



XVII Congreso Colombiano y XI Congreso Internacional de Genética Humana



Avances en la genética y sus aplicaciones en la era de las ómicas

Junio 14 al 16 de 2023 Fórum UPB Medellín - Colombia

Organizan:





La Tautología Autoinmune
De la hipótesis a la búsqueda del paradigma

Juan-Manuel Anaya

Esta presentación ...

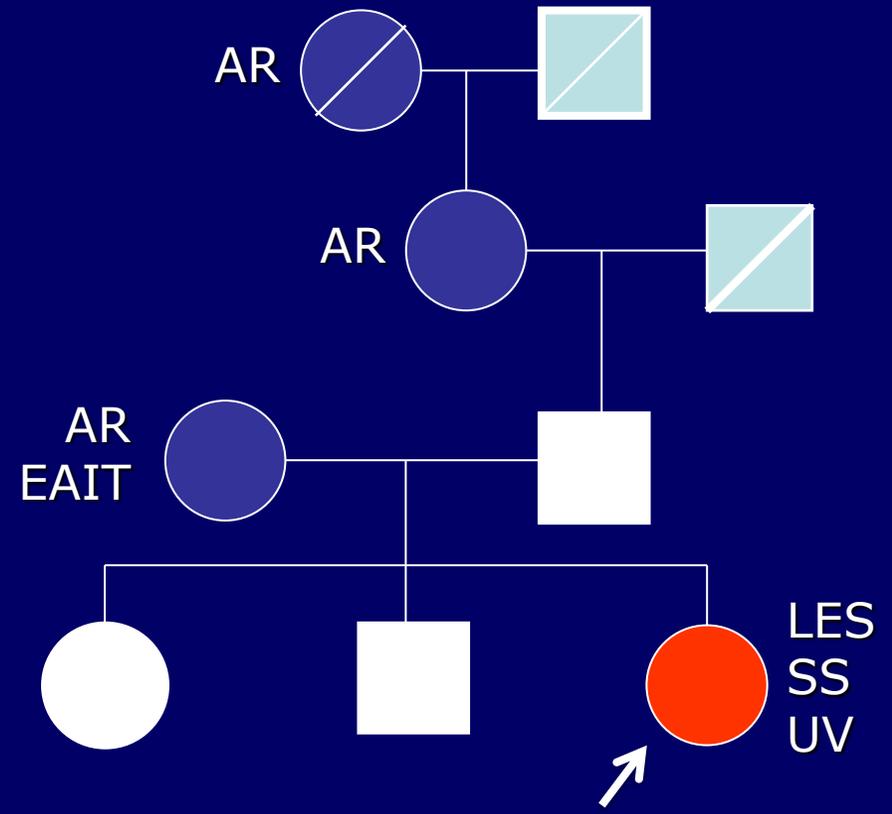


XVII Congreso Colombiano y
XI Congreso Internacional de Genética Humana

Avances en la genética y sus aplicaciones en la era de las ómicas
Junio 14 al 16 de 2023 Fórum UPB Medellín - Colombia



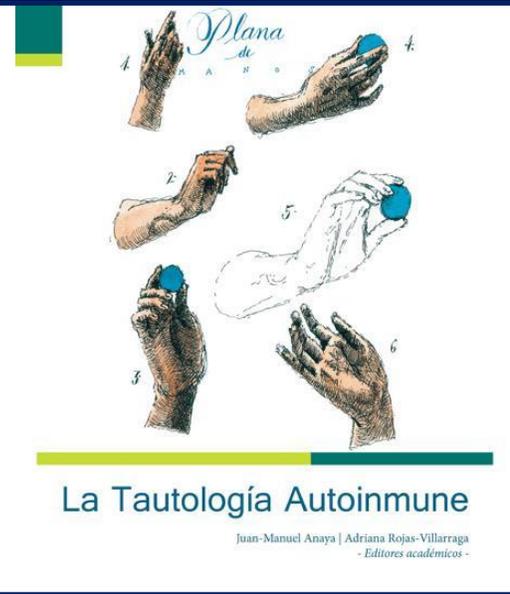
- Está basada en la experiencia y la evidencia.
- Resultado de trabajo de equipo. Sin IA
- Exenta de conflicto de interés.
- Inquietudes: [anayajm@gmail](mailto:anayajm@gmail.com)
[@JuanMAnayaC](https://twitter.com/JuanMAnayaC)



La Tautología Autoinmune

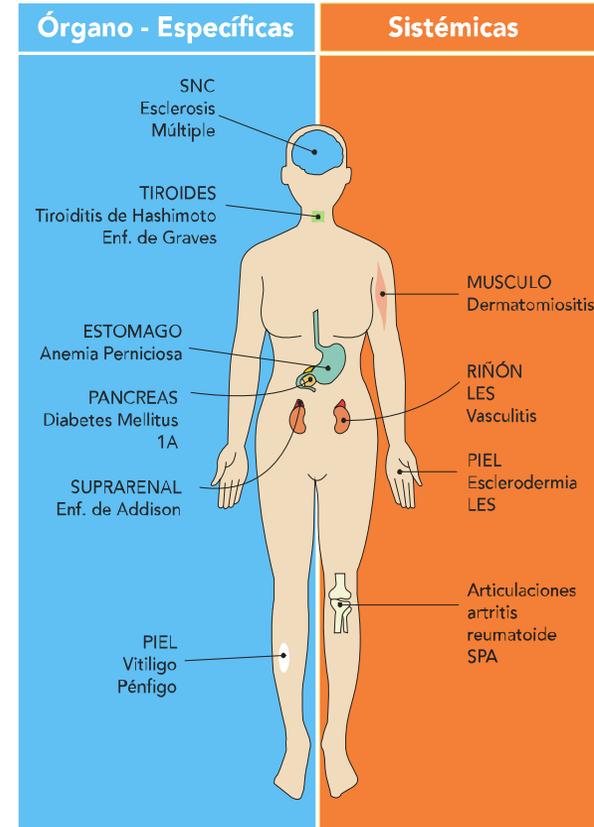
De la hipótesis a la búsqueda del paradigma

- ¿Qué son las enfermedades autoinmunes?
- ¿Qué es la tautología autoinmune, y por qué es importante?

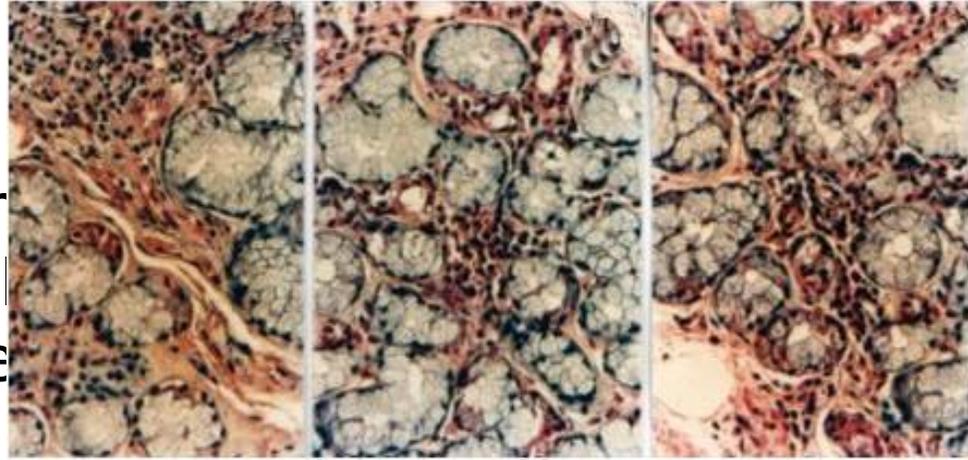


¿Qué son las Enfermedades Autoinmunes?

- ✓ Daño tisular por parte del sistema inmune, luego de la pérdida de tolerancia.
Ej: diabetes infantil, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, etc.



Las er
de l
caracte

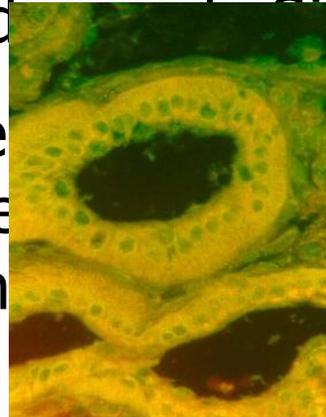


producto
y se
mediado

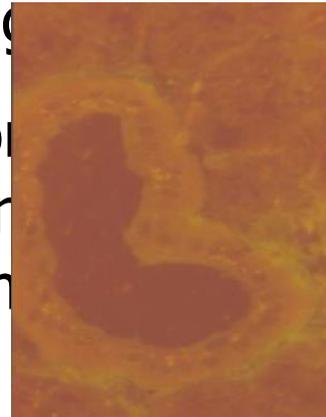
(re
in



SS-1



SS-2



CTR

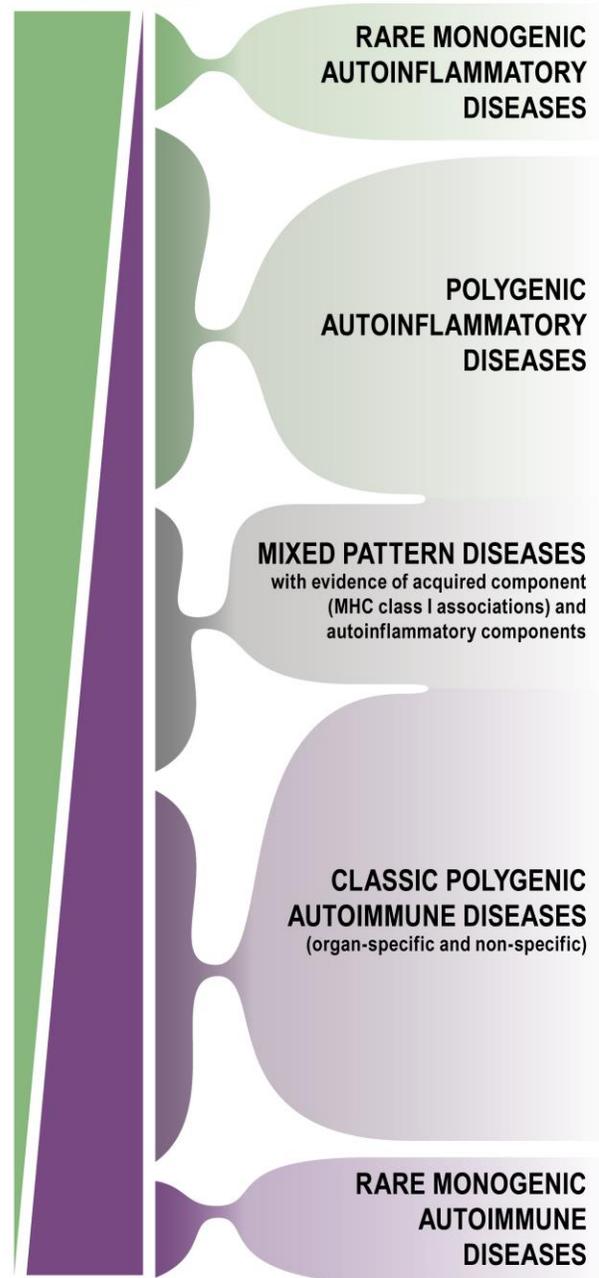
so
e

Criterios de Enfermedad Autoinmune

Postulados de Witebsky

			LES	AR	SS	SGB
Evidencia Directa	Respuesta Linfocitaria B Autoanticuerpos	Alteran la función	+	+	+	+
		Localizados	+	+	+	+
		Complejos inmunes lesionales	+	+	+	+
		Trasferencia pasiva	+		+	+
	Respuesta Linfocitaria T	Proliferación <i>in vitro</i> en respuesta al auto-antígeno	+	+		+
		Transferencia a modelo murino inmuno-deficiente	+	+		+
		Citotoxicidad <i>in vitro</i> contra células del órgano blanco	+	+	+	+
Evidencia Indirecta	Reproducción (o inducción) mediante inmunización		+	+	+	+
	Reproducción de la enfermedad por idiotipos		+	+		+
	Modelos animales espontáneos		+	+	+	+
	Modelos animales por manipulación inmune		+	+	+	+
Evidencia Circunstancial	Autoanticuerpos		+	+	+	+
	Poliautoinmunidad		+	+	+	+/-
	Asociación con HLA		++	++	++	+/-
	Infiltración linfocitaria		+	+	+	+
	Buena respuesta a la inmunosupresión		+	+	+	+

AUTOINFLAMMATORY



**RARE MONOGENIC
AUTOINFLAMMATORY
DISEASES**

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA
Blau syndrome (uveitis)

**POLYGENIC
AUTOINFLAMMATORY
DISEASES**

Crohn disease, ulcerative colitis
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associations)
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis
Idiopathic uveitis
Acne and acneform associated diseases
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

**MIXED PATTERN DISEASES
with evidence of acquired component
(MHC class I associations) and
autoinflammatory components**

Ankylosing spondylitis
Reactive arthritis
Psoriasis/psoriatic arthritis
Behcet Syndrome
Uveitis (HLA-B27 associated)

**CLASSIC POLYGENIC
AUTOIMMUNE DISEASES
(organ-specific and non-specific)**

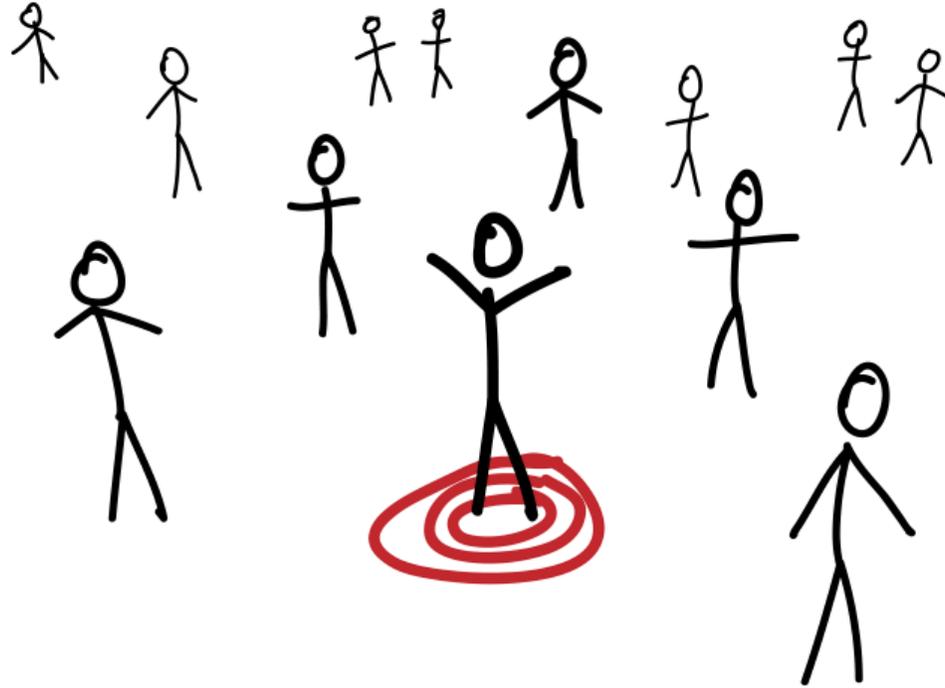
Rheumatoid arthritis
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)
Coeliac disease
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia
Autoimmune thyroid disease
Addison disease
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo
Myasthenia gravis
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
Goodpasture syndrome
ANCA associated vasculitis
Type 1 diabetes
Sjogren syndrome
Systemic lupus erythematosus

