

Versión en línea 2500-5006

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Pacheco Lugo L, Arrieta Bravo V, Rangel T. Explorando el poder de los abordajes transcriptómicos para identificar biomarcadores asociados a daño renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev. Colomb. Nefrol. 2021;8(1):e492.

Recibido: 10.06.20

Aceptado: 28.07.20

Publicado en línea: 02.02.21

Explorando el poder de los abordajes transcriptómicos para identificar biomarcadores asociados a daño renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Exploring the power of transcriptomic approaches to identify biomarkers associated to renal damage in Systemic Lupus Erythematosus patients.

Arrieta-Bravo Valentina¹, Rangel-Gómez Tiffany¹, Pacheco-Lugo Lisandro².

¹Programa de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

²Grupo de investigación en Genética, Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

Orcid Lisandro Pacheco: <https://orcid.org/0000-0002-9248-4596>

E-mail Lisandro Pacheco Lugo: lpacheco28@unisimonbolivar.edu.co

Orcid Valentina Arrieta Bravo: <https://orcid.org/0000-0002-3444-2590>

E-mail Valentina Arrieta Bravo: varrieta3@unisimon.edu.co

Orcid Tiffany Rangel: <https://orcid.org/0000-0002-9006-9532>

E-mail Tiffany Rangel Gómez: trangel3@unisimon.edu.co

Correo de correspondencia: lpacheco28@unisimonbolivar.edu.co

Resumen

El Lupus Eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja y altamente heterogénea que afecta múltiples órganos, incluyendo articulaciones, corazón, sistema hematopoyético, sistema nervioso, y el riñón, éste último siendo el de peor pronóstico y que conlleva a la nefritis lúpica (NL). Mientras que aún no es completamente clara la etiopatogénesis del LES, se cree que la susceptibilidad genética y modificaciones epigenéticas aberrantes favorecen el desenlace de la enfermedad. Para establecer una terapia precisa, es necesario evaluar de manera eficiente y objetiva el compromiso de órganos y actividad de la enfermedad, lo cual es muy difícil por las pruebas de laboratorio clínico disponibles en la actualidad. En las últimas décadas la búsqueda de nuevos biomarcadores del LES ha sido una tendencia y numerosos biomarcadores promisorios han sido identificados a nivel de genómica, metabolómica, proteómica y transcriptómica. En esta revisión resumimos el estado del arte relacionado con estudios transcriptómicos que han identificado diversos transcritos potencialmente útiles como biomarcadores del LES y la NL.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is a complex and highly heterogeneous disease affecting multiple organs such as joints, heart, hematopoietic system, nervous system and kidney, the latter being the worst prognosis and leading to lupus nephritis (LN). While the etiopathogenesis of SLE is still not completely clear, is believed that genetic susceptibility and aberrant epigenetic modifications favor the outcome of the disease. In order to establish an accurate therapy, it is necessary to efficiently and objectively assess organ involvement and disease activity, which is very difficult due to the clinical laboratory tests currently available. In recent decades, the search for new SLE biomarkers has been a trend and many promising biomarkers have been identified at the genomic, metabolomic, proteomic and transcriptomic levels. In this review we summarize the state of the art related to transcriptomic studies that have identified various potentially useful transcripts as biomarkers of SLE and NL.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Nefritis Lúpica, transcriptómica, microARNs.

Introducción

Autoinmunidad se refiere a anomalías en la actividad y función del sistema inmune, llevando a los efectos deletéreos de una pérdida de tolerancia a autoantígenos. La respuesta inmune puede manifestarse a través de disfunción multiorgánica desencadenando en enfermedades sistémicas tales como el Lupus eritematoso Sistémico (LES). La característica del LES es la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares, que forman inmunocomplejos (IC), principalmente depositados en los órganos afectados (1). Entre las varias manifestaciones orgánicas, el compromiso renal, definido con nefritis lúpica (NL), es el más temido, ya que este incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. La NL, una glomerulonefritis mediada por IC, afecta a más del 60% de los pacientes con LES, y es considerada como una causa importante de enfermedad renal crónica (ERC) (2–4). La incidencia y severidad del compromiso renal varía entre individuos con LES, pero parece estar asociada a etnicidad, ya que afroamericanos, asiáticos o hispanos son más propensos a desarrollar enfermedad renal terminal, comparado con pacientes con lupus euroamericanos (5). A pesar de la disponibilidad de inmunoterapias agresivas (por ejemplo, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo) (6), desafortunadamente asociados con una vasta gama de efectos colaterales, la ERC en pacientes con LES finaliza en un pobre desenlace clínico (7). Por lo tanto, hay una constante y crítica necesidad para elucidar los mecanismos inmunes detrás de la NL, con el objetivo de identificar nuevos biomarcadores que sean fácilmente evaluables, que faciliten el diagnóstico y monitoreo de los pacientes. Esto inevitablemente llevará al desarrollo de terapias mucho más efectivas con mejores resultados y menos efectos adversos. En esta revisión hemos explorado el estado del arte relacionado con estudios cuyo foco es el descubrimiento de nuevos marcadores de NL en individuos con LES, usando abordajes transcriptómicos. Se define como transcriptoma a todos los transcritos que se producen en una célula bajo cierta condición fisiológica, y que

