifestaciones fenotípicas de las enfermedades, el objetivo de este artículo es analizar y describir los mecanismos epigenéticos asociados con la fisiopatología del LES, para enriquecer los fundamentos de la etiología de esta enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó una evaluación de artículos originales y de revisión publicados en revistas indexadas en la base de datos Pubmed y otras relacionadas, dentro de la herramienta de consulta bibliográfica "Semantic Scholar" (www.semanticscholar.org), considerando como términos de búsqueda las palabras: "Systemic lupus erythematosus", "Epigenetics", "methylation", "microRNA". Como se muestra en la Figura 1, se consideraron registros posteriores al año 2017, con términos MeSH asociados a las palabras de búsqueda; además, como criterios de exclusión se consideraron las publicaciones en un idioma distinto del inglés, los artículos de revisión, los informes de casos, los estudios basados en muestras no clínicas, las investigaciones en animales de laboratorio y los trabajos sobre otras enfermedades autoinmunes. La elegibilidad de los artículos se determinó por síntesis cualitativa después de revisar y evaluar los títulos, los resúmenes y el texto completo. Literatura complementaria fue buscada para fundamentar conceptos importantes o de contexto molecular.

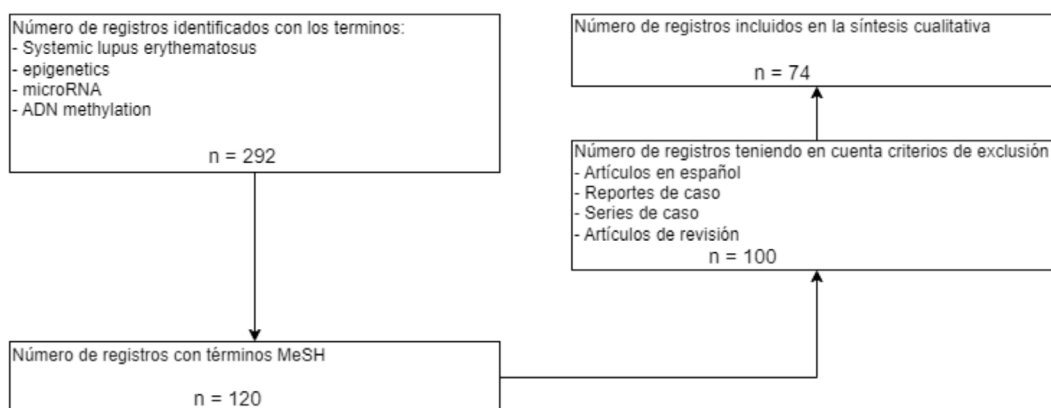


Figura 1. Flujograma de búsqueda

En la figura se muestran los criterios de búsqueda, inclusión y exclusión de los registros encontrados, así como el resultado de la búsqueda (n)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evidenció que la desregulación epigenética en el LES ocurre por los tres mecanismos definidos, la metilación del ADN, la modificación de las histonas y los microRNA, esquematizados en la Figura 2.

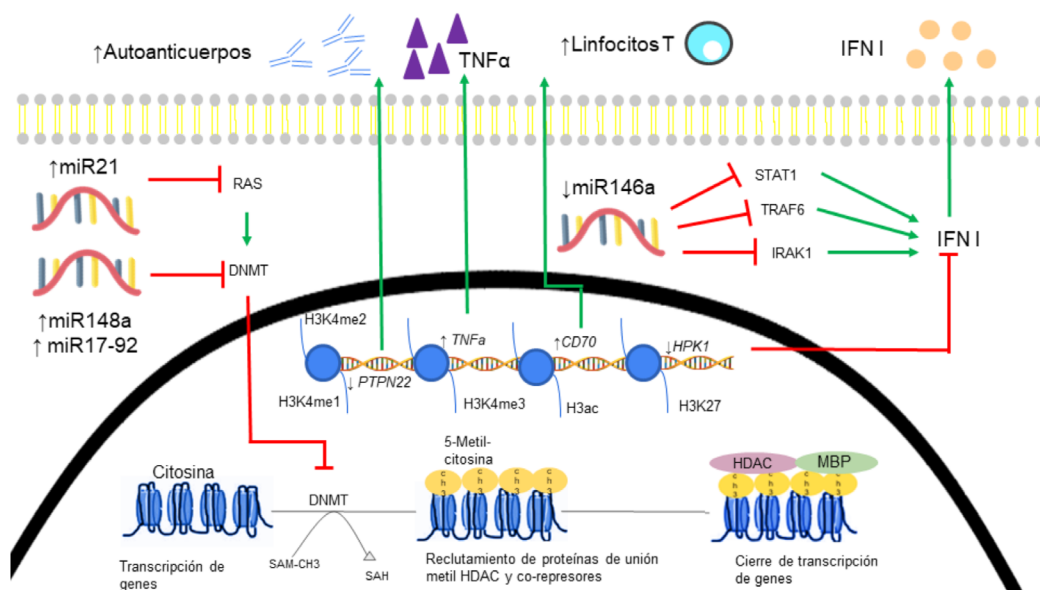


Figura 2. Síntesis de los mecanismos epigenéticos relacionados con el LES

DNMT1: ADN metiltransferasa 1; HDAC: histona desacetilasa; IRAK1: quinasa 1 asociada al receptor de interleucina-1; IFNγ: interferón gamma; MBP: proteínas de unión a metil; PTPN22: no receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo 22; SAM: S-adenosilmetionina; STAT1: transductor de señal y activador de transcripción 1; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; TRAF6: factor 6 asociado al receptor de TNF