**RARE MONOGENIC
AUTOIMMUNE
DISEASES**

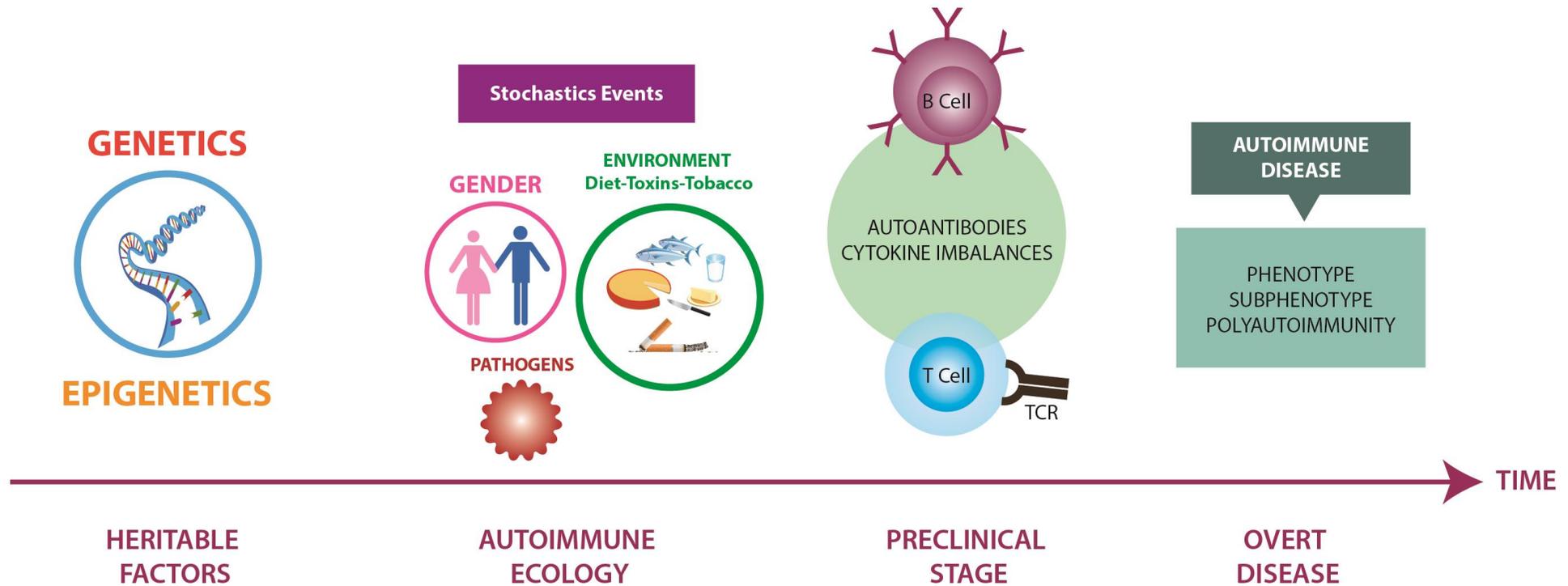
ALPS, IPEX, APECED

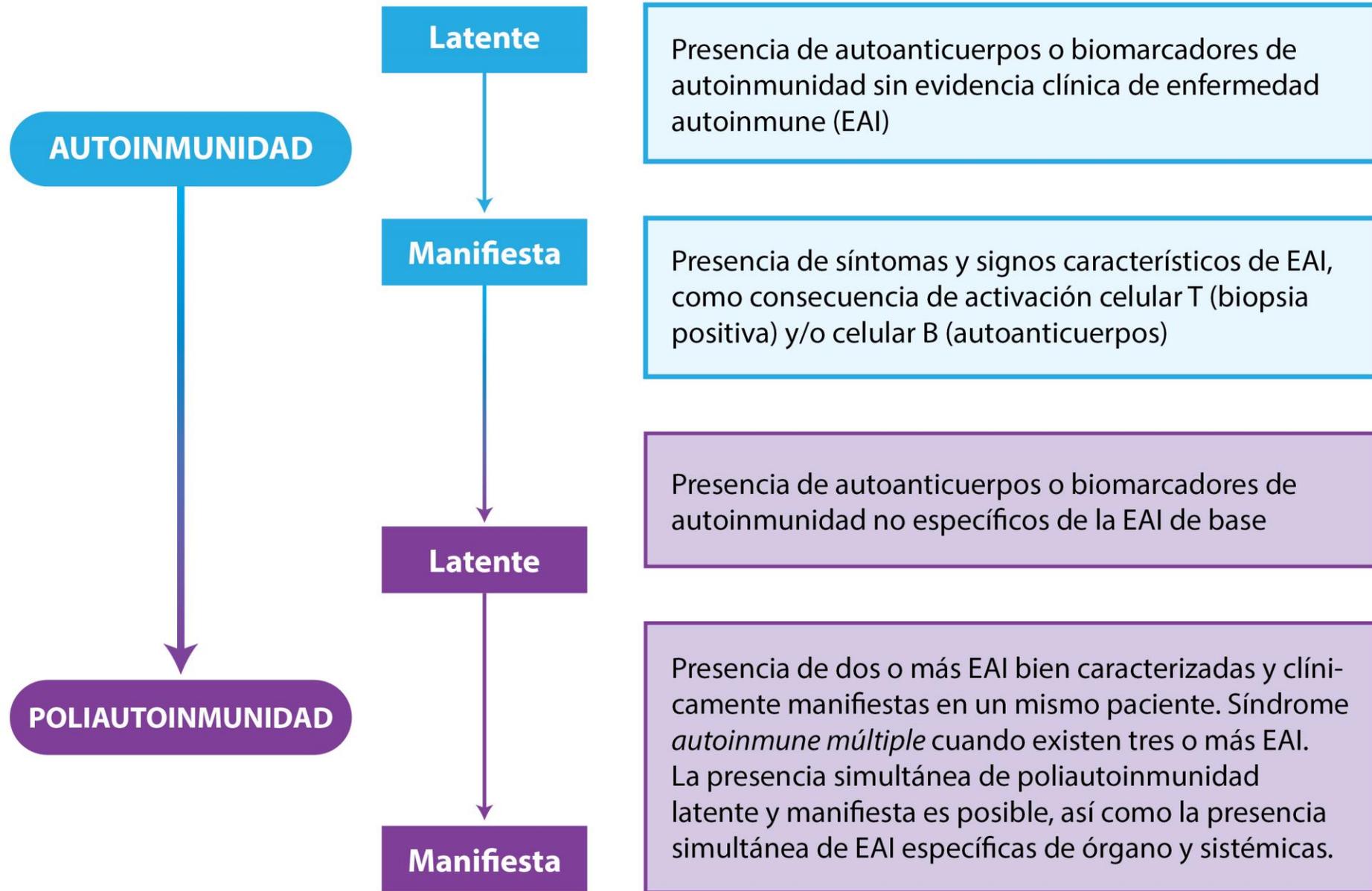
AUTOIMMUNE

¿A Quién le da una Enfermedad Autoinmune?



Fisiopatología de las Enfermedades Autoinmunes





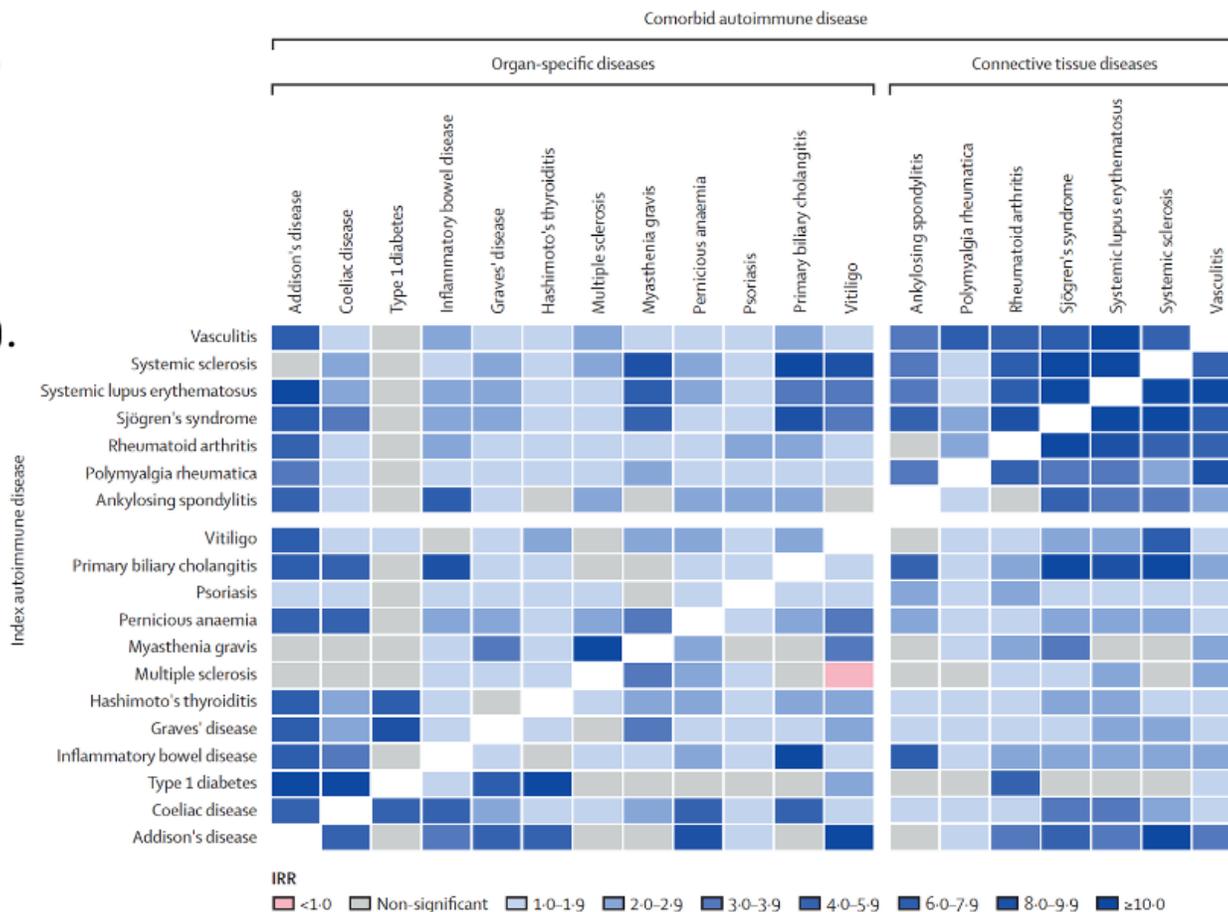
Aumento de la Incidencia y Prevalencia de las Enfermedades Autoinmunes

THE LANCET

Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK

Nathalie Conrad, Shivani Misra, Jan Y Verbakel, Geert Verbeke, Geert Molenberghs, Peter N Taylor, Justin Mason, Naveed Sattar, J
Iain B McInnes, Kamlesh Khunti, Geraldine Cambridge

- La prevalencia combinada de las 19 enfermedades autoinmunes, estandarizadas por edad y sexo, fue del **10,2%** (13,1% para mujeres y 7,4% para hombres).
- Edad media al diagnóstico 54,0 años (DE 21,4).
- Mujeres 64%.
- El número de nuevos diagnósticos de enfermedades autoinmunes aumentó un 22 % durante el período de estudio (2017–19 frente a 2000–02), en gran parte debido a la **poliautoinmunidad**
- En general, la incidencia de enfermedades autoinmunes fue mayor en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos.



Razones de tasas de incidencia para el desarrollo de poliautoinmunidad

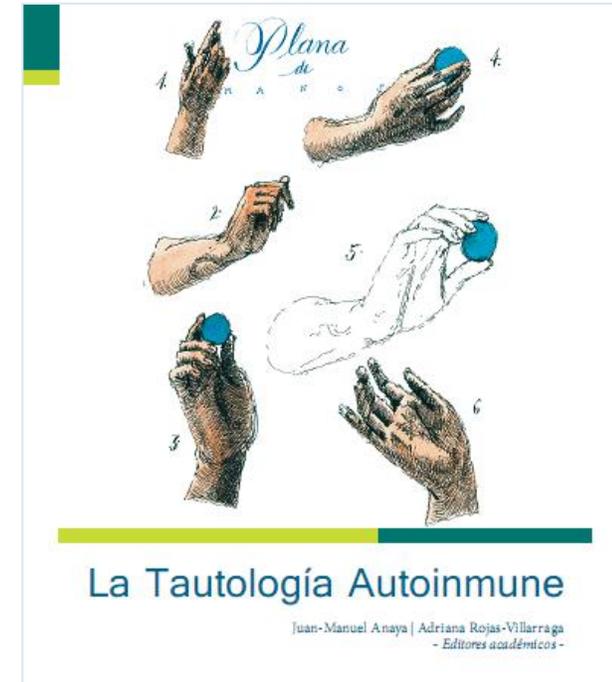
¿Qué es la Tautología Autoinmune?

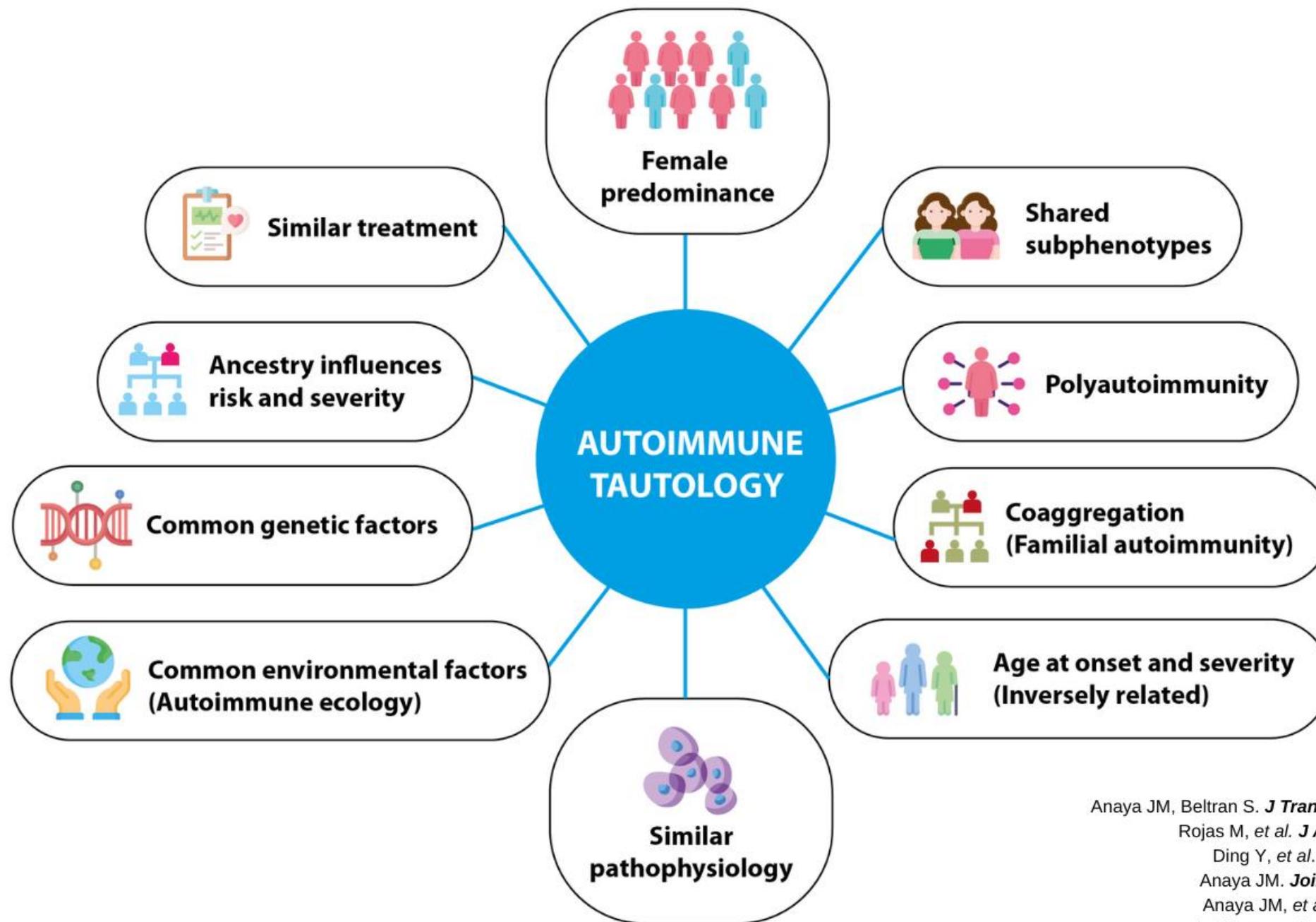
En **retórica**, tautología (del griego *ταυτολογία*, “decir lo mismo”) es una afirmación obvia.