son claves para la comprensión del efecto de la actividad biológica de un grupo de genes en el contexto de salud/enfermedad (8). La transcripción es un proceso nuclear cuya activación depende de estímulos intra o extracelulares que activan cascadas de señalización para determinar cuáles genes deben expresarse o reprimirse de acuerdo con el tipo de estímulo inicial (8).

Expresión diferencial de factores de transcripción en el Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefritis Lúpica.

Diversos estudios han sugerido que existe una correlación marcada entre el LES y la expresión diferencial de diversos factores de transcripción (FT) (9–13). Los FT juegan un papel central en la regulación de la expresión génica (14), por lo tanto alteraciones en su regulación, estructura y función podría tener un impacto importante en el desarrollo y función del sistema inmune.

Sui *et al.* realizaron un estudio con pacientes con LES y controles sanos en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en el que el objetivo principal era la identificación de FT diferencialmente expresos durante el LES. Ellos detectaron 92 FT expresados diferencialmente, 78 regulados de forma aumentada y 14 regulados de forma negativa en individuos con LES en comparación con los controles sanos. Entre esos FT expresos diferencialmente, encontraron que la proteína activadora 1 (AP-1), Pbx1 y el factor potenciador de miocitos 2 (MEF-2), estaban asociados a la patogénesis y eran potenciales biomarcadores de diagnóstico (15).

Los factores de transcripción FOXO *forhead* juegan un papel importante en el control de la activación y proliferación de los linfocitos. Kuo y cols., realizaron un estudio en CMSP evaluando la desregulación de la expresión transcripcional de FOXO en pacientes con LES y artritis reumatoide (AR) en comparación con controles sanos. Los resultados mostraron que los niveles de transcripción de FOXO1 en pacientes con LES y AR activa fueron significativamente más bajos que los controles sanos, relacionado posiblemente con la patogénesis (16).

Ha sido reconocido que las células T activadas, células B y la secreción potenciada de citocinas proinflamatorias pueden dañar a los tejidos y órganos. Varias citocinas

proinflamatorias tales como IL-4, IFN-g, IL-10, IL-17 y TGF- β juegan funciones importantes durante el LES. T-bet y GATA-3 son los principales FT que conducen la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2 respectivamente. Lit y cols. encontraron niveles aumentados de ARNm de T-bet e IFN- γ y niveles disminuidos de ARNm de GATA-3 e IL-4 en pacientes con LES lo que se ha correlacionado con enfermedad activa (14). También se ha relacionado el halotipo de riesgo de STAT-4 que tiene su función en la señalización del interferón tipo I y que se sobreexpresa por acción de algunos FT incluidos AP-1 y NF- κ B (14). El TF-IR5 es un mediador importante de la expresión activada por el receptor Toll-like de citocinas proinflamatorias tales como IFN tipo I y TNF- α . también está relacionado con la expresión del gen STAT-4 (14). La expresión de genes dirigidos por IRF-5 y STAT-4 podría distinguir a los pacientes con LES de individuos sanos (17).

MicroRNAs (miRNAs) y su papel en el LES y la NL.

La epigenética es el estudio de los cambios reversibles y potencialmente heredables en la expresión génica sin alteraciones del código genético. Entre las principales modificaciones epigenéticas se encuentra la metilación del ADN, la modificación de histonas y los microRNAs (miRNAs) (18). Los miRNAs son secuencias cortas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica al bloquear la traducción de proteínas o inducir la degradación de ARNm (19). Diferentes estudios han abordado el papel de los miRNAs como biomarcadores diagnósticos del lupus eritematoso sistémico (LES) y complicaciones frecuentes de estas como lo es la nefritis lúpica (NL).