Fuente: creación propia

Pacientes con LES tienen una expresión reducida de ADN metiltransferasas

La importancia de la metilación del ADN en el LES se ha apreciado desde hace más de 20 años (8), y ciertos patrones epigenéticos son característicos en las células del sistema inmune, como los linfocitos T CD4+ o CD8+, en los que se ha encontrado una disminución de la metilación en genes tan importantes como los de la vía del interferón (8) o los genes tipo inmunoglobulina (KIR) de las células NK (9). Los linfocitos T de pacientes con LES tienen una expresión reducida de ADN metiltransferasas (DNMTs), lo que permite que los inhibidores de la metilación del ADN, como la 5-azacitidina, puedan inducir autorreactividad en las células T humanas y síntomas de LES en ratones (8). Además, el lupus inducido por fármacos se asocia con una reducción de la metilación del ADN y una expresión anómala de las DNMTs (10-11).

Este cambio epigenético es mantenido por múltiples DNMTs que tienen la capacidad de reducir el acceso a regiones reguladoras, donde se pueden unir factores de transcripción, activadores de transcripción y ARN polimerasas para aumentar la velocidad de la transcripción (12,13). Esta metilación ocurre en las regiones del ADN conocidas como islas CpG, las cuales abarcan aproximadamente el 20 % de todo el genoma humano (14). La disrupción del balance puede llevar a alteraciones en la salud de los pacientes, dependiendo del lugar y el momento en que se realiza (15).

Se ha encontrado una disminución en la metilación en los linfocitos T CD4+, promoviendo la autorreactividad en los pacientes con LES (16). También hay un aumento de la actividad de las células dendríticas, que incrementa la presentación de autoantígenos, llevando a una inmunidad humoral aberrante. Además, se han observado cambios en los perfiles de los linfocitos T ayudadores 1 y 2 (Th1/Th2), con una expansión de la memoria celular, un aumento de la función y un cúmulo de linfocitos T con receptores cosestimuladores CD28 (17).

La metilación global del ADN se reduce en los linfocitos T y B de pacientes con LES y se correlaciona con la actividad de la enfermedad, medida por medio de la escala Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2K), la cual puntúa aspectos clínicos y paraclínicos de la enfermedad de forma objetiva. Los valores de esta escala tienen una relación directamente proporcional con la hipometilación, como se evidenció en sitios importantes con islas CpG (CpG17 y CpG22) en la región promotora del gen *CD40L* de los linfocitos T en mujeres con LES, con una disminución de 3,3 puntos de SLEDAI 2K por cada disminución del 10 % en la metilación de CpG17 (18-19).

Se han propuesto otras formas de medición del compromiso de los pacientes con LES por fuera de las escalas clínicas; una es la evaluación del nivel de metilación del gen *CDKN2A*, que está disminuido en pacientes con artritis reumatoide y con LES (20-21), además de otras enfermedades autoinmunes, lo que desregula su capacidad normal para controlar la senescencia celular y la secreción de citoquinas inflamatorias, aumentando la susceptibilidad a formas graves de las enfermedades (20).

La expresión de diversos genes de citoquinas está regulada por modificaciones epigenéticas, entre las que destaca la remodelación de la cromatina mediada por la hipometilación de histonas. Este proceso ha sido identificado como un factor epigenético del LES (22), lo que da como resultado una mayor expresión de citoquinas en los linfocitos T CD4+. Algunas de estas citocinas contribuyen al daño tisular o a la producción de autoanticuerpos, incluidas la interleucina 4 (IL-4), IL-6, IL-10 e IL-13. El aumento de la expresión de agentes proinflamatorios, como la IL-6, está implicado en una amplia activación inmunitaria que conduce a la diferenciación de neutrófilos, la activación de linfocitos T y B, y la inducción de la producción de inmunoglobulinas en el LES (23). La IL-10 es una citocina pleiotrópica con un rol predominantemente inmunosupresor, crucial para la homeostasis del sistema inmune. Su función canónica antiinflamatoria fue establecida en estudios seminales que demostraron su capacidad para inhibir potentemente la proliferación de linfocitos T específicos de antígeno. Este efecto se ejerce, en gran medida, a través de la supresión de la capacidad de los monocitos para presentar antígenos, un mecanismo que implica la disminución de la expresión de moléculas del MHC de clase II en su superficie. Sin embargo, la función de la IL-10 es altamente dependiente del contexto; evidencia acumulada ha demostrado que, en ciertos entornos celulares y tisulares, puede ejercer efectos pro-estimuladores, como la promoción de la activación y proliferación de linfocitos B y células NK (24). Esta dualidad funcional posiciona a la IL-10 como un regulador inmunitario clave, capaz de "amortiguar" las respuestas inmunes para prevenir el daño o, alternativamente, potenciar ciertos brazos de la inmunidad.