En **lógica**, una tautología es una fórmula que resulta verdadera en cualquier interpretación.

En **autoinmunidad**, tautología indica que las enfermedades autoinmunes (EAI) son similares unas a otras.

$$Vpq = EAI_1 \sim EAI_2 \sim EAI_3$$





Anaya JM, Beltran S. *J Transl Autoimmun.* 2023;6:100150

Rojas M, et al. *J Autoimmun.* 2022;126:102780.

Ding Y, et al. *Front Genet.* 2021;12:758041.

Anaya JM. *Joint Bone Spine.* 2017;84:251-3.

Anaya JM, et al. *Front Immunol.* 2016;7:139.

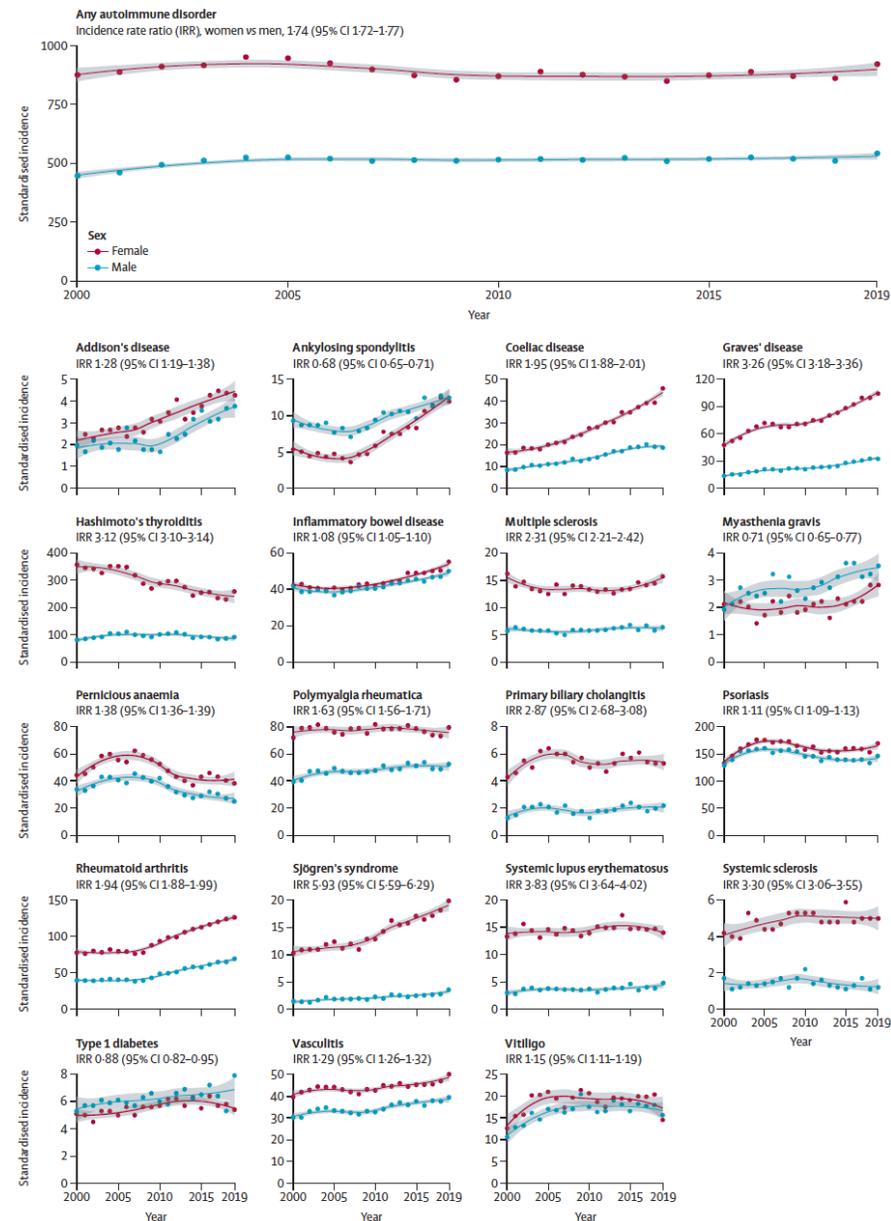
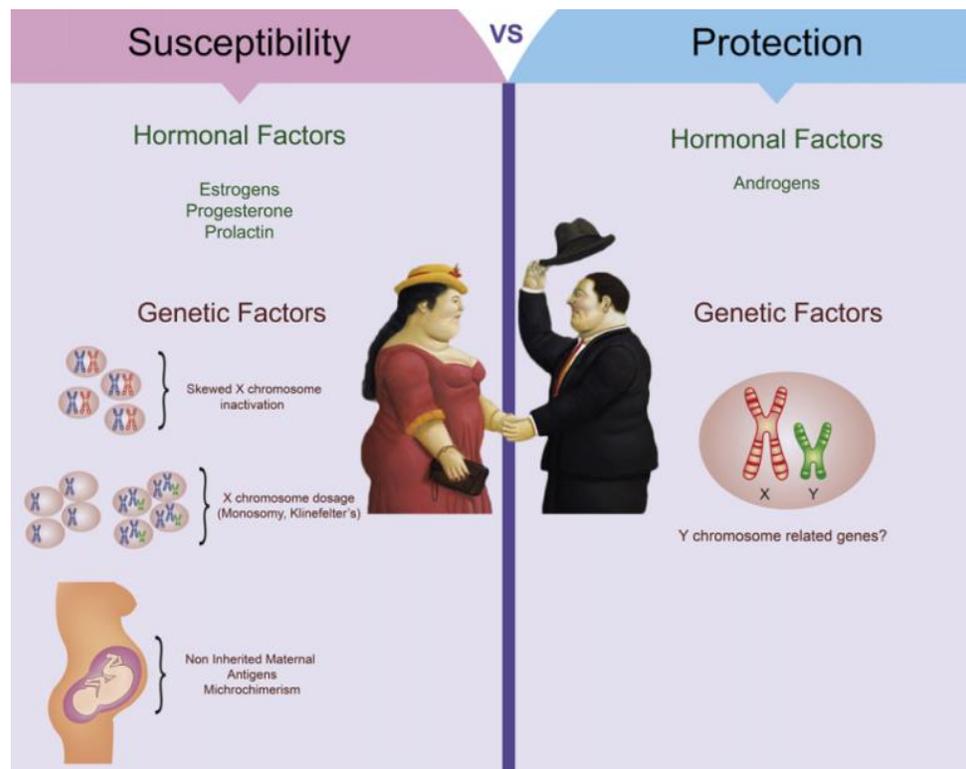
Anaya JM, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43:256-64.

Anaya JM. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:147.

Anaya JM, et al. *Clin Dev Immunol.* 2006;13:185-95.

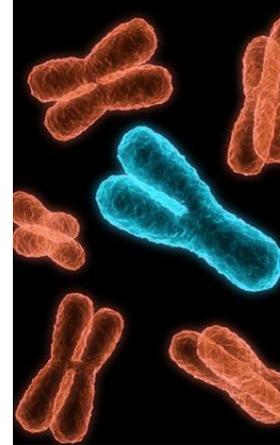
La Tautología Autoinmune

Preponderancia Femenina



Síndrome de Klinefelter y Trisomía XXX y Enfermedades Autoinmunes

- Enf. de Addison
- Diabetes mellitus tipo 1
- Esclerosis múltiple
- Hipotiroidismo
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico



CD40L, CD99, LAMP2, IRAK1, TLR7, USP27X, DDX3X, CXORF21 y *XIAP*, la mayoría de los cuales están involucrados en el sistema inmunológico innato y adaptativo, y sus proteínas se producen el doble en mujeres que en hombres.

Mousavi MJ, et al. *Mol Med*. 2020;26:127.
Sharma R, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2187-92.
Harris VM, et al. *Clin Immunol*. 2016;168:25-29.
Liu K, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1290-1300.
Seminog OO, et al. *Autoimmunity*. 2015;48:125-8.

Subfenotipos compartidos entre las enfermedades autoinmunes

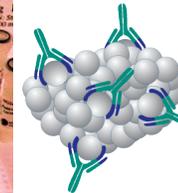
- **Clínicos**

- Artritis no erosiva
- Fotosensibilidad
- Fenómeno de Raynaud
- Alopecia
- Depresión
- Enfermedad cardiovascular

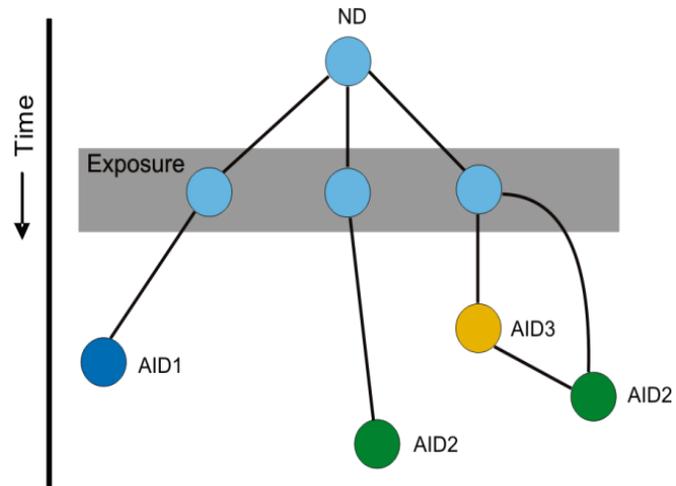


- **Laboratorio**

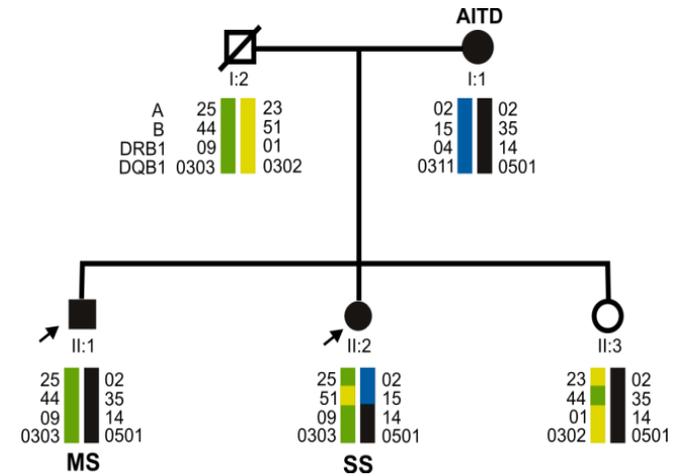
- Anticuerpos antinucleares
- Factor reumatoide
- Anticuerpos anti-Ro