En relación con la epigenética asociada al LES, para desentrañar un papel potencial de los microARN en la hipometilación aberrante del ADN en el LES, se realizó un perfil de microARN en las células TCD4+ de pacientes con LES y ratones con tendencia al lupus. Se descubrió que tres microARN sobrerregulados (miR - 21, miR - 148a y miR - 126) promovían la hipometilación de las células TCD4+. Además, las modificaciones de histonas y la metilación del ADN en regiones reguladoras de la secuencia miR-142 disminuyen su expresión, lo que contribuye a la activación de células TCD4+ y la hiperestimulación de células B en LES (17). Este mismo estudio

reportó que un grupo de miRNAs (miR - 25, miR - 106b y miR - 21) se encontraban con expresión aumentada tanto en células B como en células T de individuos con LES, y que éstos tuvieron la correlación más fuerte con enfermedad activa (17). En otro estudio realizado por Stagakis y cols. se encontró que el miR-21 regulado negativamente afecta la expresión de PDCD4, un inhibidor selectivo de la traducción de proteínas de genes involucrados en las respuestas inmunes y regula las respuestas aberrantes de células T en el LES humano (20), lo que podría representar un biomarcador de enfermedad y un objetivo terapéutico en LES.

Nuestro grupo viene trabajando activamente en la búsqueda de miRNAs como biomarcadores de daño renal en pacientes con LES. En un estudio observacional en el que se caracterizaron los perfiles de expresión diferencial de miRNAs en pacientes con LES con diferentes grados de NL en comparación con pacientes con LES sin afectación renal e individuos de control sanos, encontramos 5 microARN (miR-221-5p, miR-380-3p, miR-556-5p, miR-758-3p y miR-3074-3p) que en su conjunto permiten la identificación de individuos con afectación renal que cursan LES, con altos valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos. Estos resultados sugieren que estas moléculas circulantes en plasma pueden ser potenciales biomarcadores diagnósticos de la nefritis lúpica en pacientes con LES (21). El patrón diferencial observado de la abundancia de miARN puede tener implicaciones funcionales en la fisiopatología del daño renal por LES.

En otro trabajo, cuyo objetivo era identificar *in silico* las relaciones entre los microARNs y los genes que codifican factores de transcripción, ubiquitinación, metilación del ADN y modificaciones de histonas en el LES, identificamos 226 miRNAs con expresión diferencial. De manera interesante, identificamos que alteraciones de miRNAs como hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-16-5p, hsa-miR-142-5p y hsa-miR-324-3p están más asociadas a modificaciones postraduccionales mientras que hsa-miR-16-5p, hsa-miR-374a-5p, hsa-miR-34a-5p, hsa-miR-31-5p y hsa - miR-1-3p se asocian con mayor frecuencia con genes relacionados con la susceptibilidad del LES (22,23). En este mismo trabajo se reportaron 24 microARNs circulantes en plasma con abundancia diferencial, 14 de estos miRNAs se

describieron por primera vez a la nefritis lúpica (hsa-miR-589-3p, hsa-miR-1260b, hsa-miR-4511, hsa-miR-485-5p, hsa-miR-584-5p, hsa-miR-543, hsa-miR-153-3p, hsa-miR-6087, hsa-miR-3942-5p, hsa-miR-7977, hsa-miR-323b-3p, hsa-miR-4732-3p y hsa-miR-6741-3p). Estos cambios en la abundancia de miRNAs podrían interpretarse como alteraciones en la red reguladora de miRNAs-mRNA en la patogénesis de la NL, antes del inicio clínico de la enfermedad. Por lo tanto, contribuyen a comprender el proceso de la enfermedad y es probable que allanen el camino hacia la identificación de biomarcadores de la enfermedad para el diagnóstico temprano de LES.

Martínez-Ramos y cols. usando *TaqMan Human MicroRNA Array* identificaron 377 miRNAs en células B CD19+ y células TCD4+, de los cuales 4 (hsa-miR-143, hsa-miR-224, hsa-miR-10a y hsa-miR-345) se mostraron consistentemente con expresión aumentada en estas poblaciones celulares en individuos con LES con relación a individuos clínicamente sanos (24). En otro estudio realizado por Dai y cols., se reportó que los pacientes con LES evidencian patrones de expresión distintos de miRNAs según la progresión de la enfermedad. Se encontraron ocho miRNAs (hsa miR 494, hsa miR 188, hsa miR 501, mmu miR 298, HMP PREDICTED MIR61, HMP PREDICTED MIR78, hsa miR 296 y hsa miR 299 3p) con expresión aumentada en LES con enfermedad activa que en LES inactivo, lo que permite hipotetizar que estos miRNAs pueden estar involucrados en la progresión de la enfermedad y daño a órganos (25). Jafari y cols. (26) aislaron ARNm y miRNAs totales de muestras de sangre para ser usados en ensayos de microarreglos de ADN. Ellos describieron 2 miARN (hsa-miR-766-3p y has-mir-5571-5p) con expresión significativamente reducida en sujetos con LES y afectación renal en relación a los individuos con LES y sin afectación renal. De manera interesante, se encontró que hsa-miR-766-3p puede jugar un rol trascendental en la vía PI3K-AKT-mTOR.