Además, tiene la capacidad de inhibir la regulación positiva del MHC II y de las moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígenos, reduciendo así la producción de citocinas inflamatorias (24). La eliminación específica del receptor de IL-10 en las células dendríticas limita la producción de quimiocinas en los tejidos, y previene la activación indebida de las células T y su posterior proliferación, que podría resultar en funciones efectoras inflamatorias. La IL-10 derivada de células plasmáticas afecta localmente a los neutrófilos y células mieloides adyacentes. La producción de IL-10 por los linfocitos B y T tiene importantes funciones inmunosupresoras, participando en la inducción de la diferenciación y activación de los linfocitos B, en el cambio de clase de inmunoglobulina y en el aumento de la producción de IgG (24-25). Otra citoquina que se detectó con alta expresión en tejidos de pacientes con LES fue la IL-17A, que cumple un papel proinflamatorio, provocando tanto inflamación como producción de anticuerpos (25).

El análisis multidimensional de escalado (MDS) basado en los niveles de metilación de Citocinas Diferencialmente Metiladas (DMC) significativos en 10 genes inducidos por IFN reveló que la mayoría de los pacientes con LES que eran negativos para los autoanticuerpos SSA/SSB se agruparon

junto con los individuos de control (26). Por ejemplo, en las regiones promotoras de los genes regulados por IFN *MX1* y *IFI44L*, se observa que los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) positivo para SSA/SSB tenían niveles de metilación similares a los de los pacientes con LES, mientras que los niveles en SSA/SSB pSS negativo fueron más similares a los grupos de control. Lo anterior tiene su fundamento en las vías que comparten tanto el LES como el SSp, como son la desgranulación neutrofílica, activación del sistema inmune innato, diferenciación queratinocítica y la producción de citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF α mediada por la vía MAP kinasa - subgrupo p38 (p38 MAPK) (25-26).

Modificación de histonas en LES persisten en el tiempo llevando a la cronicidad

La principal función de las histonas es la condensación del ADN y el empaquetamiento de este (27-28). Sin embargo, en los residuos de lisina de las colas de las histonas se producen diferentes modificaciones (29), las más estudiadas son la acetilación (activación) y la metilación (inhibición) que afectan la transcripción dependiendo de su estado mono-, di-, o trimetilado (30). Estos procesos están mediados por enzimas como las acetiltransferasas o metiltransferasas (HMT). Se ha observado que cualquier tipo de alteración en estas enzimas puede contribuir con el desarrollo de enfermedades de un amplio espectro como cáncer, enfermedades endocrinas, psicológicas y autoinmunes. (30-31)

La modificación de las histonas es un mecanismo de gran importancia en la epigenética de las enfermedades autoinmunes, ya que es un fenómeno dinámico y susceptible de cambios a lo largo de la vida de los pacientes. Con respecto al LES, se ha visto que las modificaciones en histonas de los linfocitos T son aberrantes, significando que difieren de la configuración de un sujeto normal (31-32). Específicamente, la acetilación de la histona H4 se ha encontrado aumentada en los pacientes con LES, lo cual se correlaciona con el aumento de expresión de genes blanco (33), como por ejemplo el factor de regulación del IFN 1 (*IRF 1*), el cual está relacionado directamente con el LES en la medida que aumenta la producción del IFN circulante en alrededor del 50 % de los pacientes (34). Además, estos cambios de histonas persisten en el tiempo, facilitando la expresión de los genes y llevando a la cronicidad típica del LES (35).

Células presentadoras de antígenos como los monocitos, tienen ciertas vías de expresión de genes que se encuentran reguladas por la presencia de interferón tipo I y el factor NF-kB (6). Se ha encontrado un aumento de marcas específicas en las histonas, tales como H3K4me1 y H3kme2 (36), cerca de las regiones promotoras de genes implicados en la patogenia del LES, como son *MIR663A*, *ITGAL*, *FLJ40292*, *IRF5*, entre otros (37).

Por otra parte, los niveles de H3K4me3 están alterados en genes candidatos como *PTPN22* y *LRP1B* en células mononucleares en sangre periférica, donde son poderosos inhibidores de la actividad de los linfocitos T y están conectados con la transducción de señales celulares y actividad del sistema inmune (38-39). También, la región promotora del gen *TNFSF7* codificante para el CD70 tiene marcadores de histonas activados como H3ac y H3K4me2, lo que lleva a que se exprese de forma aumentada en las células T de los pacientes con LES, y está involucrada en reactividad autoinmune induciendo actividad transcripcional e hiperactividad del sistema inmune (40).

Otra de las moléculas relacionadas a la patogenia del LES es la proteína 1 kinasa progenitora hematopoyética (HPK1), la cual inhibe la respuesta inmune mediada por células T de forma silvestre. Sin embargo, se ha encontrado que cerca al promotor del gen *MAP4K1*, la metilación tipo H3K27 reduce la expresión de este gen dentro de los linfocitos T CD4+ de los pacientes con LES. Lo anterior conlleva a una regulación a la baja del gen y proliferación acelerada de estas células, con aumento de la producción de IFN gamma e inmunoglobulinas (41-42). Los IFN (principalmente el alfa) se

han relacionado con el desarrollo de la enfermedad “*lupus-like*” con anticuerpos antinucleares en pacientes tratados por malignidades con este IFN (42-43). Esto sugiere que la liberación anómala de IFN puede estar relacionada con la pérdida de la tolerancia inmunológica e inducir una enfermedad autoinmune (44).