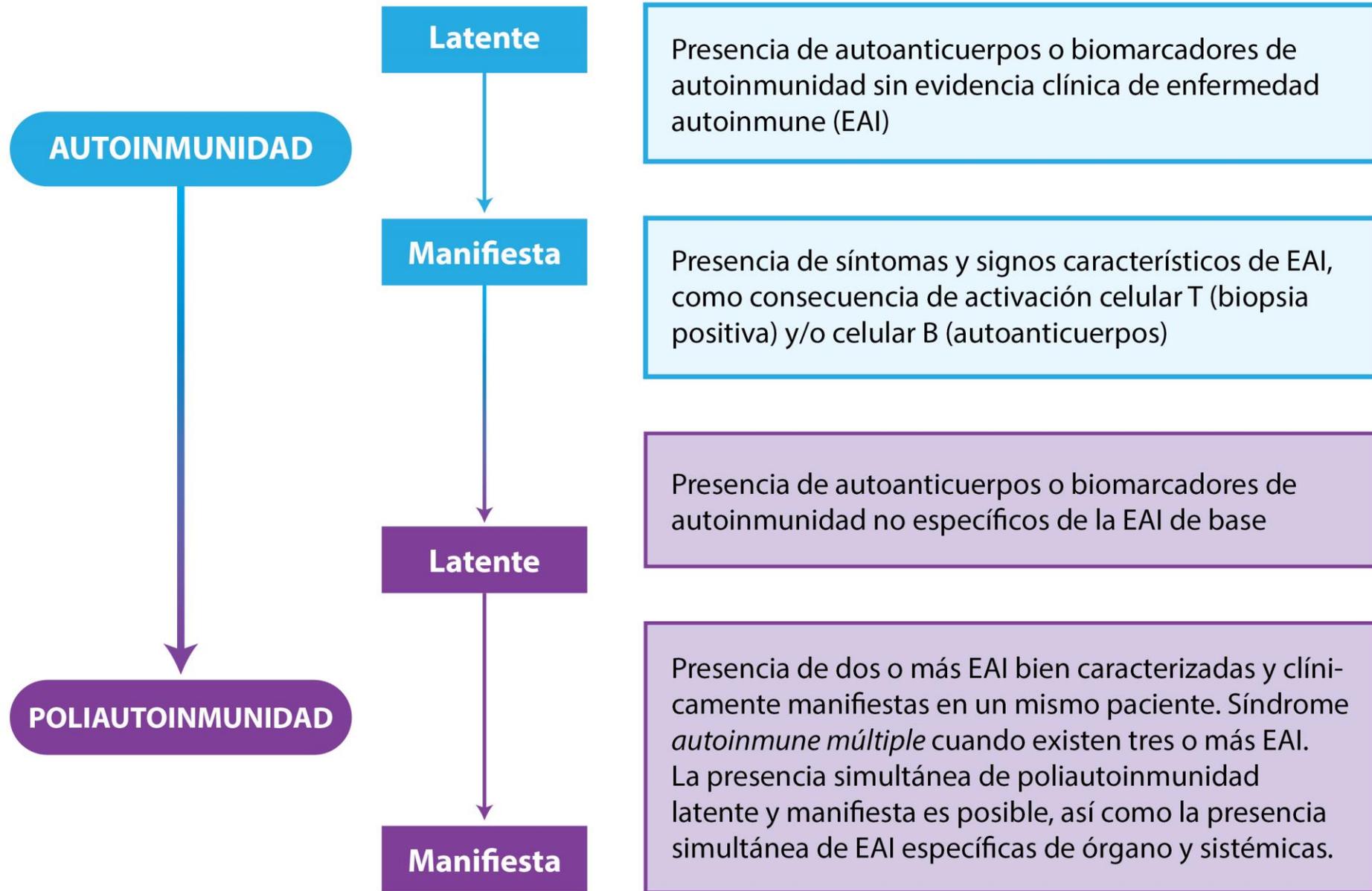
Poliautoinmunidad



Autoinmunidad Familiar



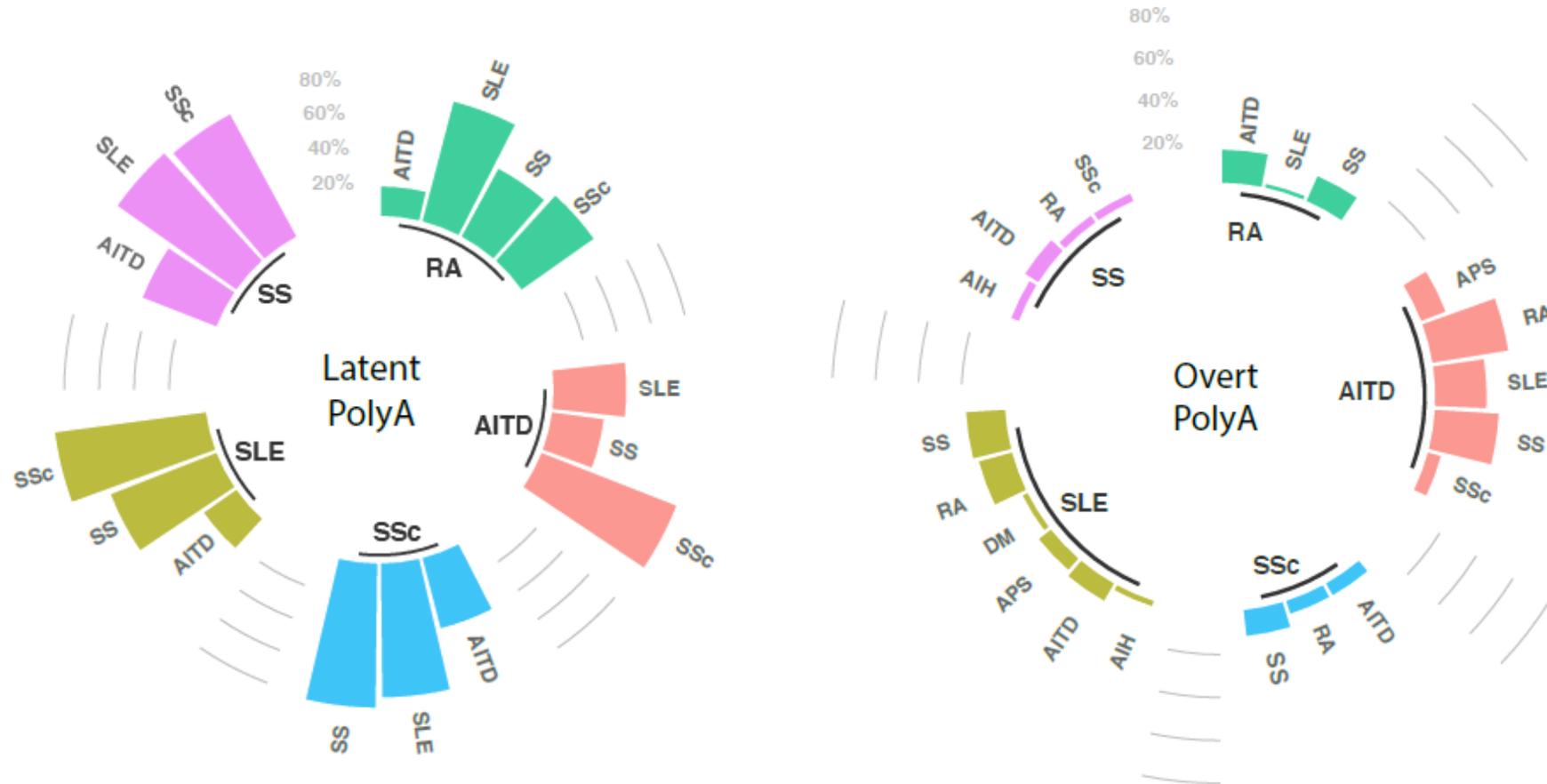
Anaya et al. *Clin Dev Immunol*. 2006
 Anaya et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2007
 Castiblanco J and Anaya JM. *Ann NY Acad Sci* 2007
 Rojas-Villarraga et al. *Autoimmun Rev* 2010
 Anaya JM. *Arthritis Res Ther* 2010
 Rojas-Villarraga et al. *Autoimmune Dis* 2012
 Anaya et al. *Autoimmune Dis* 2012
 Cárdenas-Roldan et al. *BMC Medicine* 2013
 Anaya JM, et al. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016
 Anaya JM. *Joint Bone Spine*. 2017



Poliautoinmunidad Latente y Manifiesta

254 pacientes consecutivos (AR, n:146, LES, n:45, SS, n:29, EAIT, n:17 y SSc, n:17).

111 IgG y 97 IgM Autoanticuerpos (por micromatriz)



¿Qué tan Frecuente es la Poliautoinmunidad Manifiesta?

Lupus Eritematoso Sistémico 14%-41%

Rojas-Villarraga et al. *Autoimmun Rev* 2010;9: 229-32
Mena-Vázquez et al. *Rheumatology* 2020;59:2043-51

Artritis Reumatoide 14%

Anaya, et al. *Front Immunol.* 2016;7:139
Ordoñez-Cañizares, et al. *J Clin Rheumatol.* 2020 (in press)

Síndrome de Sjögren 33% - 52%

Amador-Patarroyo, et al. *J Autoimmun.* 2012;39:199-205.
Lockshin, et al. *Lupus Sci Med.* 2015;2:e000084

Esclerodermia 38%

Hudson, et al. *J Autoimmun.* 2008;31(2):156-159.

Enfermedad Celíaca 35%

Demirezer Bolat, et al. *Digestion.* 2015;92:185-91.

Colangitis Biliar Primaria 32%

Gershwin, et al. *Hepatology* 2005;42:1194-202.

Vitiligo 15%-27%

Amerio, et al. *Eur J Dermatol.* 2010;20:354-8.
Hadi et al *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:628-33.

Enf. Autoinmune Tiroidea 14%

Boelaert, et al. *Am J Med* 2010;123:183.e1-9.
Lithell A, et al. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:375-89

Miastenia Gravis 13%

Mao, et al. *Int J Neurosci* 2011;121:121-9.

Eclerosis Multiple 8% - 26%

Barcellos, et al. *Lancet Neurol* 2006; 5: 924–31
Deretzi, et al. *Acta Neurol Scand* 2015;131:225-30.
Marrie, et al. *Mult Scler.* 2015;21:282-93.

Diabetes tipo 1 (adultos) 18%-38.5%

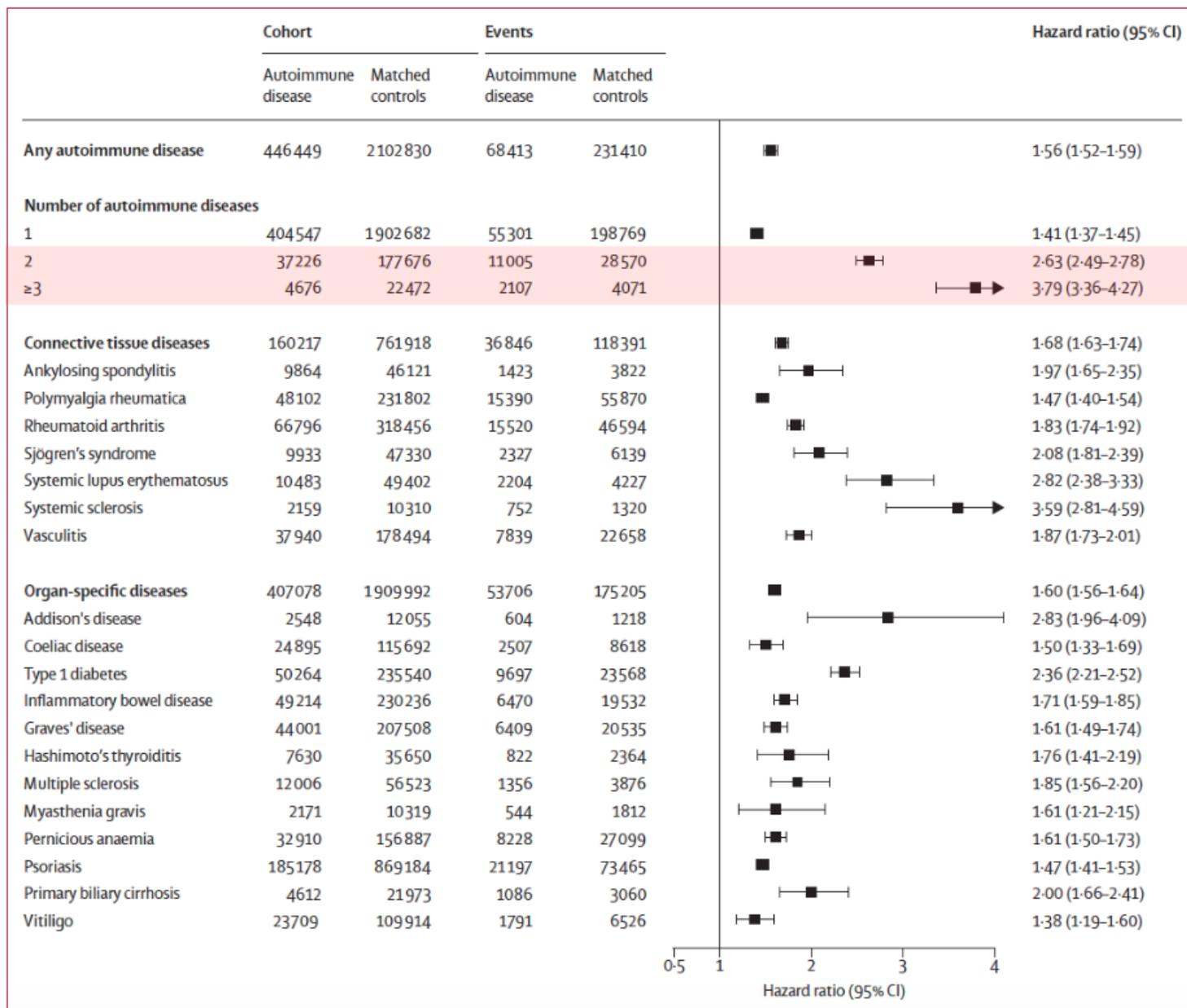
Bao YK, et al. *J Diabetes.* 2019;11:273–79.

La Poliautoinmunidad Manifiesta es Frecuente!

Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK

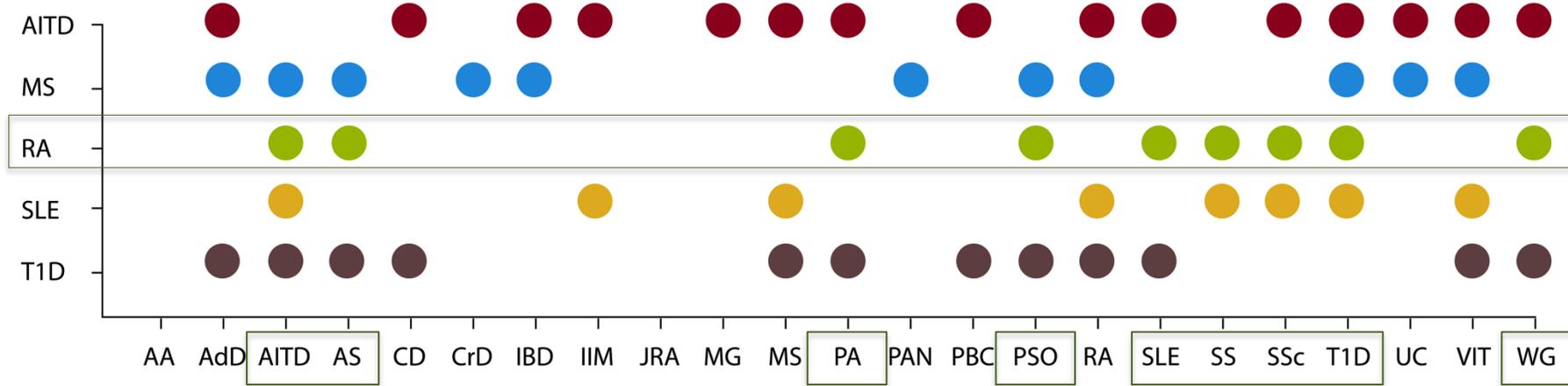
Nathalie Conrad, Geert Verbeke, Geert Molenberghs, Laura Goetschalckx, Thomas Callender, Geraldine Cambridge, Justin C Mason, Kazem Rahimi, John J V McMurray, Jan Y Verbakel

- Estudio poblacional. 446.449 pacientes con cualquiera de las 19 enfermedades autoinmunes (EA) recién diagnosticadas entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2017, y 2.102.830 controles.
- Ambas cohortes fueron seguidas hasta el 30 de junio de 2019. Se investigó la incidencia de 12 resultados cardiovasculares.
- La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) fue de 23,3 eventos por 1000 pacientes-año entre los pacientes con EA y de 15,0 eventos por 1000 pacientes-año entre los controles (HR 1,56. IC 95 %: 1,52–1,59).
- Se observó un aumento del riesgo de ECV para cada EA individual, que aumentó progresivamente con **POLIAUTOINMUNIDAD**: una enfermedad: HR 1,41 [IC 95% 1,37–1,45]; dos enfermedades: 2,63 [2,49–2,78]; tres o más enfermedades: 3,79 [3,36–4,27].



Hazard ratios for incident CVD among patients with ADs compared with matched controls, stratified by AD

¿Cómo Coagregan las Enfermedades Autoinmunes?



La Tautología Autoinmune

Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

1. Preponderancia femenina
2. Signos y síntomas compartidos
3. Poliautoinmunidad
4. Agregación
- 5. Severidad en función de la edad de inicio**
6. Fisiopatología similar
7. Agentes medioambientales similares
8. Influencia de la ancestría en el curso
9. Factores genéticos comunes
10. Tratamiento similar

Hindawi Publishing Corporation
Autoimmune Diseases
Volume 2012, Article ID 251730, 7 pages
doi:10.1155/2012/251730

How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases?

Manuel J. Amador-Patarroyo, Alberto Rodríguez-Rodríguez, and Gladis Montoya-Ortiz

Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario,
Carretera 24 # 63-C-69, Bogotá, Colombia

Correspondence should be addressed to Manuel J. Amador-Patarroyo, maneljose@hotmail.com

Received 7 October 2011; Accepted 31 October 2011

Academic Editor: Adriana Rojas-Villarraga

Copyright © 2012 Manuel J. Amador-Patarroyo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The age at onset refers to the time period at which an individual experiences the first symptoms of a disease. In autoimmune diseases (ADs), these symptoms can be subtle but are very relevant for diagnosis. They can appear during childhood, adulthood or late in life and may vary depending on the age at onset. Variables like mortality and morbidity and the role of genes will be reviewed with a focus on the major autoimmune disorders, namely, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS), type 1 diabetes mellitus (T1D), Sjögren's syndrome, and autoimmune thyroiditis (AITD). Early age at onset is a worst prognostic factor for some ADs (i.e., SLE and T1D), while for others it does not have a significant influence on the course of disease (i.e., SS) or no unanimous consensus exists (i.e., RA and MS).

1. Introduction

Autoimmune diseases (ADs) affect approximately 5% of the world population [1, 2]. The age at onset varies widely depending on the disease. For example, sixty-five percent of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) start manifesting their symptoms between ages 16 and 55 [3]. Another 20 percent manifest them before age 16 and the remaining 15 percent after age 55 [4]. Rheumatoid arthritis (RA) can begin at any age but has its peak between ages 30 and 55 [5]. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a term used to describe the autoimmune, inflammatory joint condition that develops in children. Another prevalent AD is Sjögren's syndrome (SS) which is considered to be more prevalent in women between ages 45 and 50 [6]. Multiple Sclerosis (MS) usually appears between ages 20 and 40, and it is very rare during adolescence [7]. Type 1 diabetes mellitus (T1D) is considered a childhood and adolescent disease with two peaks of onset, one between ages 5 and 9 and a second between ages 10 and 14 [8]. On the other hand, an adult

during adulthood [10]. Herein, we analytically reviewed the effect of age at onset on the most prevalent ADs, their clinical differences (Table 1), and their genetic and immunologic relationships (Table 2).