Te y cols. (27) identificaron 5 miRNAs (hsa-miR-371-5P, hsa-miR-423-5P, hsa-miR-638, hsa-miR-1224-3P y hsa-miR-663) expresados diferencialmente en distintos grupos raciales (Afroamericanos, europeos y americanos) asociados a NL. Solo el

miARN hsa-miR-342-3P, se expresó diferencialmente en muestras de sujetos afroamericanos. Carlsen y Cols., (28) en un estudio con 409 muestras de plasma en total de 364 pacientes diferentes con LES, sujetos de control sanos y sujetos de control con otras enfermedades autoinmunes reportaron que 4 miRNAs (miR - 142-3p, miR - 106a, miR - 17, miR - 20a) pueden ser biomarcadores confiables de LES, y un subconjunto específico de perfiles de miRNAs se asociaron con nefritis lúpica. Todos los miRNAs característicos se dirigen a genes en las vías de señalización del factor de crecimiento transformante β . Otros objetivos incluyen la regulación de la apoptosis, los receptores de citocinas y citocinas, el desarrollo de células T y la organización del citoesqueleto. Estos hallazgos resaltan posibles vías desreguladas en el LES y sugieren que los patrones de miRNAs circulantes distinguen al LES de otros fenotipos inmunoinflamatorios.

Se ha reportado que la expresión intrarrenal de ciertos microARN tiene relación con actividad de la enfermedad (29–31). Krasoudaki y cols. concluyeron que, en comparación con el tejido normal renal, un grupo de 24 miRNA define la nefritis lúpica humana, con 9 miRNAs mostrando expresión aumentada y 15 miRNAs mostrando expresión disminuida. Entre estos, el miR-422a exhibió la más alta regulación, cuya diana parece ser la calicreína 4 (KLK4), una serina esterasa secretada con propiedades de remodelación de la matriz extracelular y angiogénica en la patogénesis de la nefritis lúpica. La familia de genes de calicreína tiene un papel importante en la regulación de la inflamación, apoptosis, coagulación y fibrosis en los riñones (32).

Dai y cols. compararon la expresión de miRNAs en biopsias renales de pacientes con NL y controles normales, e identificaron 30 miRNAs regulados negativamente y 36 con expresión aumentada (15). En otro estudio realizado por Anting Liu Carlsen y cols siete miRNAs se expresaron estadísticamente de manera diferencial en plasma de pacientes con LES. Se aumentó la expresión de miR-142-3p y miR-181a, y se disminuyó la expresión de miR-106a, miR-17, miR-20a, miR-203 y miR-92a. Además, la expresión de miR-342-3p, miR-223 y miR-20a disminuyó significativamente en pacientes con LES con nefritis activa (28).

MicroRNAs, autoanticuerpos y sus implicaciones biológicas.

Varios trabajos anteriores han mostrado que es posible agrupar pacientes con LES basado en la especificidad de autoanticuerpos (33–36). Rai et al., identificaron patrones diferenciales de expresión de miRNAs en sujetos con LES con diferentes estados de autoanticuerpos, y generaron hipótesis acerca de sus implicaciones biológicas (33). En individuos con autoanticuerpos positivos para ENA (anti-ENA+) se hallaron 28 miRNAs regulados negativamente. Se encontró que las vías que controlan el ciclo celular (regulación mediada por proteínas de la familia BTG, CHK y señalización de CDK5) y la remodelación del citoesqueleto (señalización de actina, de RhoGDI, de unión estrecha y la regulación de la motilidad de actina basada en Rho) estaban afectas en este subconjunto de pacientes (33). En los pacientes con autoanticuerpos contra dsDNA positivos (antidsDNA+) se hallaron 33 miRNAs regulados positivamente. Estos miRNAs regulan el control de varias vías de señalización de citocinas tales como IL-6, IL-17, IL-4, IL-2, CXCR4, CNTF y IL-10. Se encontraron también tres miRNAs regulados negativamente, sin información biológica relevante (31). En cuanto a los sujetos con Anti-dsDNA + y anti-ENA +, se evidencio que los miRNA asociados con las vías de respuesta viral y del huésped están desregulados en los subconjuntos.