RNA de interferencia en LES y su rol importante en la regulación del sistema inmune

Los RNA no codificantes son un gran grupo que incluye los RNA de interferencia, al cual pertenecen los microRNA (miRNA). Estos tienen como función la regulación a la baja de la expresión de genes al cortar el RNA mensajero, inactivar su traducción y desadenilar para producir un resultado heredable (45). Estas moléculas interfieren en la supervivencia de las células inmunes, así como en su metabolismo, apoptosis, diferenciación y desarrollo. Sin embargo, su actividad más importante es la modulación de la respuesta inmune celular, que lleva a la perpetuación de la condición inflamatoria y a la producción de anticuerpos característicos de la enfermedad por alteración de la comunicación con los linfocitos B (46). También se puede ver la producción de células T anormales y una distribución alterada de los Th17 proinflamatorios y las células T reguladores antiinflamatorias, llevando a un desbalance inflamatorio y producción de citoquinas como la IL-2 o IL-10 (47). Por lo tanto, se ha propuesto que sus anormalidades se asocian cada vez más con enfermedades que comprometen la salud del ser humano, como las enfermedades cardíacas, desarrollo de cáncer y alteraciones de tipo inmunológico (46). Es por esto por lo que los microRNA se utilizan también en la clínica como biomarcadores y herramientas de diagnóstico; por ejemplo, el miRNA 17/92 en leucemia mieloide aguda y el miR-21 en enfermedades autoinmunes como el LES (47).

Los miRNA se han encontrado alterados en células mononucleares en sangre periférica y tejido renal de pacientes con LES, lo cual indica no solo mecanismos de regulación postraduccionales diferentes o alterados, sino una eventual regulación de miRNA circulantes sobre el tejido renal (48-49). Estas formas de RNA no codificantes han mostrado un rol importante en la regulación del sistema inmune en estudios *in vitro* e *in vivo*, siendo especialmente importancia los miR-155 y miR146a (50). Estos miRNA afectan vías de expresión de los genes estimulantes del interferón (ISGs) o vías de señalización de receptores tipo toll (TLR) (51). Pero, también pueden alterar de forma directa la metilación del ADN como se mencionó anteriormente, al disminuir los niveles de la enzima DNMT tipo 1 por medio de la sobreexpresión del miR-17-92 en ratones (52). Inclusive los niveles de los miRNA regulan la señalización de los linfocitos y se correlacionan con la elevación de la actividad del LES evaluable en escalas como el SLEDAI 2K (53). Esto último muestra lo prometedor que pueden llegar a ser los estudios con miRNA en pacientes con LES. A continuación, se presentan 3 de los miRNAs más reconocidos en la patogénesis del LES.

miR-146a

Este tipo de microRNA tiene una función de represión en la autoinmunidad, situándose en la inmunidad adaptativa (54-55). En LES, el miR146a se encuentra regulado a la baja en comparación con los controles sanos (56) perdiendo el control sobre los dos mRNA blanco, el receptor asociado al factor 6 del TNF (TRAF6) y el receptor de IL-1 asociado a kinasa 1 (IRAK1). Lo anterior se ha relacionado con el aumento de las vías del interferón tipo I, bien conocidas por su participación en la patogénesis del LES y la acción de genes epigenéticamente modulables como IRF5 (57). Inclusive, este miR y sus niveles bajos de expresión se correlacionan de forma inversa con la actividad clínica de la enfermedad determinada por el puntaje SLEDAI 2K renal (58); además, se demostró que la

expresión del miR146a es regulada a la baja por la cantidad de estrógenos en modelos *in vivo* de linfocitos esplénicos tratados con estrógenos, disminuyendo la inhibición sobre la respuesta del sistema inmune innato dentro de marcadores como los lipopolisacáridos, el interferon gamma inducible (IFN γ) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (59). A escala molecular, en pacientes con LES, el estrógeno tipo estradiol induce un aumento en la producción de anticuerpos anti-ADN e IgG por parte de las células mononucleares de sangre periférica. El estradiol también promueve la producción de inmunoglobulinas IgM e IgE en los esplenocitos. A corto plazo, este estrógeno aumenta la cantidad de células productoras de inmunoglobulinas, mientras que a largo plazo induce la formación de autoanticuerpos anti-ADNbc y el depósito de inmunoglobulinas en los riñones, un proceso dependiente del receptor TLR9 en las células B. La señalización de IFN- α mediada por el receptor de estrógeno (ER α) en las células B es crucial para el desarrollo de autoanticuerpos en LES. El estradiol potencia esta señalización mediante la regulación negativa de microARN (miARN), lo que a su vez aumenta la expresión de IKK ϵ . Cabe destacar que los niveles de IKK ϵ son más altos en las mujeres que en los hombres, lo que contribuye a su mayor susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes. Lo anterior podría sugerir parte de la explicación epigenética de la prevalencia dentro de la población femenina de esta enfermedad (59).