2. Systemic Lupus Erythematosus

SLE is a chronic AD that affects individuals of every age. It is more common in adults, but it may be diagnosed during childhood as well [11]. Childhood disease onset is characterized by a high degree of morbidity compared with adult SLE populations [12]. It is associated with a higher mean in the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) scores at presentation. The patients have a higher frequency of renal disease, malar rashes, pericarditis, hepatosplenomegaly, and hematologic alterations [13]. In treatment, they usually have a higher use of prednisone and the need for additional immunosuppressive therapies [14]. Patients at this age are susceptible to a longer lifetime of damage from the disease flares and the treatment side effects

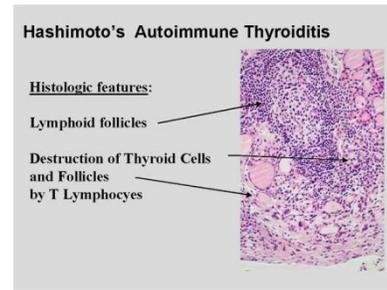
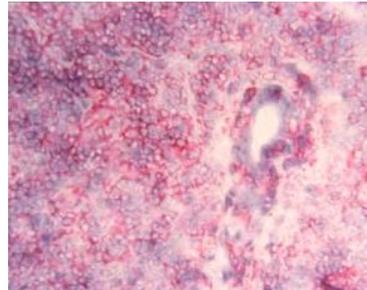
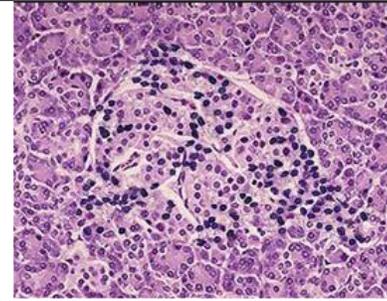
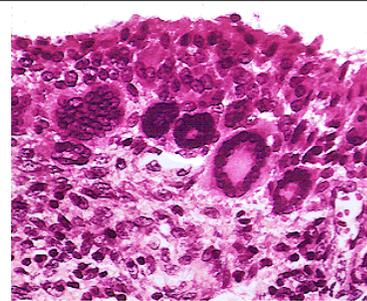
	Early-AOD	Late-AOD
Rheumatoid arthritis	<ul style="list-style-type: none"> • Female • Higher educational level • Higher joint involvement • Extra-articular manifestations 	<ul style="list-style-type: none"> • Environmental exposure • Cardiovascular disease • Obesity
Systemic lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> • Cutaneous involvement • Antiphospholipid antibodies • Renal compromise 	<ul style="list-style-type: none"> • Environmental exposure
Sjögren's syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Cutaneous vasculitis 	
Multiple sclerosis	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxia • Higher EDSS score • Environmental exposure 	<ul style="list-style-type: none"> • Number of plaques in brain stem • Number of plaques in cerebellum

La Tautología Autoinmune

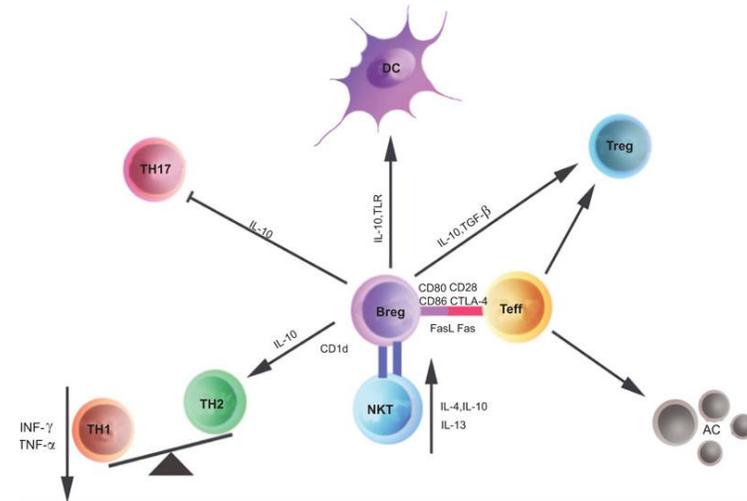
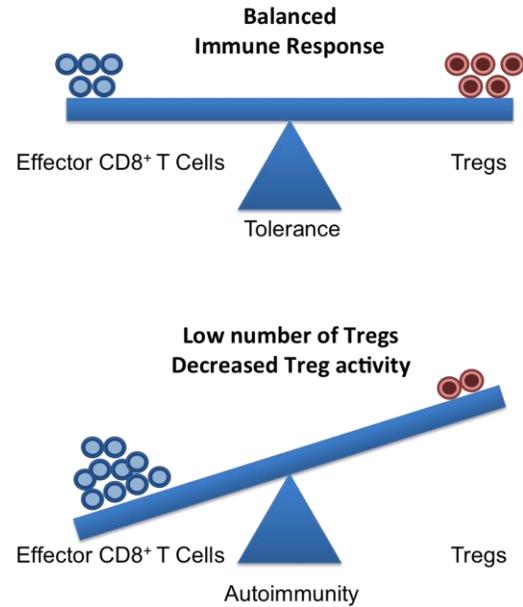
Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes

- ✓ Mecanismos comunes
- ✓ Fenotipo en función del órgano blanco

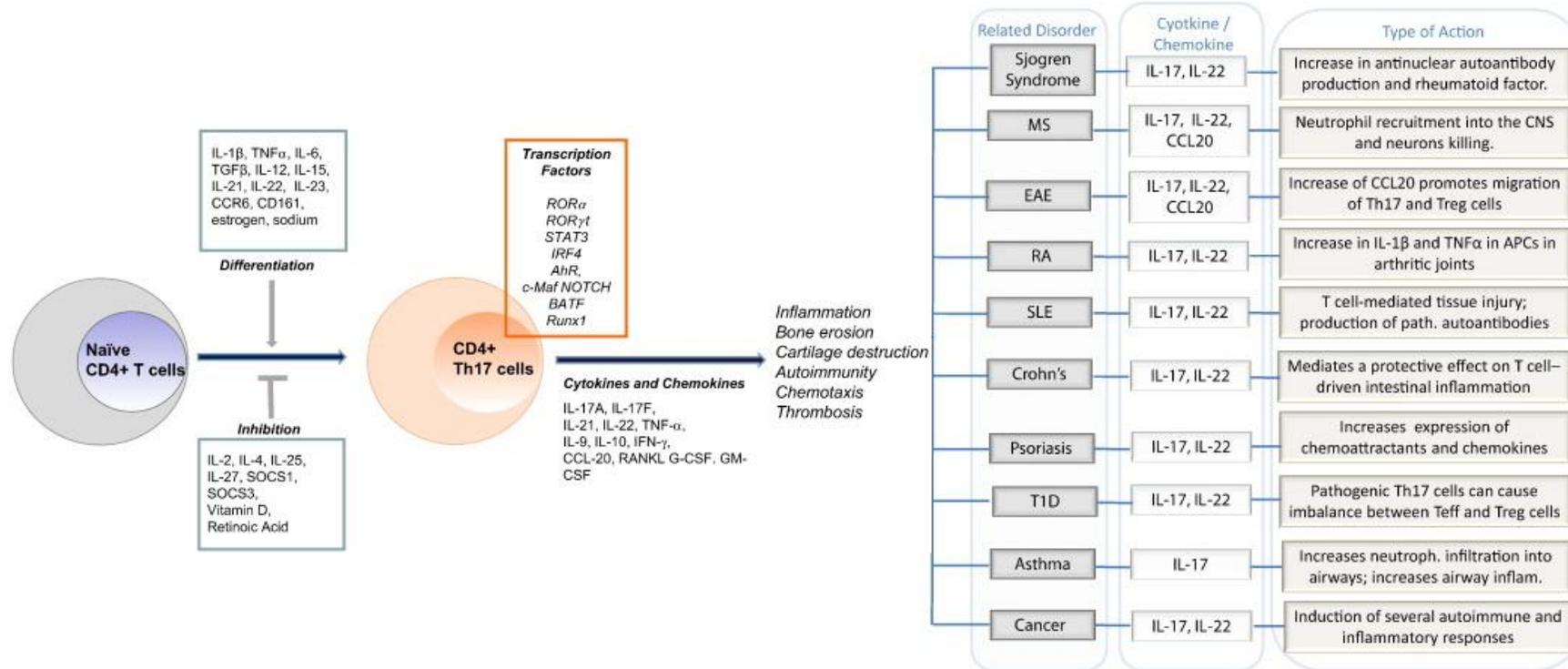


La función reguladora está disminuída en las enfermedades autoinmunes

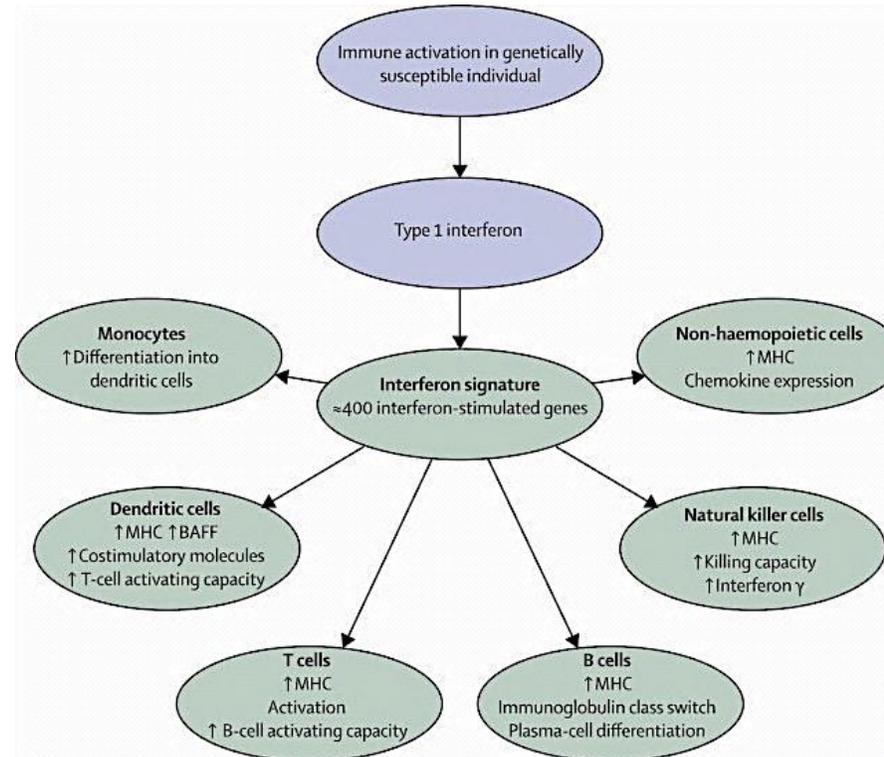


Luu VP *et al.* *Autoimmunity* 2014;47:1-12.
Vadasz Z *et al.* *FEBS Lett.* 2013;587:2074-8.
Yang M, *et al.* *Cell Mol Immunol* 2013;10:122-32.
Berthelot JM, *et al.* *Joint Bone Spine* 2013;80:18-22.

La participación de células Th17 es común

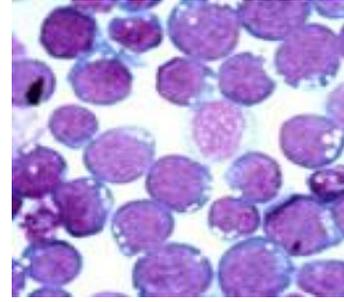


El interferón Tipo 1 es un mediador común en autoinmunidad



La Tautología Autoinmune

Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes



1. Preponderancia femenina
2. Signos y síntomas compartidos
3. Poliautoinmunidad
4. Coagregación – Autoinmunidad familiar
5. Severidad en función de la edad de inicio
6. Fisiopatología similar
7. **Agentes medioambientales similares**
Ecología Autoinmune - Exposoma

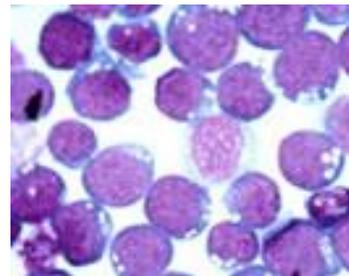
Ecología Autoinmune

- **Ecología** (del griego «οἶκος» *oikos*="hogar", y «λόγος» *logos*="conocimiento"). Ciencia que estudia las relaciones que se establecen entre los seres vivos y el entorno que les rodea.
- En el ambiente se incluyen las propiedades que pueden ser descritas como la suma de factores físicos y químicos (abióticos), y los demás organismos que comparten ese hábitat (factores bióticos).
- **Ecología humana.** Conexiones del individuo, o la población, con el ecosistema.
- **Ecología autoinmune.** Factores medioambientales que influyen sobre las enfermedades autoinmunes.

Factores Medioambientales – Ecología Autoinmune

Elemento (s) identificable (s) en el entorno físico, cultural, demográfico, económico, político, normativo o tecnológico que afecta la supervivencia, las operaciones y el crecimiento de un individuo o población:

- ✓ Agentes físico-químicos.
- ✓ Infecciones.
- ✓ Estilo de vida. Dieta, ejercicio, estrés.
- ✓ Factores sociales. Estrato socioeconómico, familia, amigos, servicios de salud, empleo.
- ✓ Factores psicológicos. Autoestima, autoconcepto, relaciones con la familia y amistades, estrés, creencias culturales.

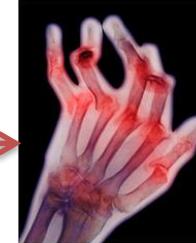


El Tabaquismo es un Factor Común de Riesgo de Autoinmunidad

**Colangitis
Biliar Primaria**



**Artritis
Reumatoide**



**Lupus
Eritematoso
Sistémico**



**Enf. Autoinmunes
Tiroideas**



**Esclerosis
Múltiple**

Brix TH, et al. *Arch Intern Med.* 2000;160:661-6.
Belbasis L, et al. *Lancet Neurol.* 2015;14:263-73.
Juran BD, et al. *Semin Liver Dis.* 2014;34:265-72.
Costenbader KH, Karlson EW. *Lupus* 2006;15:737-45.
Di Giuseppe D, et al. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R56.

COVID-19 y Autoinmunidad

Enfermedades autoinmunes asociadas temporalmente a la infección por SARS-CoV-2

Rodríguez Y, *et al.* **Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19.** *J Autoimmun.* 2020;114:102506.

Autoinmunidad Latente

Zhou, *et al.* **Clinical and Autoimmune characteristics of severe and critical cases of covid-19.** *Clin Transl Sci.* 2020

Bertin, *et al.* **Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity.** *Arthritis Rheumatol.* 2020

Zuo, *et al.* **Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19.** *Sci Transl Med* 2020

Zuniga M, *et al.* **Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients.** *Eur Respir J.* 2021;58:2100918.

Zuo Y, *et al.* **Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19.** *JCI Insight.* 2021;6:e150111.