Los pacientes con LES muestran firmas transcripcionales sanguíneas únicas relacionadas con el IFN tipo 1 y granulocitos, se sugiere que estas firmas se pueden utilizar para evaluar la enfermedad activa. La mayoría de los estudios se han centrado en las transcripciones o proteínas inducidas por IFN como biomarcadores y sufren limitaciones de tamaño de la muestra y heterogeneidad clínica y terapéutica inherente a la enfermedad, lo que dificulta la interpretación de los datos. (32).

¿Podrían los microARNs y ARNs mensajeros circulantes en orina correlacionarse con enfermedad renal activa?

Diferentes tipos de abordajes “ómicos” han explorado el potencial de la orina como biofluido ideal para el descubrimiento de nuevos biomarcadores del LES y la NL en particular, y esto se debe básicamente a que la orina ofrece muchas ventajas sobre otros biofluidos, entre las que resaltan: 1) la concentración de proteínas, pequeños metabolitos y ciertos transcritos son más abundantes en la orina que en plasma o suero, 2) la orina contiene muchos metabolitos que permiten predecir el desbalance de casi todas las rutas bioquímicas del cuerpo, 3) comparado con el plasma, la orina es colectada de forma no invasiva, y 4) la orina se considera como una biopsia no invasiva del riñón (37,38). En ese sentido, la búsqueda del biomarcador ideal de daño renal en pacientes con LES podría tener la respuesta en la orina (39). Cárdenas-González y cols., realizaron un perfil global de miRNAs urinarios e identificaron 2 biomarcadores (miR 3201 y mir1273e) que se correlacionaron con la NL. En los sujetos con NL, ambos miRNAs estaban regulados negativamente y se relacionaron con la presencia de inflamación glomerular endocapilar. Estos miRNAs permitieron discriminar entre pacientes con enfermedad renal versus sujetos sanos o con LES, con una fuerte asociación estadística (40). En un estudio realizado por Abulaban y cols., se reportó que los niveles de miR-125a, miR-150 y miR-155 en orina están asociados con la expresión de biomarcadores de LN-Panel en niños, lo que sugiere un papel de estos miRNAs en diagnóstico de la LN en edad infantil (41).

Ha sido propuesto que microARNs exosomales urinarios pueden reflejar de manera precisa disfunción renal y daño estructural en el riñón, haciendo de estas pequeñas moléculas excelentes dianas para la exploración de biomarcadores de enfermedades del tracto urinario (42–45). Solé y cols., reportaron que tanto miR-21, miR-150, and miR-29c se correlacionaron con NL activa y que este pool de miRNAs podía predecir un riesgo aumentado de progresión a enfermedad renal crónica (46). Además, se ha reportado un aumento en los niveles de miR-146a y miR-29c exosomal urinario en pacientes con nefritis lúpica activa, y se sugiere que éstos pueden servir como predictores de fibrosis renal temprana en la nefritis lúpica (18). Otro estudio reciente encontró que la expresión de miR-3135b, miR-654-5p y miR-146a-5p en exosomas urinarios se correlacionaba con LN clase IV con buena eficacia diagnóstica (47).

Guan y cols., realizaron un estudio en el que se midieron los niveles urinarios de miR-221, miR-222, miR-339-3P y miR-339-5P involucrados en la regulación de la molécula 1 de adhesión intercelular urinaria (ICAM-1), un potencial biomarcador de la nefritis lúpica (LN). Se encontró que los niveles de sedimento urinario de miR-339-3P están significativamente asociados con proteinuria, y que miR-221 y miR-222 están inversamente relacionados con el anti-dsDNA en suero. Además, miR-221 se correlacionó específicamente con los niveles séricos de C3 (48).

En un análisis de transcriptoma de sedimento urinario de pacientes con LES, Jakiela y cols. (49) reportaron que hubo una marcada regulación positiva de transcritos de respuesta inmune tipo I relacionados con células T (tales como CD3G) en pacientes con nefritis lúpica activa. A la inversa, genes de respuesta inmune tipo II, tales como GATA3 y CCL17, estaban significativamente reducidos en pacientes con enfermedad activa (49). Estos resultados demuestran que una desregulación a nivel del control de la expresión génica tiene fuertes repercusiones en la evolución de la enfermedad renal.