Por lo tanto, se ha investigado la posibilidad de utilizar el miR146a como un blanco terapéutico, por su capacidad de regular la respuesta inmune aberrante en los pacientes con LES, al inactivar de forma sustancial tres genes de la vía del IFN: proteína inducida por IFN con repeticiones tetra-tricopeptide 3 (*IFIT3*), resistencia myxovirus 1 (*MX1*) y 2'5'-oligoadenilato sintetasa 1 (*OAS1*) (56). Lo anterior, es mediado por la inducción la señalización por la vía TLR-7 que, en consecuencia, represa a activación de la vía INF I y disminuye la respuesta de expresión del gen STAT4 en las células mononucleares en sangre periférica, restringiendo la respuesta inflamatoria sistémica característica del LES (60).

miR-21 y miR148a

Estos microRNAs se han relacionado de forma muy directa con la presentación de LES, pues en las células T CD4 + de modelos murinos con LES se ha visto un aumento de sus niveles, de hasta cuatro veces más que en los controles (61). El miR-21 tiene su posible relación con el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad al promover la inhibición de las vías de metilación del ADN (62) por parte del factor RAS. Esta inactivación sobre el UTR 3' del transcrito, lleva a una hipometilación generalizada de la vía de señalización de la DNMT1.

Por su parte, el miR148a afecta directamente la traducción del mRNA de la DNMT1, al unirse específicamente a su región codificante (62). De forma global, esta hipometilación del ADN permite la expresión no regulada de diferentes genes como lo son el *CD11a*, *CD70* y *CD40L* (55). El miR-21 se ha encontrado relacionado con los pacientes con enfermedad renal del LES y se han correlacionado sus niveles con la severidad de la enfermedad (63-64).

La importancia de avanzar en la comprensión de la epigenética en LES

En las enfermedades autoinflamatorias, la inflamación ocurre en órganos o tejidos específicos sin la participación de autoanticuerpos, ya que estas condiciones se caracterizan por la activación anormal del sistema inmunitario innato en lugar de respuestas autoinmunitarias, o presencia de autoanticuerpos (65). Mientras, en las enfermedades autoinmunes coexisten los procesos de inflamación y la presencia de los anticuerpos. De esta forma existe un "espectro de la inflamación" (66) que permite moverse sobre las diferentes entidades que causan inflamación sistémica dependiendo

de factores genéticos y ambientales (67). Lo anterior se hace muy evidente en el caso de gemelos monocigóticos que tienen enfermedades autoinmunes/inflamatorias de forma discordante. Por ejemplo, en la esclerosis múltiple la discordancia es del 13 % (68), en la psoriasis es del 20 % (68) y en el LES es del 14,3 – 40 % (69-70). Estos datos llevan a la conclusión de que, si bien las variantes genéticas pueden desencadenar una enfermedad, no todo el desarrollo de esta está determinado exclusivamente por la genética, y que la expresión de la enfermedad, los fenotipos y los resultados son dependientes de otros factores incluida la epigenética.

Por tanto, la epigenética es crucial para comprender la patogénesis del LES. Partiendo de la hipometilación global del ADN y la expresión anormal de los genes relacionados a la metilación (tales como *DNMT1*, *MBD2* o *MeCP2*) (71), pasando por la modificación de histonas en las células T que aumentan la sobreexpresión de genes relacionados a la respuesta inflamatoria (H3K9, H3K4me3 o H3K4me2) (72), hasta los microRNA (miR-21 miR-148a o miR-146a) que permiten el ambiente inflamatorio propio dentro de las células para la activación anómala autoinmune (73).

CONCLUSIONES

El avance en el campo de la epigenética para comprender la fisiopatología del LES es prometedor no solo para poder entender molecularmente las alteraciones dentro de ciertas células que predisponen a la progresión en los pacientes, sino también para reconocer posibles marcadores epigenéticos para establecer la actividad de la enfermedad y ayudar al médico tratante a tomar decisiones de forma personalizada. Por último, pero no menos importante, este campo de las ciencias básicas es la base para el desarrollo de tratamientos enfocados hacia la medicina de precisión, que toma en cuenta las variables únicas de cada grupo poblacional. Esto se logra por medio de técnicas de análisis del RNA y citometría de flujo, donde los marcadores epigenéticos juegan un papel primordial como indicadores personales. Esto permite que los pacientes con LES se clasifiquen según marcas inmunes únicas, direccionando el tratamiento farmacológico adecuado para la población específica, creando mayor efectividad terapéutica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Este artículo se desarrolló en el marco del proyecto “Implementación y evaluación de un modelo predictivo de asociación genómica para Enfermedades Raras basado en configuraciones de repeticiones ADN y variantes estructurales” financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia MINCIENCIAS, Código: 125189786088, Contrato No. 756-2021, Convocatoria 897-2021.

AGRADECIMIENTOS

Al curso Escritura de Artículos Científicos Biomédicos de la Pontificia Universidad Javeriana Cali y al profesor Freddy Alonso Moreno.