Anaya, *et al.* **Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in COVID-19 patients** *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100091

Autoanticuerpos contra citoquinas y receptores

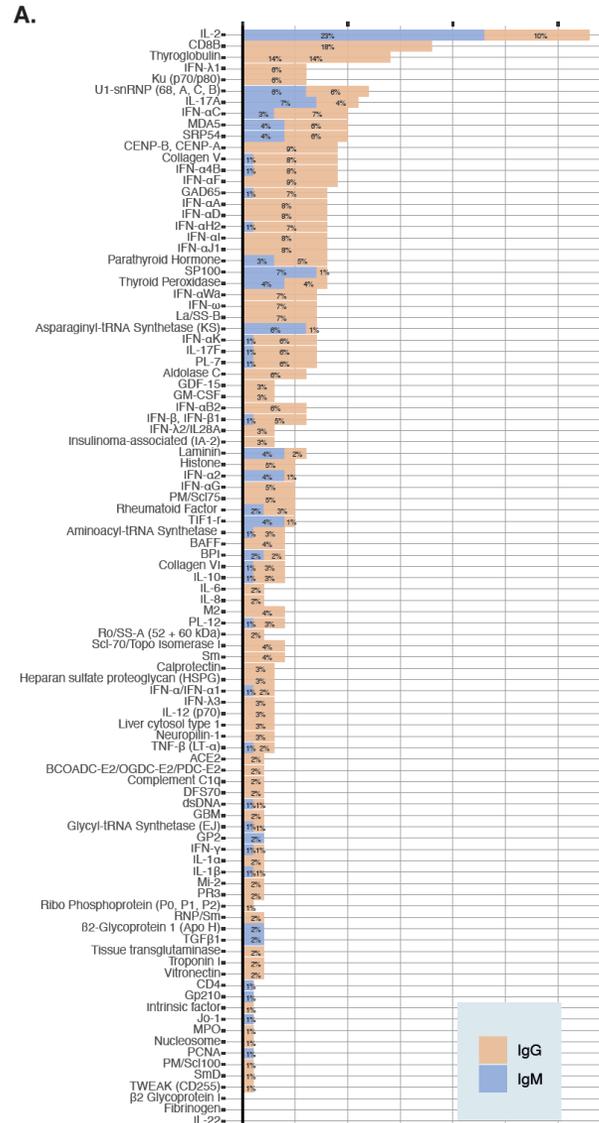
Bastard, *et al.* **Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** *Science.* 2020;370(6515):eabd4585.

Cabral-Marques O, *et al.* **Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity.** *Nat Commun.* 2022;13:1220.

Casciola-Rosen L, *et al.* **IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function.** *JCI Insight.* 2022;7:e158362.

Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome

Manuel Rojas¹, Yhojan Rodríguez^{1,2}, Yeny Acosta-Ampudia¹, Diana M. Monsalve¹, Chengsong Zhu³, Quan-Zhen Li³, Carolina Ramírez-Santana¹ and Juan-Manuel Anaya^{1,2*}



Auto-anticuerpo	N: 100	Reportado en COVID-19*
Anti-Tg	14 (14.0%)	Si
Anti-CENP-B, CENP-A	9 (9.0%)	Si
Anti-IFN-αF	9 (9.0%)	Si
Anti-IFN-α4B	8 (8.0%)	Si
Anti-IFN-αD	8 (8.0%)	Si
Anti-IFN-αI	8 (8.0%)	Si
Anti-IFN-αJ1	8 (8.0%)	Si
Anti-GAD65	7 (7.0%)	Si
Anti-IFN-αC	7 (7.0%)	Si
Anti-IFN-αH2	7 (7.0%)	Si
Anti-IFN-αWa	7 (7.0%)	Si
Anti-IFN- ω	7 (7.0%)	Si
Anti-La/SS-B	7 (7.0%)	Si
Anti-IFN-αB2	6 (6.0%)	Si
Anti-IFN-αK	6 (6.0%)	Si
Anti- IFN-λ1	6 (6.0%)	Si
Anti-Ku (p70/p80)	6 (6.0%)	Si
Anti-MDA5	6 (6.0%)	Si
Anti-PL-7	6 (6.0%)	Si
Anti-U1-snRNP (68, A, C, B)	6 (6.0%)	Si
Anti-Histone	5 (5.0%)	Si
Anti-IFN-αG	5 (5.0%)	Si
Anti-IFN-β, IFN-β1	5 (5.0%)	Si
Anti-PM/Sci75	5 (5.0%)	Si
Anti-CD8B	18 (18.0%)	No
Anti-IL-2	10 (10.0%)	No
Anti-Collagen V	8 (8.0%)	No
Anti-IFN-αA	8 (8.0%)	No
Anti-Aldolase C	6 (6.0%)	No
Anti-IL-17F	6 (6.0%)	No
Anti-SRP54	6 (6.0%)	No
Anti-PTH	5 (5.0%)	No

Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome

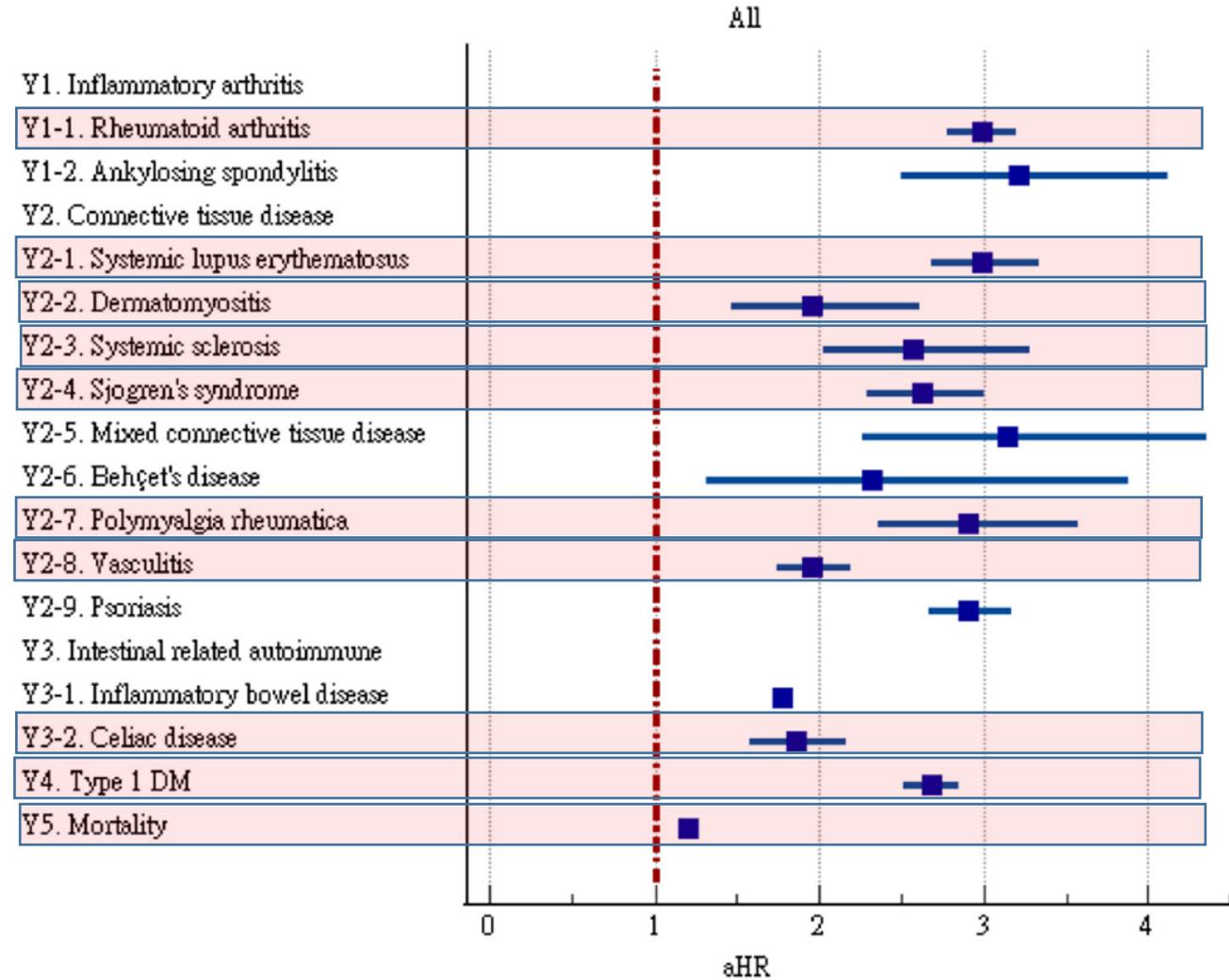
Manuel Rojas¹, Yhojan Rodríguez^{1,2}, Yeny Acosta-Ampudia¹, Diana M. Monsalve¹, Chengsong Zhu³, Quan-Zhen Li³, Carolina Ramírez-Santana¹ and Juan-Manuel Anaya^{1,2*} 

- Tres pacientes desarrollaron una enfermedad autoinmune manifiesta.
- Se encontraron anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en >85 % de los pacientes y se correlacionaron positivamente con los autoanticuerpos, la edad y el índice de masa corporal (IMC).
- Pocos autoanticuerpos fueron influenciados por la edad y el IMC.
- No hubo efecto del género sobre la expresión excesiva o insuficiente de autoanticuerpos.
- Los anticuerpos IgG anti-IFN- λ se asociaron con la persistencia de los síntomas respiratorios.
- ***En resumen***, la autoinmunidad es característica del PCS y la autoinmunidad latente se correlaciona con la respuesta humoral al SARS-CoV-2.

Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study

Renin Chang,^{a,b,c,m} Thomas Yen-Ting Chen,^{d,e} Shioh-Ing Wang,^{c,f,m} Yao-Min Hung,^{g,h,i,*} Hui-Yuan Chen,^c and Cheng-Chung James Wei^{c,j,k,l,**}

- Evaluación retrospectiva de 1'774.910 personas, de las cuales 887,455 tuvieron COVID-19, y un número igual no presentó la enfermedad. Pareamiento por puntaje de propensión.
- Base de datos TriNetX (48 organizaciones internacionales de atención médica, con el mayor conjunto de datos de COVID-19 a nivel mundial).
- Se confirmó la realización de dos pruebas de diagnóstico para SARS-CoV-2, mediante PCR, las cuales fueron positivas en los casos y negativas en los controles. Se hizo un seguimiento a los 30 días de la prueba, y durante 6 meses después.
- Aumento significativo del riesgo, en cocientes de riesgo ajustados (aHR), para LES (2.99), AR (2.98), PR (2.90), T1D (2.68), enf. celíaca (2.68), SS (2.62), SSc (2.58), vasculitis (1.96) y DPM (1.96). Se observó también un aumento del riesgo de SPA (3.21) y de psoriasis (2.91). Así mismo, el riesgo de mortalidad, al final del estudio, fue un 20% mayor en los pacientes que en los controles.

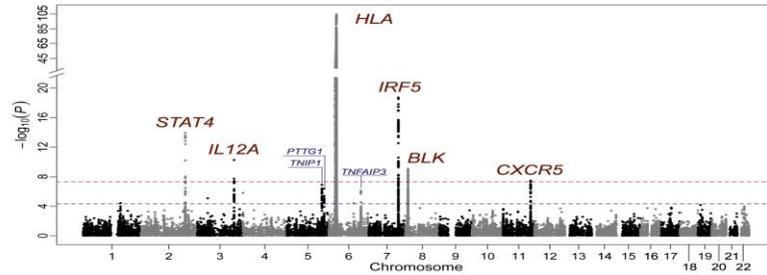


La Tautología Autoinmune

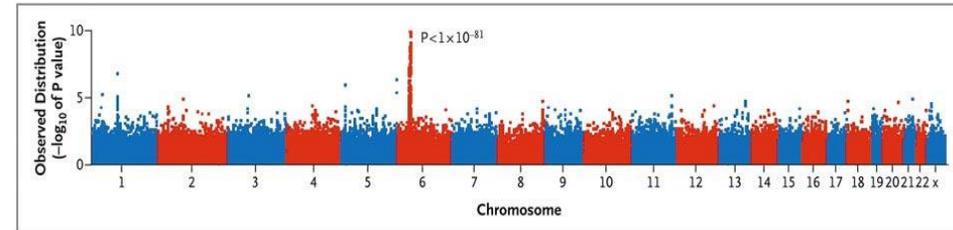
Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

1. Preponderancia femenina
2. Signos y síntomas compartidos
3. Poliautoinmunidad
4. Coagregación – Autoinmunidad familiar
5. Severidad en función de la edad de inicio
6. Fisiopatología similar
7. Agentes medioambientales similares
- 8. Factores genéticos comunes**
9. Influencia de la ancestría en el curso clínico
10. Tratamiento similar

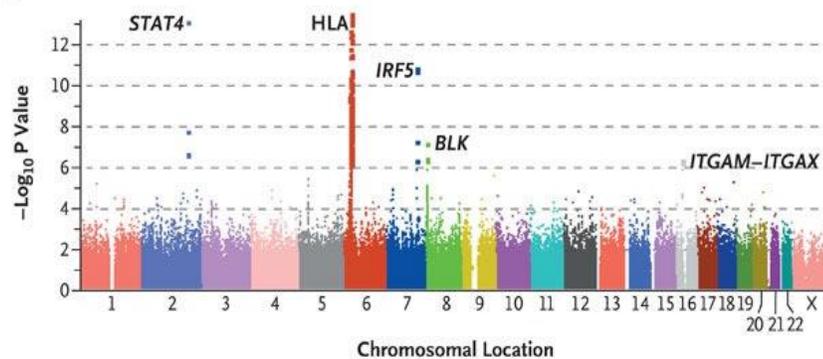
El HLA tiene la asociación más fuerte con enfermedades autoinmunes



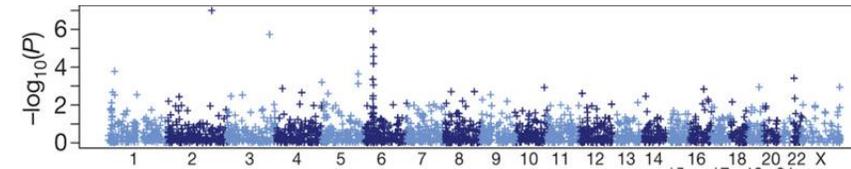
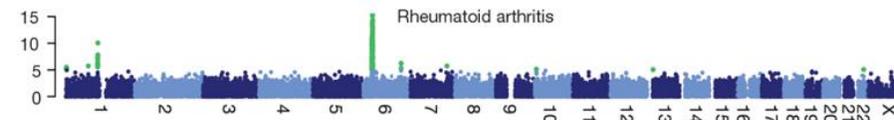
Síndrome de Sjögren



Esclerosis Múltiple



Lupus Eritematoso Sistémico



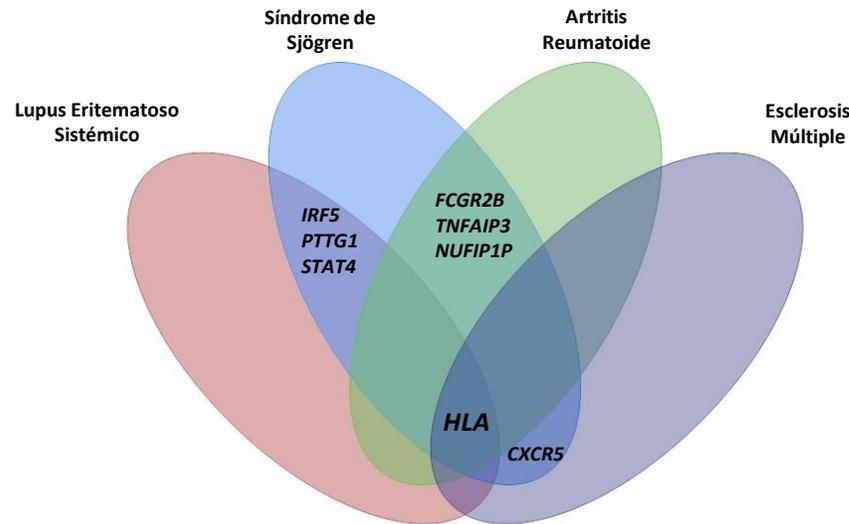
Artritis Reumatoide

Lessard CJ et al. *Nat Genetics* Nat Genet 2013;45:1284-92.
 MS: International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. *NEJM* 2007 30;357:851-62.
 Hom G et al. *NEJM* 2008;358:900
 Wellcome Trust Case Control Consortium *Nature* 2007; 447: 661.
Nature 2010; 464: 713.