Conclusiones remarcables.

La búsqueda de un biomarcador que permita diagnosticar el compromiso renal en pacientes con LES en etapas tempranas es un campo activo de investigación. En la actualidad solo la biopsia renal puede mostrar con relativa sensibilidad el daño histológico. Sin embargo, por ser invasiva y por la imposibilidad de aplicar de forma serial para seguimiento de pacientes con NL, se hace necesario seguir explorando la utilidad diagnóstica de nuevos marcadores en fluidos biológicos menos invasivos. En ese contexto, diversas moléculas producto de la regulación de la expresión génica a nivel del riñón surgen como potenciales dianas para diagnóstico. La tabla 1 recoge información de diversos microARNs que han sido encontrado en diversos fluidos biológicos y que han mostrado una fuerte asociación con daño renal en pacientes con LES. Prevemos que la combinación de varios y no simplemente la identificación de un único biomarcador podrá servir como verdaderos

biomarcadores del LES y la NL, y podrá direccionar de forma eficiente el tratamiento de estos pacientes.

Biomarcadores epigenéticos			
miR-221-5p, miR-380-3p, miR-556-5p, miR-758-3p y miR-3074-3p	Suero	-	(21)
miR-343-3p, miR-223 y miR-20^a	Suero	-	(28)
miR-221 y miR-222	Orina	+	(48)
miR-125a, miR-150 y miR-155	Orina	-	(41)
miR-146^a	Exosoma urinario	+	(50)
miR-29c	Exosoma urinario	-	(46)

Tabla 1. MicroARNs que han sido identificados en diversos fluidos biológicos con potencial diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico. Adaptada de (18).

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiación

Esta revisión hace parte de un proyecto que viene siendo financiado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), cuyo código es 125384467468.

Bibliografía

1. Honarpisheh M, Köhler P, von Rauchhaupt E, Lech M. The Involvement of MicroRNAs in Modulation of Innate and Adaptive Immunity in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *J Immunol Res*. 2018;2018:1-15.
2. Zhu H, Mi W, Luo H, Chen T, Liu S, Raman I, et al. Whole-genome transcription and DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells identified aberrant gene regulation pathways in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. diciembre de 2016;18(1):162.
3. Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Drug Discov*. marzo de 2014;13(3):173-4.
4. Arroyo C AR, García R, Aroca G, Cadena A, Acosta J. Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe colombiano durante los años 2012 a 2013. *Rev Colomb Nefrol*. 1 de julio de 2014;1(2):57-64.
5. Coit P, Renauer P, Jeffries MA, Merrill JT, McCune WJ, Maksimowicz-McKinnon K, et al. Renal involvement in lupus is characterized by unique DNA methylation changes in naïve CD4+ T cells. *J Autoimmun*. julio de 2015;61:29-35.
6. Meliambro K, Campbell KN, Chung M. Therapy for Proliferative Lupus Nephritis. *Rheum Dis Clin N Am*. noviembre de 2018;44(4):545-60.
7. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis: *Curr Opin Rheumatol*. septiembre de 2014;26(5):502-9.
8. Zumerle S, Alimonti A. In and out from senescence. *Nat Cell Biol*. julio de 2020;22(7):753-4.
9. Guo Y, Zhao M, Lu Q. Transcription factor RFX1 is ubiquitinated by E3 ligase STUB1 in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2016;169:1-7.