REFERENCIAS

1. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* [Internet]. 2014;23(11):1156-1163. <https://doi.org/10.1177/0961203314540967>
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Lupus* [Internet]. 2019 Sep;28(10):1273-1278. <https://doi.org/10.1177/0961203319864168>
4. Rivera, M. *Epidemiología y características demográficas del lupus cutáneo en Colombia según datos del registro nacional de salud de Colombia 2015 – 2019* [Tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. 2022. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10554/63077>
5. Bentham J, Morris DL, Graham DSC, Pinder CL, Tombleson P, Behrens TW, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* [Internet]. 2015;47(12):1457-1464. <https://doi.org/10.1038/ng.3434>
6. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jhonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2007;16(6):401-409. <https://doi.org/10.1177/0961203307078579>
7. Adelman ER, Huang HT, Roisman A, Olsson A, Colaprico A, Qin T, et al. Aging Human Hematopoietic Stem Cells Manifest Profound Epigenetic Reprogramming of Enhancers That May Predispose to Leukemia. *Cancer Discov* [Internet]. 2019; 9 (8): 1080–1101. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1474>
8. Absher DM, Li X, Waite LL, Gibson A, Roberts K, Edberg J, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations. *PLoS Genet* [Internet]. 2013;9(8):e1003678. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003678>
9. Gensterblum E, Renauer P, Coit P, Strickland FM, Kilian NC, Miller S, et al. CD4+CD28+KIR+CD11ahi T cells correlate with disease activity and are characterized by a pro-inflammatory epigenetic and transcriptional profile in lupus patients. *J Autoimmun* [Internet]. 2018;86:19-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.011>
10. Richardson B, Sawalha AH, Ray D, Yung R. Murine models of lupus induced by hypomethylated T cells (DNA hypomethylation and lupus...). *Methods Mol Biol* [Internet]. 2012; 900:169-180. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-720-4_8
11. Yung RL, Quddus J, Chrisp CE, Johnson KJ, Richardson BC. Mechanism of drug-induced lupus. I. Cloned Th2 cells modified with DNA methylation inhibitors in vitro cause autoimmunity in vivo. *J Immunol* [Internet]. 1995 Mar 15;154(6):3025-3035. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.154.6.3025>
12. Roulois D, Loo Yau H, Singhanian R, Wang Y, Danesh A, Shen SY, et al. DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell* [Internet]. 2015;162(5):961-973. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.056>
13. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res* [Internet]. 2010;20(2):170-179. <https://doi.org/10.1101/gr.100289.109>

14. Lanata CM, Nititham J, Taylor KE, Solomon O, Chung SA, Blazer A, et al. Dynamics of Methylation of CpG Sites Associated With Systemic Lupus Erythematosus Subtypes in a Longitudinal Cohort. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2022 Oct;74(10):1676-1686. <https://doi.org/10.1101/gr.100289.109>
15. Nguyen CT, Gonzales FA, Jones PA. Altered chromatin structure associated with methylation-induced gene silencing in cancer cells: correlation of accessibility, methylation, MeCP2 binding and acetylation. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2001;29(22):4598-4606. <https://doi.org/10.1093/nar/29.22.4598>
16. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1990;33(11):1665-1673. <https://doi.org/10.1002/art.1780331109>
17. Minning S, Xiaofan Y, Anqi X, Bingjie G, Dinglei S, Mingshun Z, et al. Imbalance between CD8+CD28+ and CD8+CD28- T-cell subsets and its clinical significance in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2019;28(10):1214-1223. <https://doi.org/10.1177/0961203319867130>
18. Strickland FM, Hewagama A, Wu A, Sawalha AH, Delaney C, Hoeltzel MF, et al. Diet influences expression of autoimmune-associated genes and disease severity by epigenetic mechanisms in a transgenic mouse model of lupus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;65(7):1872-1881. <https://doi.org/10.1002/art.37967>
19. Vordenbaumen S, Sokolowski A, Rosenbaum A, Gebhard C, Raithel J, Dusing C, et al. Methyl donor micronutrients, CD40-ligand methylation and disease activity in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional association study. *Lupus* [Internet]. 2021;30(11):1773-1780. <https://doi.org/10.1177/09612033211034559>
20. Gravand A, Alesaeidi S, Khoshbakht S, Saghaei M, Kenarangi T, Mosallaei M, et al. Demethylation of CDKN2A in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a blood biomarker for diagnosis and assessment of disease activity. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2023;42(12):3387-3395. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06736-z>
21. Chen Z, Guo Y, Zhao D, Zou Q, Yu F, Zhang L, et al. Comprehensive Analysis Revealed that CDKN2A is a Biomarker for Immune Infiltrates in Multiple Cancers. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:808208. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.808208>
22. Quddus J, Johnson KJ, Gavalchin J, Amento EP, Chrisp CE, Yung RL, et al. Treating activated CD4+ T cells with either of two distinct DNA methyltransferase inhibitors, 5-azacytidine or procainamide, is sufficient to cause a lupus-like disease in syngeneic mice. *J Clin Invest* [Internet]. 1993;92(1):38-53. <https://doi.org/10.1172/jci116576>
23. Gu Z, Cao X, Jiang J, Li L, Da Z, Liu H, et al. Upregulation of p16INK4A promotes cellular senescence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients. *Cell Signal* [Internet]. 2012;24(12):2307-2314. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.07.012>
24. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* [Internet]. 1991;174(4):915-924. <https://doi.org/10.1084/jem.174.4.915>
25. Imgenberg-Kreuz J, Almlöf JC, Leonard D, Sjöwall C, Syvänen AC, Rönnblom L, et al. Shared and Unique Patterns of DNA Methylation in Systemic Lupus Erythematosus and Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:1686. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01686>

