

Carta al Editor

Nuevos biomarcadores en el Lupus Eritematoso Sistémico: su valor diagnóstico y pronóstico

New biomarkers in systemic lupus erythematosus: their diagnostic and prognostic value

María Teresa Martínez de Filártiga¹ 

¹Laboratorio Curie, Asunción, Paraguay

Recientemente en un artículo de revisión publicado en *Frontiers in Immunology*¹, en enero del 2022, del Departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Houston, hemos leído sobre “Marcadores moleculares emergentes hacia posibles paneles para el diagnóstico del Lupus”, donde hacen una excelente puesta al día sobre biomarcadores recientemente descritos y una discusión de sus ventajas y limitaciones, especialmente de su potencial utilidad en el futuro para el tratamiento del Lupus. Este artículo hace referencia a los biomarcadores identificados en suero o plasma, líquido cefalorraquídeo y orina basados en su sensibilidad, especificidad, realizando un análisis comparativo de aquellos que prometen ser biomarcadores candidatos en el diagnóstico o en el monitoreo del Lupus.

Esta revisión se inicia con los clásicos marcadores tales como el ANA, cuya sensibilidad y precisión no son satisfactorias para el diagnóstico debido a los falsos positivos y negativos reportados, por lo tanto, recomiendan la estandarización del método, así como la necesidad de integrar la inmunofluorescencia con ensayos en fase sólida (SPA). Por otro lado, hacen referencia a una base de datos donde se han identificado 13,080 pacientes referentes de 64 estudios de ANA reportados por Inmunofluorescencia sobre células HEP, donde se encontró una sensibilidad de 97.8% para el ANA $\geq 1:80$, que apoya su empleo como criterio de entrada. En cuanto al DNAs cuando se usan controles sanos y controles con otras enfermedades su especificidad en el diagnóstico del LES alcanza un 100% y 97% respectivamente. La especificidad del anti Sm fue de 100%. Pero ambos anticuerpos con una baja sensibilidad acerca de la progresión de la enfermedad, así como también en predecir el futuro del curso de la enfermedad del 61%. Los autores subrayan, si bien que estos marcadores son de utilidad como pruebas iniciales en el lupus,

sin embargo, por sí solos no son capaces de alcanzar una sensibilidad y especificidad satisfactoria al mismo tiempo. De ahí proponen un panel de autoanticuerpos que puedan mejorar el diagnóstico del lupus en el futuro.

Por otro lado, hacen referencia a ciertas proteínas del suero como las citocinas, quimiocinas, mediadores, moléculas de adhesión y fragmentos de complemento que han estado implicados en el Lupus como marcadores potenciales. De las citocinas: la IL-8, IL-10, IL-12/23p40, IL-13, IL-6, IL-17A, IFN α , IFN β , G-CSF, la Pentraxina, el factor de desarrollo de hepatocitos (HGF), la proteína 61 rica en cisteína(Cyr61) que se encuentran elevadas en el LES comparado con los controles normales. Otros marcadores como AXL, fe-rritina, TNFRII fueron significativamente elevados en el lupus nefrítico activo en comparación a los pacientes con lupus inactivo. En esta revisión como en otras¹⁻³ siguen citando otras proteínas, haciendo hincapié que si bien la proteómica emergente puede ser una gran promesa en el screening de biomarcadores candidatos potenciales que pueden eventualmente ser usados para desarrollar un panel con una mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y el monitoreo del lupus.

En esta revisión comentada¹ al igual que en otras^{2,3}, se comenta que los Micro RNA(miRNA), RNA monocatenario que constituyen reguladores negativos de la expresión de proteínas durante el proceso post-transcripcional, tienen un gran potencial como marcadores diagnósticos o dianas terapéuticas del lupus. Estos mi RNA son fácilmente detectables a partir de sangre periférica por técnicas cuantitativas de Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR). Sin embargo, la naturaleza inestable de estas moléculas puede comprometer la seguridad en la detección en algunos casos.

De los marcadores de actividad de la enfermedad los autores nos recuerdan la definición de un brote de lupus por "Lupus foundation of America" como un aumento medible de la actividad de la enfermedad en uno o más sistemas de órganos que implican signos y síntomas clínicos y/o mediciones de laboratorio". De los marcadores de actividad citan entre otros a la angiopoietina 2(Ang2), ligando que induce proliferación (APRIL), Osteopontina (OPN) quimiocinas como el ligando 13 CXCL(CXCL13), los niveles de IP-10 en suero y en orina, la alfa2 glicoproteína rica en leucina (LRG), la hiperprolactinemia, prevalente en pacientes con LES que se correlaciona con la actividad clínica de la enfermedad, así como el índice de proteína urinaria y creatinina(UPCI).

De los marcadores en la nefritis lúpica hacen mención a los marcadores clásicos y entre los nuevos se refieren a la lipocalina asociada a la gelatinasa (NGAL) como un marcador temprano detectado en la orina y en el suero, el NGAL urinario es capaz de discriminar pacientes con nefritis de aquellos sin nefritis, sirviendo como un predictor de la presencia de nefritis lúpica con un AUC de 0.997 una sensibilidad de 98% y una especificidad de 100%. Ésta junto a la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) se vislumbran de mucha utilidad como biomarcadores de vigilancia en el lupus renal.

En lo que se refiere al lupus neuropsiquiátrico (NPS-LE) los autores hacen referencia de que no existen pruebas diagnósticas donde el diagnóstico diferencial se logra a través de un proceso de eliminación. Sin embargo, citan a la lipocalina(LCN2) como un novel biomarcador para el NPSLE coincidiendo con otras revisiones^{1,2}.

Los autores refieren que una combinación de diferentes péptidos("COPSLE") el 13S1212Cit3-IgM con 13S1210-IgG fue más efectiva para el diagnóstico del lupus, en aquellos casos de pacientes con anti-Sm y anti-cardiolipina negativos. También hacen referencia acerca a la combinación de plasmina urinaria con el inhibidor de la vía del factor tisular(TFPI) que tienen capacidad de discriminar la nefritis lúpica activa de la nefritis lúpica inactiva mucho más allá de los marcadores tradicionales.

Los autores concluyen que para la incorporación de estos biomarcadores en la clínica se requiere de pruebas estandarizadas, validadas al alcance de todos los laboratorios del mundo. Pruebas robustas, reproducibles, confiables, fáciles de realizar y asequibles.

Mi reflexión final, si bien una gran cantidad de nue-

vos biomarcadores han sido identificados en años recientes, debemos mantenernos cautos hasta que éstos puedan estar perfectamente validados y corroborados en una amplia serie de pacientes con lupus y en diferentes poblaciones. Así mismo me gustaría resaltar la importancia de estos biomarcadores en un mejor entendimiento de los mecanismos patogénicos del lupus, así como en un diagnóstico optimizado y como herramientas pronósticas precisas, conduciéndonos hacia la medicina personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gongjun T, Tianfu W. Emerging Molecular Markers Towards Potential Diagnostic Panels for Lupus. *Front Immunol*. 2021; 12: 808839.
2. Capecchi R, Migliorini P. New biomarkers in SLE: from bench to bedside. *Rheumatology* 2020; 59: v12-v18.
3. Lindblom J, Ioannisa C. Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: current insights. *Current Opinion in Rheumatology*: March 2022 - Volume 34 - Issue 2 - p 139-149.

Autor para correspondencia

Correo electrónico: mtmartinez@med.una.py
(M. T. Martínez de Filártiga)