10. Luo J, Niu X, Liu H, Zhang M, Chen M, Deng S. Up-regulation of transcription factor Blimp1 in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol*. diciembre de 2013;56(4):574-82.
11. Ban T, Sato GR, Tamura T. Regulation and role of the transcription factor IRF5 in innate immune responses and systemic lupus erythematosus. *Int Immunol*. 29 de 2018;30(11):529-36.
12. Jiang T, Tian F, Zheng H, Whitman SA, Lin Y, Zhang Z, et al. Nrf2 suppresses lupus nephritis through inhibition of oxidative injury and the NF- κ B-mediated inflammatory response. *Kidney Int*. 2014;85(2):333-43.
13. Mathenia J, Reyes-Cortes E, Williams S, Molano I, Ruiz P, Watson DK, et al. Impact of Fli-1 transcription factor on autoantibody and lupus nephritis in NZM2410 mice: Effect of Fli-1 gene on lupus in NZM2410 mice. *Clin Exp Immunol*. noviembre de 2010;162(2):362-71.
14. Sui W, Hou X, Che W, Yang M, Dai Y. The applied basic research of systemic lupus erythematosus based on the biological omics. *Genes Immun*. abril de 2013;14(3):133-46.
15. Sui W, Lin H, Chen J, Ou M, Dai Y. Comprehensive analysis of transcription factor expression patterns in peripheral blood mononuclear cell of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. abril de 2012;15(2):212-9.
16. Kuo C-C, Lin S-C. Altered FOXO1 Transcript Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Patients. *Mol Med*. noviembre de 2007;13(11-12):561-6.
17. Frangou EA, Bertsias GK, Boumpas DT. Gene expression and regulation in systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Invest*. octubre de 2013;43(10):1084-96.
18. Wu H, Zeng J, Yin J, Peng Q, Zhao M, Lu Q. Organ-specific biomarkers in lupus. *Autoimmun Rev*. abril de 2017;16(4):391-7.
19. Li Y, Fang X, Li Q-Z. Biomarker Profiling for Lupus Nephritis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. junio de 2013;11(3):158-65.
20. 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*. 1 de agosto de 2011;70(8):1496-506.
21. Navarro-Quiroz E, Pacheco-Lugo L, Lorenzi H, Díaz-Olmos Y, Almendrales L, Rico E, et al. High-Throughput Sequencing Reveals Circulating miRNAs as Potential Biomarkers of Kidney Damage in Patients with Systemic Lupus

- Erythematosus. Zhou X, editor. PLOS ONE. 11 de noviembre de 2016;11(11):e0166202.
22. Navarro-Quiroz E, Pacheco-Lugo L, Navarro-Quiroz R, Lorenzi H, España-Puccini P, Díaz-Olmos Y, et al. Profiling analysis of circulating microRNA in peripheral blood of patients with class IV lupus nephritis. Zhou X, editor. PLOS ONE. 14 de noviembre de 2017;12(11):e0187973.
 23. Navarro Quiroz E, Navarro Quiroz R, Pacheco Lugo L, Aroca Martínez G, Gómez Escorcía L, Gonzalez Torres H, et al. Integrated analysis of microRNA regulation and its interaction with mechanisms of epigenetic regulation in the etiology of systemic lupus erythematosus. Zhou X, editor. PLOS ONE. 25 de junio de 2019;14(6):e0218116.
 24. Martínez-Ramos R, García-Lozano J-R, Lucena J-M, Castillo-Palma M-J, García-Hernández F, Rodríguez M-C, et al. Differential expression pattern of microRNAs in CD4+ and CD19+ cells from asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. abril de 2014;23(4):353-9.
 25. Kusaoi M, Yamaji K, Ishibe Y, Murayama G, Nemoto T, Sekiya F, et al. Separation of Circulating MicroRNAs Using Apheresis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Circulating miRNAs are Separated by Apheresis. *Ther Apher Dial*. agosto de 2016;20(4):348-53.
 26. Jafari Ghods F, Topal Sarikaya A, Arda N, Hamuryudan V. MiRNA and mRNA Profiling in Systemic Lupus Reveals a Novel Set of Cytokine - Related miRNAs and their Target Genes in Cases With and Without Renal Involvement. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1322-37.
 27. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, Nguyen KL, Cavett JW, Kelly JA, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PloS One*. 2010;5(5):e10344.
 28. Carlsen AL, Schetter AJ, Nielsen CT, Lood C, Knudsen S, Voss A, et al. Circulating MicroRNA Expression Profiles Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. mayo de 2013;65(5):1324-34.
 29. Lu J, Kwan BC-H, Lai FM-M, Tam L-S, Li EK-M, Chow K-M, et al. Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis: miRNA in lupus nephritis. *Nephrology*. mayo de 2012;17(4):346-51.
 30. Rudnicki M, Perco P, D'haene B, Leierer J, Heinzl A, Mühlberger I, et al. Renal microRNA- and RNA-profiles in progressive chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. marzo de 2016;46(3):213-26.
 31. Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. *Nat Rev Nephrol*. enero de 2015;11(1):23-33.

32. Krasoudaki E, Stagakis E, Loupasakis K, Papagianni A, Alexopoulos E, Bertias G, et al. SAT0006 Microna analysis of human lupus nephritis: Evidence for modulation of kallikrein 4 by MIR-422A. *Ann Rheum Dis.* junio de 2013;71(Suppl 3):472.3-473.
33. Rai R, Chauhan SK, Singh VV, Rai M, Rai G. RNA-seq Analysis Reveals Unique Transcriptome Signatures in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Distinct Autoantibody Specificities. Crispin JC, editor. *PLOS ONE.* 11 de noviembre de 2016;11(11):e0166312.
34. Chauhan SK, Singh VV, Rai R, Rai M, Rai G. Distinct Autoantibody Profiles in Systemic Lupus Erythematosus Patients are Selectively Associated with TLR7 and TLR9 Upregulation. *J Clin Immunol.* julio de 2013;33(5):954-64.
35. Chauhan SK, Singh VV, Rai R, Rai M, Rai G. Differential microRNA Profile and Post-Transcriptional Regulation Exist in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Distinct Autoantibody Specificities. *J Clin Immunol.* mayo de 2014;34(4):491-503.
36. Rai R, Chauhan SK, Singh VV, Rai M, Rai G. Heat shock protein 27 and its regulatory molecules express differentially in SLE patients with distinct autoantibody profiles. *Immunol Lett.* marzo de 2015;164(1):25-32.
37. Bramham K, Mistry HD, Poston L, Chappell LC, Thompson AJ. The non-invasive biopsy--will urinary proteomics make the renal tissue biopsy redundant? *QJM.* 1 de agosto de 2009;102(8):523-38.
38. Magalhães P, Pejchinovski M, Markoska K, Banasik M, Klinger M, Švec-Billá D, et al. Association of kidney fibrosis with urinary peptides: a path towards non-invasive liquid biopsies? *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):16915.
39. Pacheco Lugo L, Díaz Olmos Y, Aroca Martínez G. Biomarcadores en fluidos biológicos y su potencial uso como indicadores de nefritis lúpica en individuos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Nefrol.* 1 de enero de 2014;1(1):39-47.
40. Cardenas-Gonzalez M, Srivastava A, Pavkovic M, Bijol V, Rennke HG, Stillman IE, et al. Identification, Confirmation, and Replication of Novel Urinary MicroRNA Biomarkers in Lupus Nephritis and Diabetic Nephropathy. *Clin Chem.* 1 de septiembre de 2017;63(9):1515-26.
41. Abulaban KM, Fall N, Nunna R, Ying J, Devarajan P, Grom A, et al. Relationship of cell-free urine MicroRNA with lupus nephritis in children. *Pediatr Rheumatol.* diciembre de 2016;14(1):4.
42. Santiago-Dieppa DR, Steinberg J, Gonda D, Cheung VJ, Carter BS, Chen CC. Extracellular vesicles as a platform for 'liquid biopsy' in glioblastoma patients. *Expert Rev Mol Diagn.* septiembre de 2014;14(7):819-25.

43. Chun-yan L, Zi-yi Z, Tian-lin Y, Yi-li W, Bao L, Jiao L, et al. Liquid biopsy biomarkers of renal interstitial fibrosis based on urinary exosome. *Exp Mol Pathol.* octubre de 2018;105(2):223-8.
44. Solé C, Cortés-Hernández J, Felip ML, Vidal M, Ordi-Ros J. miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* septiembre de 2015;30(9):1488-96.
45. Garcia-Vives E, Solé C, Moliné T, Vidal M, Agraz I, Ordi-Ros J, et al. The Urinary Exosomal miRNA Expression Profile is Predictive of Clinical Response in Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci.* 18 de febrero de 2020;21(4):1372.
46. Solé, Moliné, Vidal, Ordi-Ros, Cortés-Hernández. An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells.* 25 de julio de 2019;8(8):773.
47. Li Y, Xu X, Tang X, Bian X, Shen B, Zhao H, et al. MicroRNA expression profile of urinary exosomes in Type IV lupus nephritis complicated by cellular crescent. *J Biol Res-Thessalon.* diciembre de 2018;25(1):16.
48. Guan J, Wang G, Tam L-S, Kwan B-H, Li E-M, Chow K-M, et al. Urinary sediment ICAM-1 level in lupus nephritis. *Lupus.* octubre de 2012;21(11):1190-5.
49. Jakiela B, Kosalka J, Plutecka H, Węgrzyn AS, Bazan-Socha S, Sanak M, et al. Urinary cytokines and mRNA expression as biomarkers of disease activity in lupus nephritis. *Lupus.* julio de 2018;27(8):1259-70.
50. Perez-Hernandez J, Forner MJ, Pinto C, Chaves FJ, Cortes R, Redon J. Increased Urinary Exosomal MicroRNAs in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Alvarez ML, editor. *PLOS ONE.* 21 de septiembre de 2015;10(9):e0138618.