26. Imgenberg-Kreuz J, Carlsson-Almlöf J, Leonard D, Alexsson A, Nordmark G, Eloranta ML, et al. DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018;77(5):736-743. <https://doi.org/10.1136/annrheum-dis-2017-212379>
27. Pierce BA. *Genética: Un enfoque conceptual*. 5a Edición. España: Editorial Medica Panamericana; 2016.
28. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications - cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2022;23(9):563-580. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
29. Logie C, Tse C, Hansen JC, Peterson CL. The core histone N-terminal domains are required for multiple rounds of catalytic chromatin remodeling by the SWI/SNF and RSC complexes. *Biochemistry* [Internet]. 1999;38(8):2514-2522. <https://doi.org/10.1021/bi982109d>
30. Ren J, Panther E, Liao X, Grammer AC, Lipsky PE, Reilly CM. The Impact of Protein Acetylation/Deacetylation on Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018;19(12):4007. <https://doi.org/10.3390/ijms19124007>
31. Toussiro E, Abbas W, Khan KA, Tissot M, Jeudy A, Baud L, et al. Imbalance between HAT and HDAC activities in the PBMCs of patients with ankylosing spondylitis or rheumatoid arthritis and influence of HDAC inhibitors on TNF alpha production. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8):e70939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070939>
32. Yang Y, Tang Q, Zhao M, Liang G, Wu H, Li D, et al. The effect of mycophenolic acid on epigenetic modifications in lupus CD4+T cells. *Clin Immunol* [Internet]. 2015;158(1):67-76. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.03.005>
33. Zhang Z, Song L, Maurer K, Petri MA, Sullivan KE. Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes. *Genes Immun* [Internet]. 2010;11(2):124-133. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.66>
34. Zhang Z, Song L, Maurer K, Bagashev A, Sullivan KE. Monocyte polarization: the relationship of genome-wide changes in H4 acetylation with polarization. *Genes Immun* [Internet]. 2011;12(6):445-456. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.17>
35. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon-α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63(4):1044-1053. <https://doi.org/10.1002/art.30187>
36. Dozmorov MG, Wren JD, Alarcón-Riquelme ME. Epigenomic elements enriched in the promoters of autoimmunity susceptibility genes. *Epigenetics* [Internet]. 2014;9(2):276-285. <https://doi.org/10.4161/epi.27021>
37. Trynka G, Sandor C, Han B, Xu H, Stranger BE, Liu SX, et al. Chromatin marks identify critical cell types for fine mapping complex trait variants. *Nat Genet* [Internet]. 2013;45(2):124-130. <https://doi.org/10.1038/ng.2504>
38. Dai Y, Zhang L, Hu C, Zhang Y. Genome-wide analysis of histone H3 lysine 4 trimethylation by ChIP-chip in peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2010;28(2):158-168. Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=264>
39. Y Zhou, X Qiu, Y Luo, Yuan J, Li Y, Zhong Q, et al., Histone modifications and methyl-CpG-binding domain protein levels at the TNFSF7 (CD70) promoter in SLE CD4+ T cells. *Lupus* [Internet]. 2011;20(13):1365–1371. <https://doi.org/10.1177/0961203311413412>

40. Lu Q, Wu A, Richardson BC. Demethylation of the same promoter sequence increases CD70 expression in lupus T cells and T cells treated with lupus-inducing drugs. *J Immunol* [Internet]. 2005;174(10):6212-6219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.6212>
41. Sullivan KE, Suriano, AK Dietzmann, Lin J, Goldman D, Petri MA. The TNF α locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* [Internet]. 2007;123(1):74–81. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.12.008>
42. Zhang Q, Long H, Liao J, Zhao M, Liang G, Wu X, et al. Inhibited expression of hematopoietic progenitor kinase 1 associated with loss of jumonji domain containing 3 promoter binding contributes to autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* [Internet]. 2011;37(3):180-189. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.09.006>
43. Rönblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991;115(3):178-183. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-3-178>
44. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021;73(5):816-825. <https://doi.org/10.1002/art.41598>
45. Tufarelli C, Sloan-Stanley JA, Garrick D, Sharpe JA, Ayyub H, Wood WG, et al. Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. *Nat Genet* [Internet]. 2003;34(2):157-165. <https://doi.org/10.1038/ng1157>
46. Zhang XM, Guo L, Chi MH, Sun HM, Chen XW. Identification of active miRNA and transcription factor regulatory pathways in human obesity-related inflammation. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2015;16:76. <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0512-5>
47. Kuo G, Wu CY, Yang HY. MiR-17-92 cluster and immunity. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019;118(1 Pt 1):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.04.013>
48. Dai Y, Huang YS, Tang M, Lv TY, Hu CX, Tan YH, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* [Internet]. 2007;16(12):939-946. <https://doi.org/10.1177/0961203307084158>
49. Dai Y, Sui W, Lan H, Yan Q, Huang H, Huang Y. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int* [Internet]. 2009;29(7):749-754. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0758-6>
50. Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, Krek A, Chakraborty T, Kanellopoulou C, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell* [Internet]. 2008;132(5):860-874. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.020>
51. Hou G, Harley ITW, Lu X, Zhou T, Xu N, Yao C, et al. SLE non-coding genetic risk variant determines the epigenetic dysfunction of an immune cell specific enhancer that controls disease-critical microRNA expression. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20460-1>
52. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* [Internet]. 2008;9(4):405-414. <https://doi.org/10.1038/ni1575>
53. Stagakis E, Bertsias G, Verginis P, Nakou M, Hatzia Apostolou M, Kritikos H, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70(8):1496-1506. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139857>