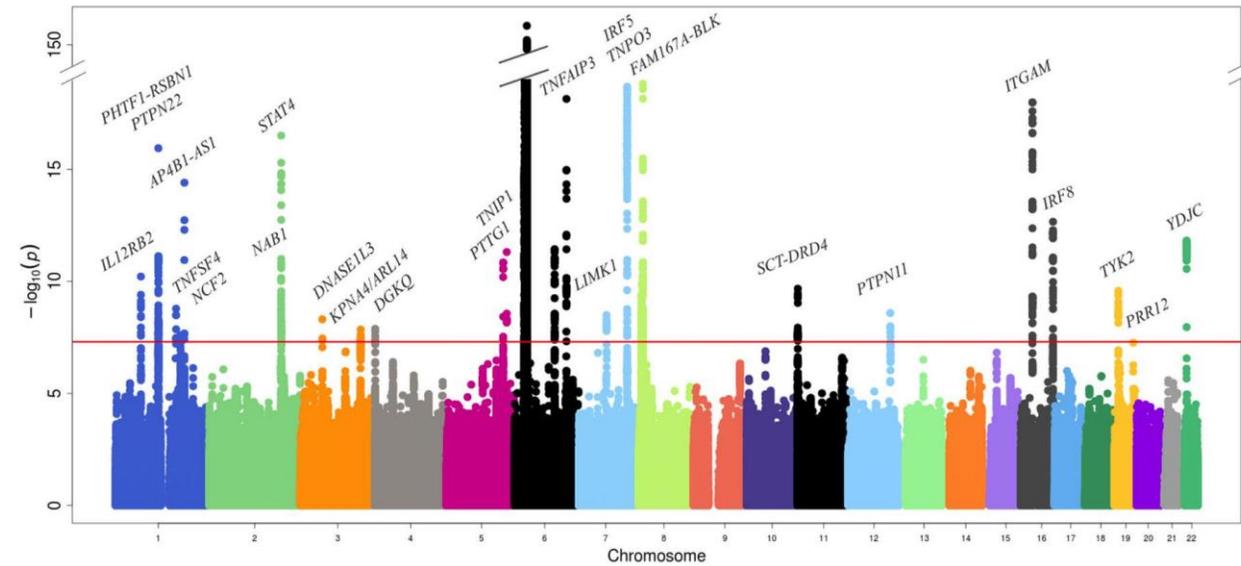
Genes y Autoinmunidad

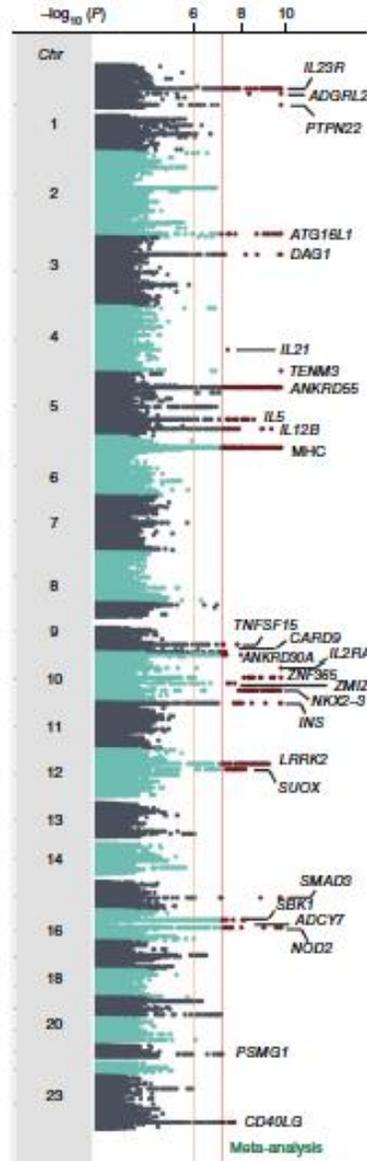
Muchos son comunes y algunos son específicos de enfermedades particulares.

Genes Comunes de Autoinmunidad en Colombianos (GWAS)

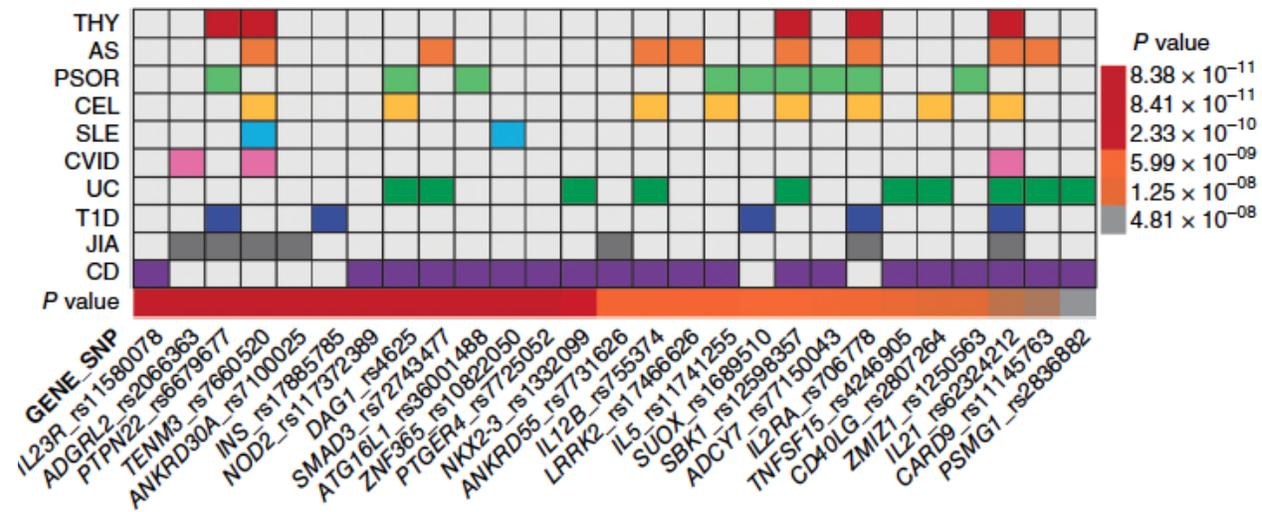


Loci Compartidos entre Esclerodermia, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Miopatías Inflammatorias





Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases



Los análisis de redes e interacción de proteínas demostraron funciones convergentes para las vías de señalización de las células TH1, TH2 y TH17, JAK-STAT, interferón en múltiples enfermedades autoinmunes.

PTPN22 (1858 T) es un Alelo Pleiotrópico Autoinmune en Latino-Americanos

Artritis Reumatoide

Colombianos

Ramírez *et al. Clin Exp Rheumatol* 2012

Mexicanos

Torres-Carrillo *et al. Immunol Lett* 2012

Lupus Eritematoso Sistémico

Colombianos

Anaya *et al. Genes Immun.* 2005;6:628.

Ramírez *et al. Clin Exp Rheumatol* 2012

Argentinos

Orrú *et al. Hum Mol Genet* 2009;18:569.

Síndrome de Sjögren

Colombianos

Anaya *et al. Genes Immun.* 2005;6:628.

Diabetes Tipo 1

Colombianos

Anaya *et al. Genes Immun.* 2005;6:628-31.

Brasileros

Chagastelles *et al. Tissue Antigens* 2010;76:144.

Rassi *et al. Ann N Y Acad Sci.* 2008;1150:282.

Vitiligo

Mexicanos

García-Melendez *et al. Exp Ther Med* 2014

A survey of genome-wide association studies, polygenic scores and UK Biobank highlights resources for autoimmune disease genetics

Rochi Saurabh¹, Césaire J. K. Fouodo², Inke R. König², Hauke Busch¹ and Inken Wohlers^{1*}

¹Medical Systems Biology, Lübeck Institute for Experimental Dermatology (LIED) and Institute for Cardiogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany, ²Institute of Medical Biometry and Statistics (IMBS), University of Lübeck, Lübeck, Germany

Common Diseases

Ankylosing spondylitis (EFO_0003898; NA)

Appendicitis* (EFO_0007149; NA)

Crohn's disease (EFO_0000384; K50)

Inflammatory bowel disease (EFO_0003767; NA)

Juvenile idiopathic arthritis (EFO_0002609; M08)

Psoriatic arthritis (EFO_0003778; M07)

Rheumatoid arthritis (EFO_0000685; M05,M06)

Sjogren syndrome (EFO_0000699; NA)

Systemic lupus erythematosus (EFO_0002690; M32)

Ulcerative colitis (EFO_0000729; K51)

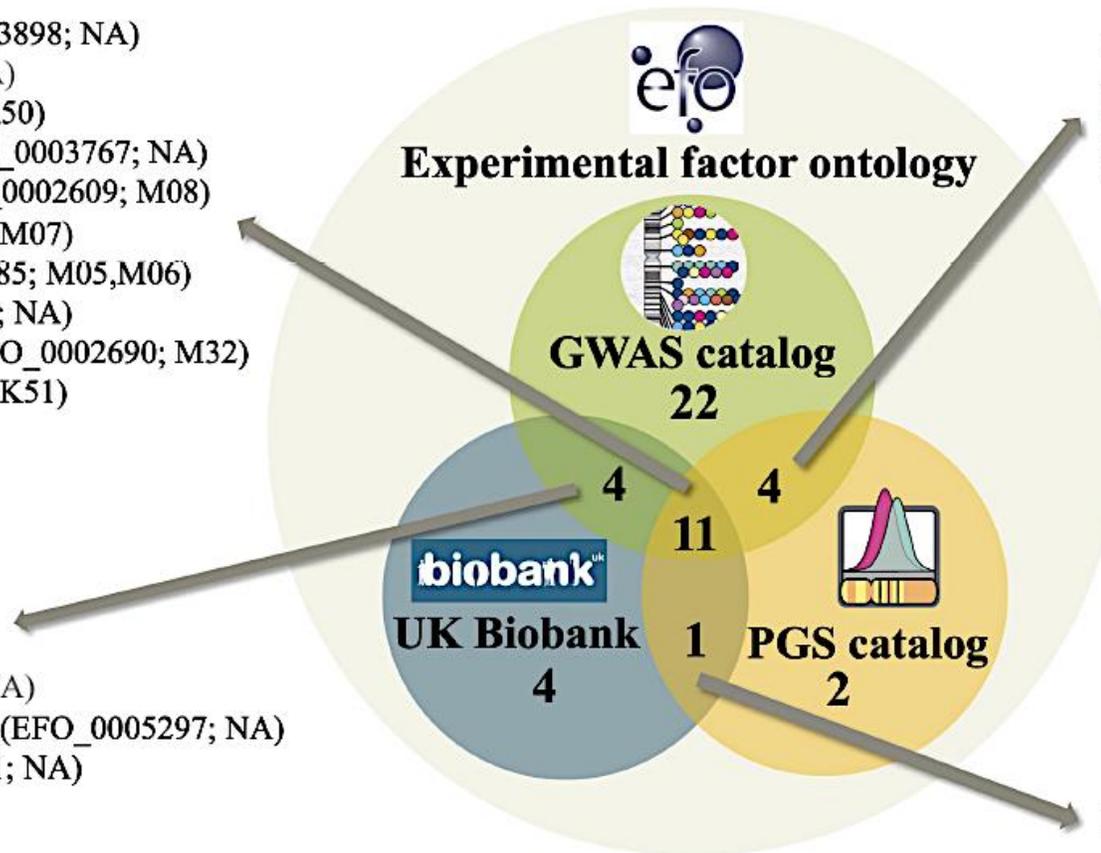
Vitiligo (EFO_0004208; L80)

Graves disease (EFO_0004237; NA)

Granulomatosis with Polyangiitis (EFO_0005297; NA)

Myasthenia gravis (EFO_0004991; NA)

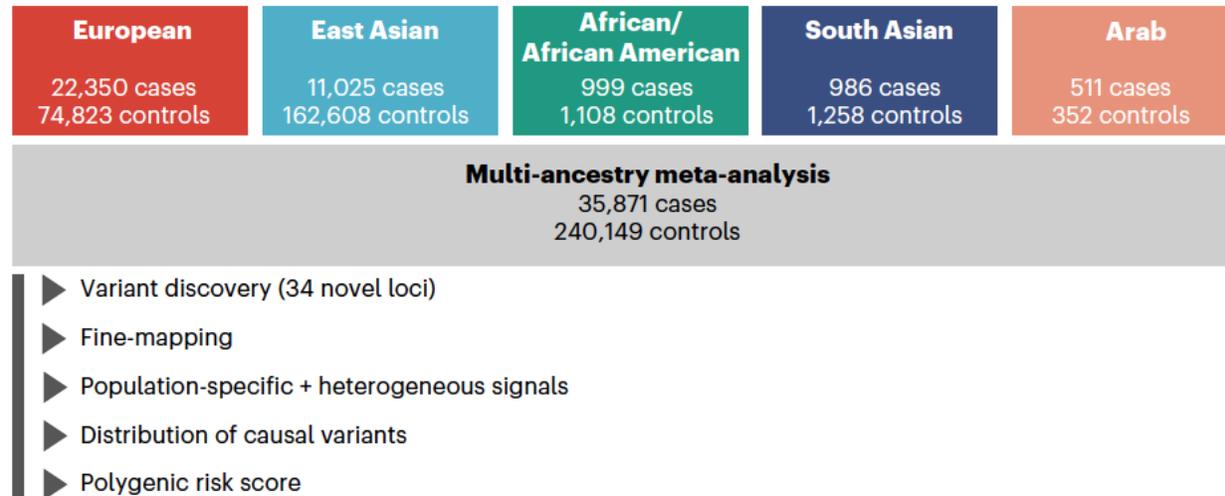
Pemphigus (EFO_1000749; L10)



ACPA-positive rheumatoid arthritis (EFO_0009459; NA)
ACPA-negative rheumatoid arthritis (EFO_0009460; NA)
Multiple sclerosis (MONDO_0005301; G35)
Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (EFO_1002019; NA)

Reactive arthritis (EFO_0007460; NA)