54. Martínez-Ramos R, García-Lozano JR, Lucena JM, Castillo-Palma MJ, García-Hernández F, Rodríguez MC, et al. Differential expression pattern of microRNAs in CD4+ and CD19+ cells from asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2014;23(4):353-359. <https://doi.org/10.1177/0961203314522335>
55. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEn), Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* [Internet]. 2008;40(2):204-210. <https://doi.org/10.1038/ng.81>
56. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *J Exp Med* [Internet]. 2011;208(6):1189-1201. <https://doi.org/10.1084/jem.20101823>
57. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubbs MR, Reeves WH, Chan EK. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2008;10(4):R101. <https://doi.org/10.1186/ar2493>
58. Mohammed SR, Shaker OG, Mohammed AA, Fouad NA, Hussein HA, Ahmed NA, et al. Impact of miR-155 (rs767649 A>T) and miR-146a (rs57095329 A>G) polymorphisms in System Lupus Erythematosus susceptibility in an Egyptian cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(3):1425-1435. https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24850
59. Dai R, Phillips RA, Zhang Y, Khan D, Crasta O, Ahmed SA. Suppression of LPS-induced Interferon-gamma and nitric oxide in splenic lymphocytes by select estrogen-regulated microRNAs: a novel mechanism of immune modulation. *Blood* [Internet]. 2008;112(12):4591-4597. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-152488>
60. Kariuki SN, Kirou KA, MacDermott EJ, Barillas-Arias L, Crow MK, Niewold TB. Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN-alpha in lupus patients in vivo. *J Immunol* [Internet]. 2009;182(1):34-38. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.34>
61. Gao X, Song Y, Du P, Yang S, Cui H, Lu S, Hu L, Liu L, Jia S, Zhao M. Administration of a microRNA-21 inhibitor improves the lupus-like phenotype in MRL/lpr mice by repressing Tfh cell-mediated autoimmune responses. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022 May;106:108578. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108578>
62. Stgakis E, Bertsias G, Verginis P, Nakou M, Hatzia Apostolou M, Kritikos H, Iliopoulos D, Boumpas DT. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Aug;70(8):1496-506. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139857>
63. Tang Y, Luo X, Cui H, Ni X, Yuan M, Guo Y, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;60(4):1065-1075. <https://doi.org/10.1002/art.24436>
64. Li W, Liu S, Chen Y, Weng R, Zhang K, He X, He C. Circulating Exosomal microRNAs as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2020;75:e1528. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1528>
65. Ballestar E, Esteller M, Richardson BC. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* [Internet]. 2006;176(12):7143-7147. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7143>
66. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* [Internet]. 2006;3(8):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
67. Xiang S, Qu Y, Qian S, Wang R, Wang Y, Jin Y, et al. Association between systemic lupus erythematosus and disruption of gut microbiota: a meta-analysis. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2022;9(1):e000599.

<https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000599>

68. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol* [Internet]. 2006;60(1):56-64. <https://doi.org/10.1002/ana.20871>

69. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013;169(2):412-416. <https://doi.org/10.1111/bjd.12375>

70. Ulf-Møller CJ, Asmar F, Liu Y, Svendsen AJ, Busato F, Grønbaek K, et al. Twin DNA Methylation Profiling Reveals Flare-Dependent Interferon Signature and B Cell Promoter Hypermethylation in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2018;70(6):878-890. <https://doi.org/10.1002/art.40422>

71. Lei W, Luo Y, Lei W, Luo Y, Yan K, Zhao S, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2009;38(5):369-374. <https://doi.org/10.1080/03009740902758875>

72. Zhang Q, Ding S, Zhang H, Long H, Wu H, Zhao M, et al. Increased Set1 binding at the promoter induces aberrant epigenetic alterations and up-regulates cyclic adenosine 5'-monophosphate response element modulator alpha in systemic lupus erythematosus. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2016 Nov 24; 8:126. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0294-2>

73. Zhao S, Wang Y, Liang Y, Zhao M, Long H, Ding S, Yin H, Lu Q. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 May;63(5):1376-1386. <https://doi.org/10.1002/art.30196>