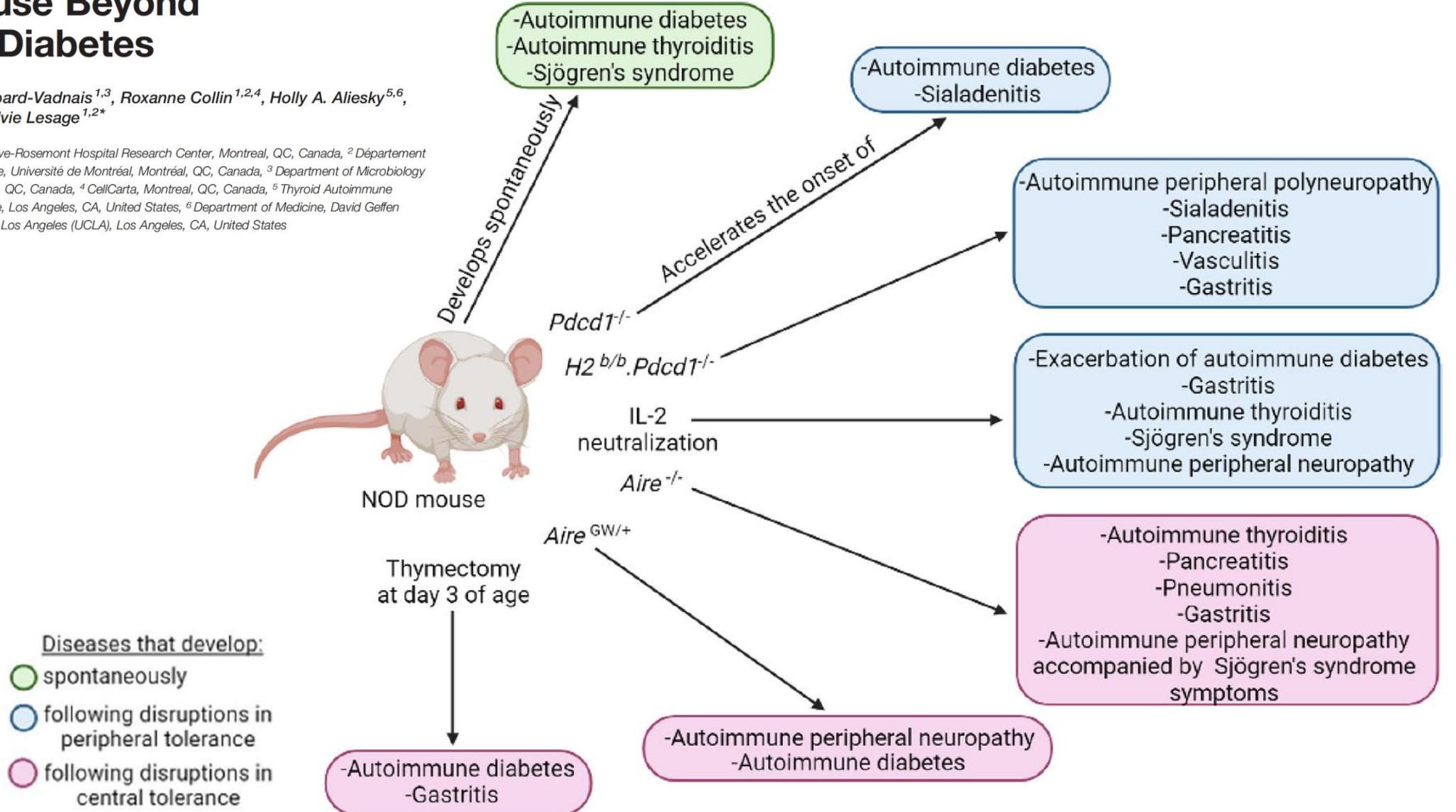
Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis



The NOD Mouse Beyond Autoimmune Diabetes

Anne-Marie Aubin^{1,2}, Félix Lombard-Vadnais^{1,3}, Roxanne Collin^{1,2,4}, Holly A. Aliesky^{5,6}, Sandra M. McLachlan^{5,6} and Sylvie Lesage^{1,2*}

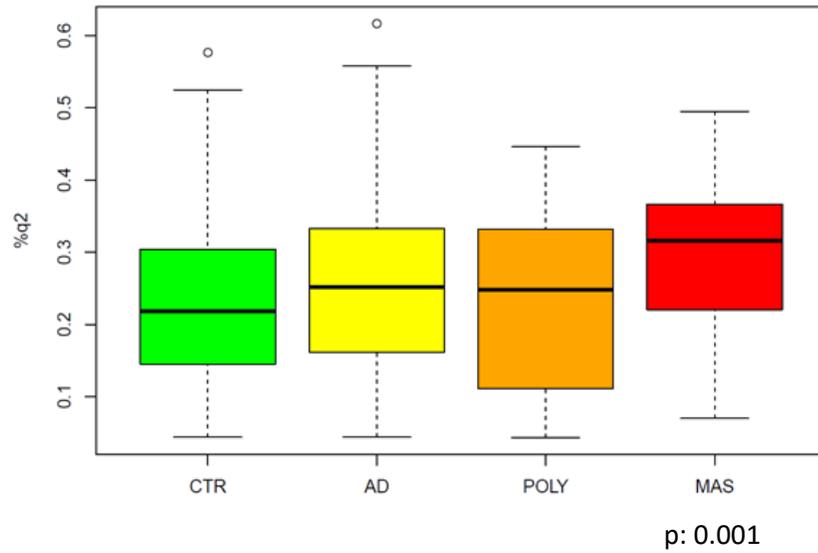
¹ Immunology-Oncology Division, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada, ² Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, ³ Department of Microbiology and Immunology, McGill University, Montreal, QC, Canada, ⁴ CellCarta, Montreal, QC, Canada, ⁵ Thyroid Autoimmune Disease Unit, Cedars-Sinai Research Institute, Los Angeles, CA, United States, ⁶ Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, United States



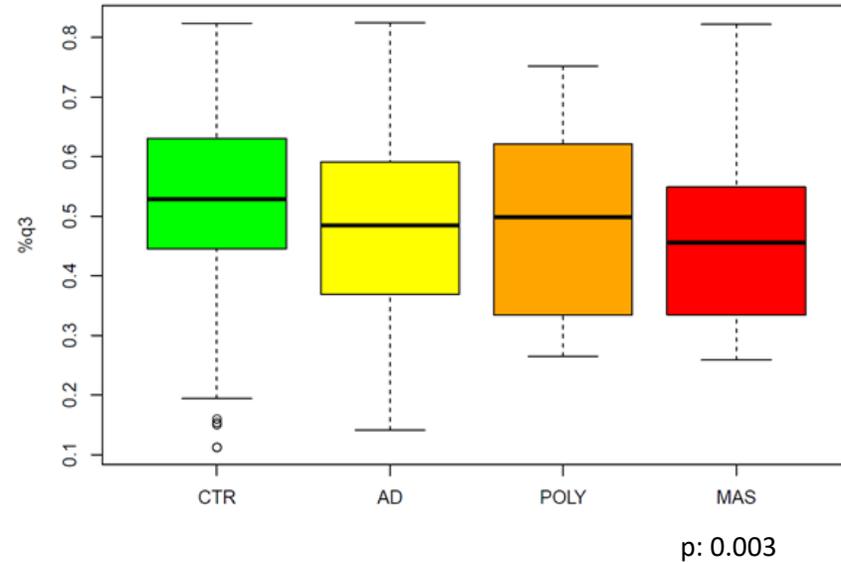
¿Influye la ancestría en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes?



La Ancestría Amerindia Influye en el Desarrollo de Poliautoinmunidad en Colombianos



Ancestría Amerindia



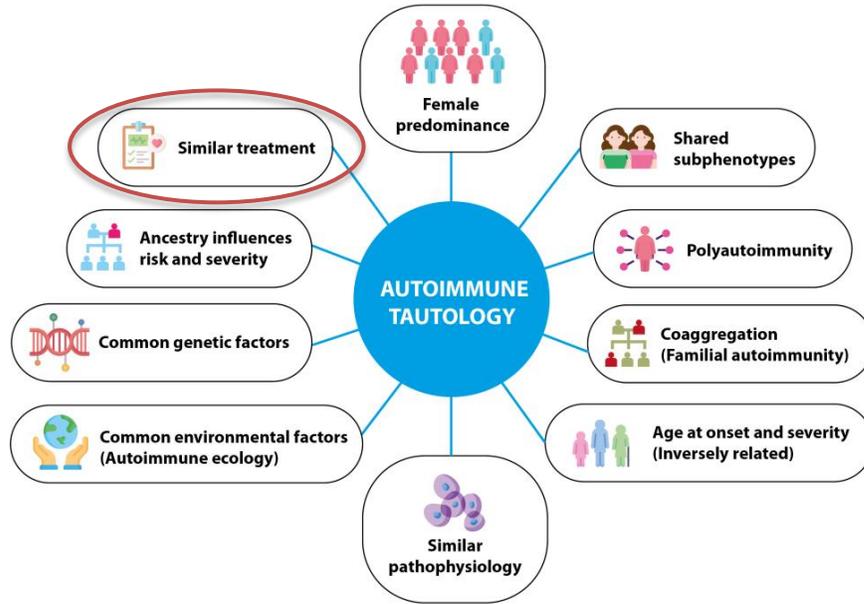
Ancestría Europea

La Tautología Autoinmune

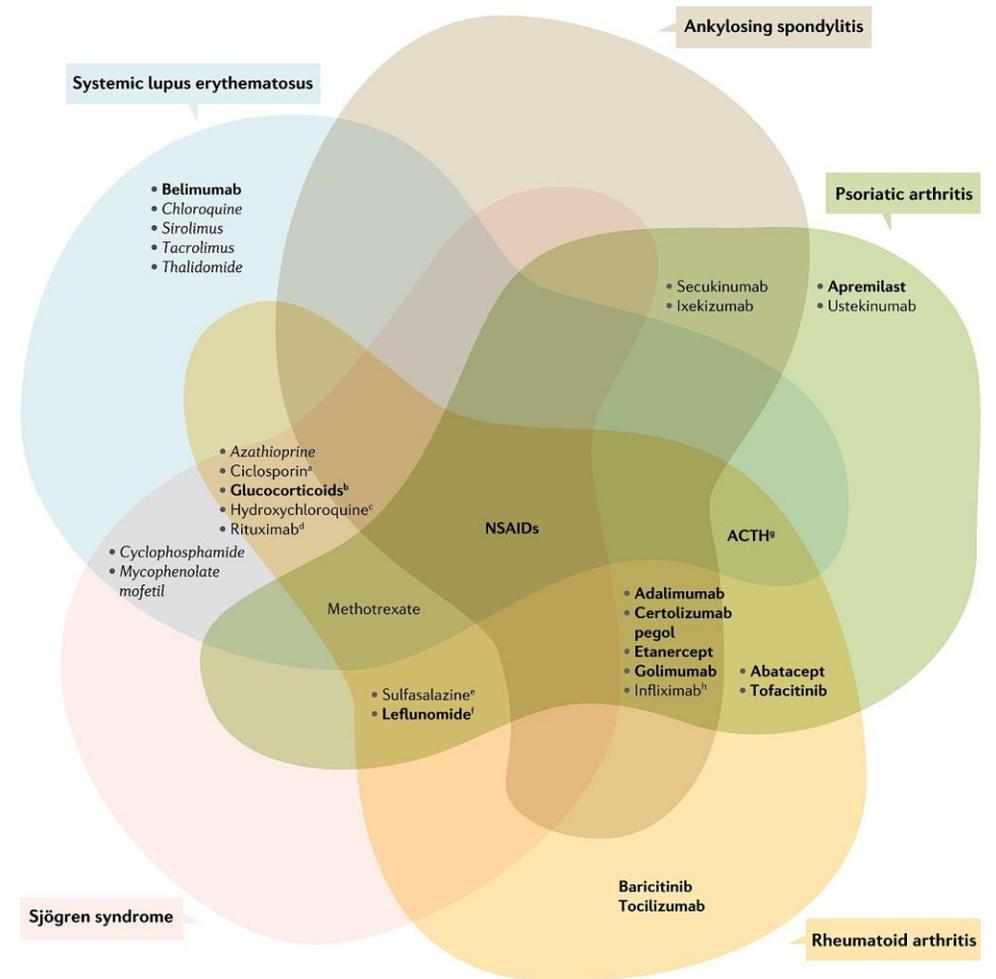
Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

1. Preponderancia femenina
2. Signos y síntomas compartidos
3. Poliautoinmunidad
4. Coagregación – Autoinmunidad familiar
5. Severidad en función de la edad de inicio
6. Fisiopatología similar
7. Agentes medioambientales similares
8. Influencia de la ancestría en el curso clínico
9. Factores genéticos comunes
- 10. Tratamiento similar**

La Tautología Autoinmune



“Las características comunes de diferentes entidades clínicas superan en número de diferencias, lo que hace posible utilizar tratamientos similares para varias enfermedades autoinmunes, a pesar de las variaciones específicas y la adaptación del regimen terapéutico. De hecho, se utilizan terapias biológicas y no biológicas similares para tratar diversas EA”.



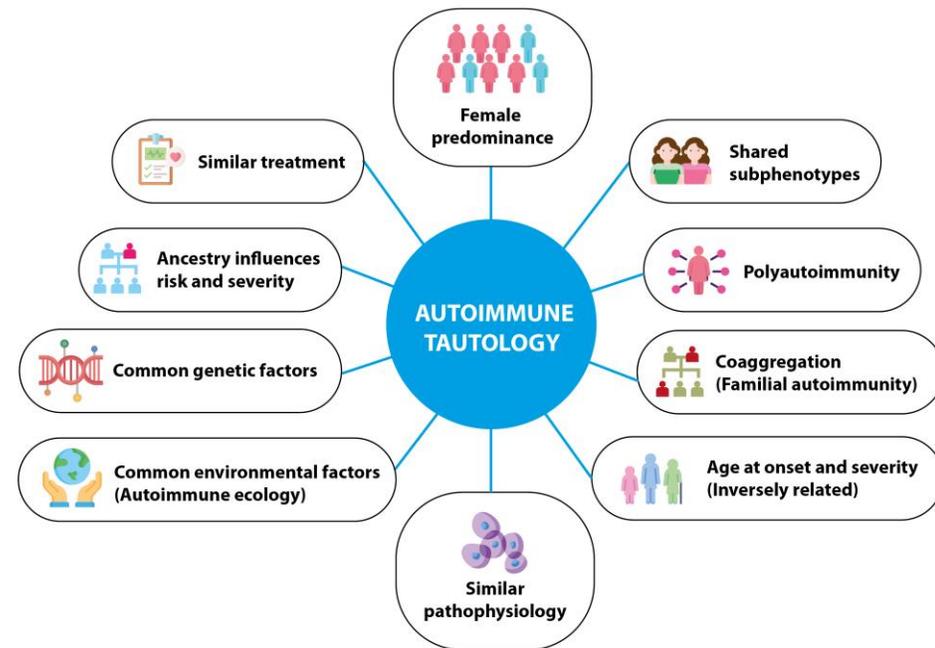
Anaya JM. *Joint Bone Spine*. 2017;84:251-3.
Kingsmore KM, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:32-52.

La Tautología Autoinmune

De la hipótesis a la búsqueda del paradigma

La heterogeneidad de las enfermedades autoinmunes se basa en los resultados epidemiológicos, patológicos y de diagnóstico, pero en realidad, sus mecanismos inmunopatogénicos son similares.

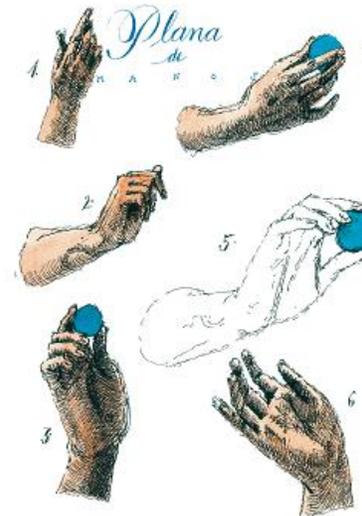
Nuevas tecnologías y la aplicación de puntuaciones de riesgo poligénico mejorarán la comprensión de la relación entre la genética, el medio ambiente y el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.



La Tautología Autoinmune

De la hipótesis a la búsqueda del paradigma

La identificación de los mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes mejorará nuestra comprensión de estas enfermedades, facilitará una nueva taxonomía; permitirá predecirlas, prevenirlas y descubrir nuevos blancos terapéuticos.



La Tautología Autoinmune

Juan-Manuel Anaya | Adriana Rojas-Villarraga
- Editores académicos -



XVII Congreso Colombiano y XI Congreso Internacional de Genética Humana

Avances en la genética y sus aplicaciones en la era de las ómicas

Junio 14 al 16 de 2023 Fórum UPB Medellín - Colombia

Gracias



@asociacion_acgh



@acgh



@asociacion_acgh

Organizan:

