II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

SEI Sociedad Española de Inmunología

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Sociedad Española de Reumatología

SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

MESA V. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

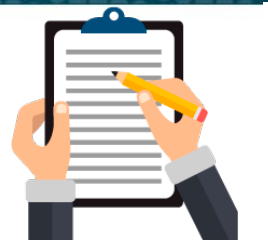
Moderador:
Dr. Antonio Gullabert
Hospital de Granollers, Barcelona.

15:25-15:45 | Inmunología en el SAF
Dra. Aurora Jurado
Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

15:45-16:05 | Abordaje del SAF Catastrófico
Dra. Mª José Cuadrado Lozano
Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra.

16:05-16:25 | Manifestaciones no trombóticas del SAF y su manejo clínico
Dr. Xavier Fulladosa
Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

16:25-16:40 | Discusión



MESA V. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Moderador:
Dr. Antonio Gullabert
Hospital de Granollers, Barcelona.

15:25-15:45 | Inmunología en el SAF
Dra. Aurora Jurado
Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

15:45-16:05 | Abordaje del SAF Catastrófico
Dra. Mª José Cuadrado Lozano
Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra.

16:05-16:25 | Manifestaciones no trombóticas del SAF y su manejo clínico
Dr. Xavier Fulladosa
Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

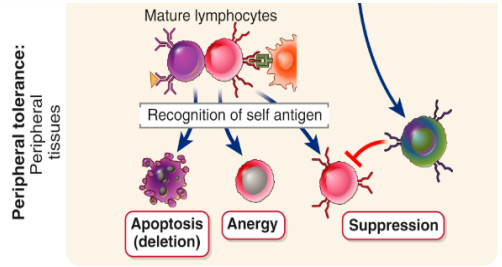
16:25-16:40 | Discusión

ÍNDICE

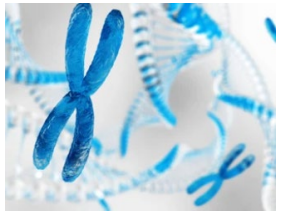
Conceptos básicos

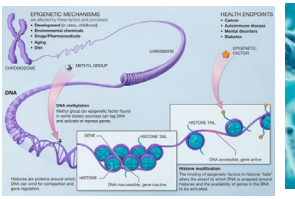
5 a 18

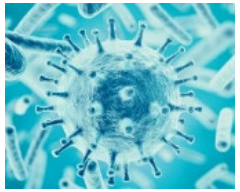
¿Qué hay de nuevo?



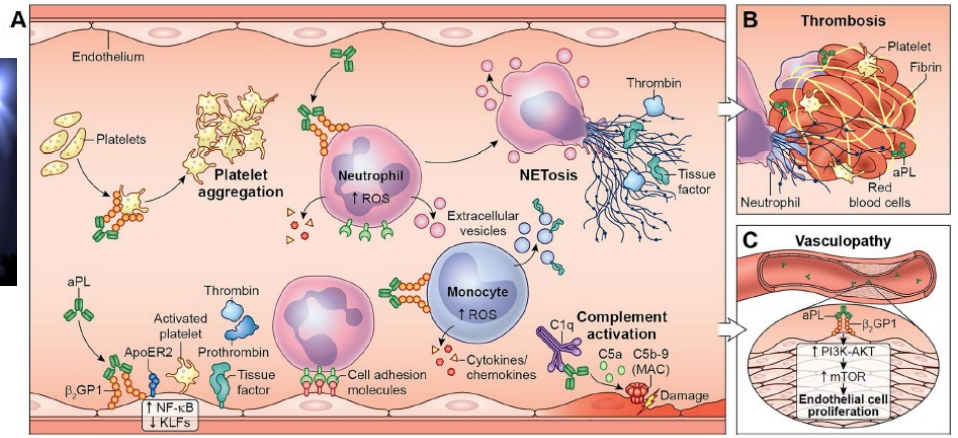
autores

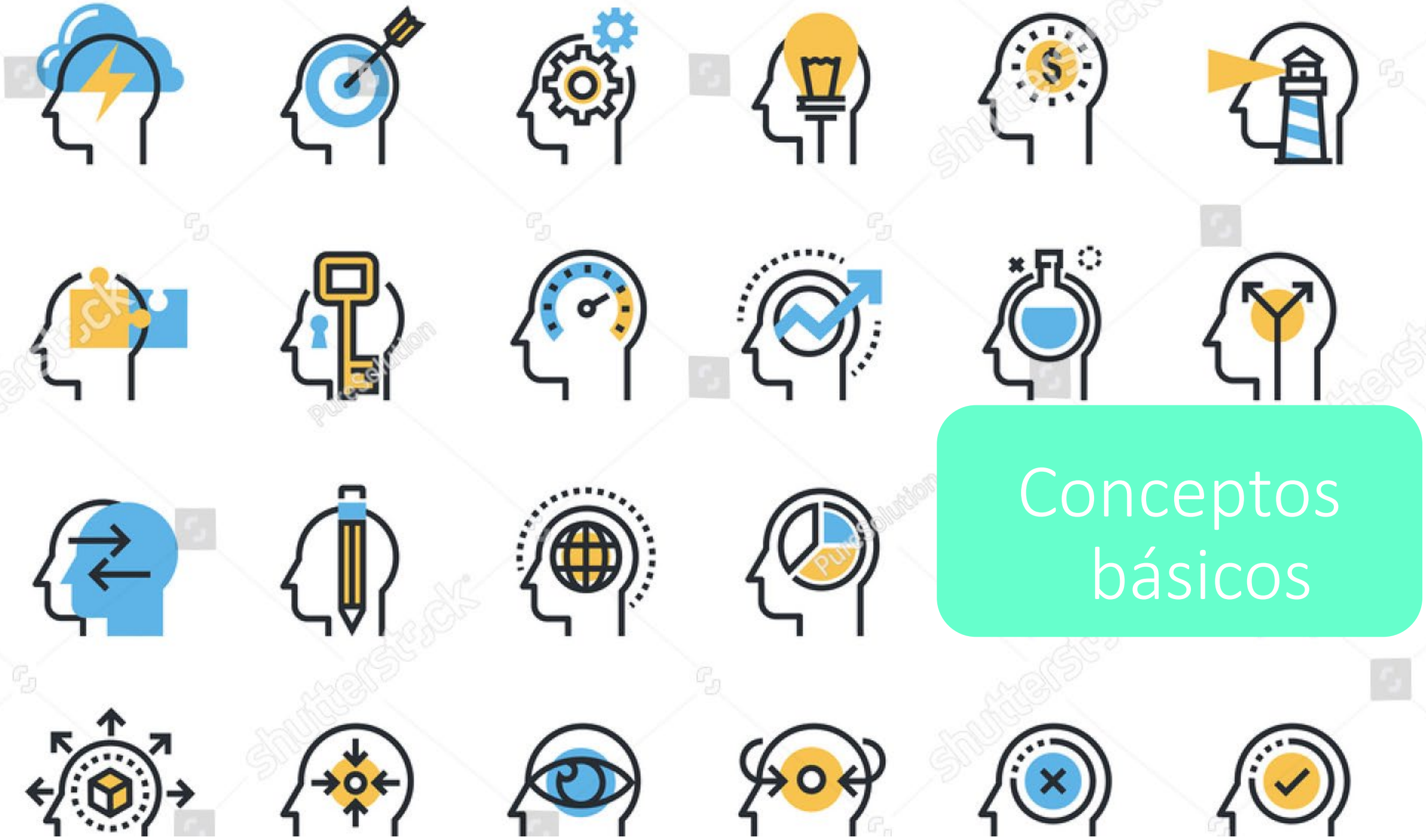






actores





Conceptos básicos

• Definición de APS

El síndrome antifosfolípido (SAF/APS) se define por el desarrollo de:

trombos venosos y/o arteriales, a menudo múltiples, o

morbilidad del embarazo (principalmente, pérdidas fetales recurrentes),

en presencia de **anticuerpos antifosfolípidos** (aPL), a saber, anticoagulante lúpico (LA), anticuerpos anticardiolipinas (aCL), o antiβ2 glicoproteína-I (β2GPI).

El **Síndrome Antifosfolípido (APS)** puede aparecer:

APS primario: en pacientes que no tienen ni clínica ni hallazgos de laboratorio de otra enfermedad definible.

APS secundario: puede estar asociado a otras enfermedades, principalmente al **lupus eritematoso sistémico** (LES) y ocasionalmente con otras enfermedades autoinmunes También puede ser secundario a otras patologías como **infecciones, determinados fármacos y enfermedades malignas.**

• Clasificación

La clasificación del síndrome antifosfolípido (APS) para los ensayos y estudios clínicos se basa actualmente en los criterios clínicos y de laboratorio descritos en los:

- "**Criterios de clasificación de Sapporo**" publicados en 1999
- Revisados en 2006 como Criterios de clasificación del APS de Sapporo revisados (o **Criterios de Sydney**).

Aunque los criterios de clasificación del APS no están pensados para fines clínicos, son la mejor herramienta disponible para evitar el sobrediagnóstico del APS en la práctica clínica.

• Criterios clínicos

1. **Trombosis vascular**

   Uno o más episodios clínicos de **trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano**. La trombosis debe confirmarse mediante estudios de imagen o Doppler o histopatología, a excepción de la trombosis venosa superficial.

2. **Morbilidad en el embarazo**

   (a) Una o más **muertes** inexplicables de un feto morfológicamente normal en la en la **10ª semana de gestación o más,** con una morfología fetal normal documentada por ecografía o por examen directo del feto, o
   (b) Uno o más **nacimientos prematuros** de un neonato morfológicamente normal **antes de la semana 34 d**e gestación debido a (i) eclampsia o preeclampsia grave definida según las definiciones estándar, o (ii) signos de insuficiencia placentaria, o
   (c) **Tres o más abortos espontáneos** consecutivos inexplicables **antes de la 10ª semana** de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales de la madre y excluyendo las causas cromosómicas paternas y maternas.

En los estudios de poblaciones de pacientes que presentan más de un tipo de morbilidad en el embarazo, se recomienda encarecidamente a los investigadores que estratifiquen los grupos de sujetos de acuerdo con a, b, o c anteriores.

R. Cervera / Thrombosis Research 151, Suppl. 1 (2017) S43–S47

• Criterios de laboratorio

1. **Anticuerpo anticardiolipina de isotipo IgG y/o IgM** en suero o plasma, presente en un título medio o alto (es decir, >40 GPL o MPL, o >el percentil 99, o > media + 3SD de 40 controles sanos), en 2 o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medido por una prueba estandarizada**.**

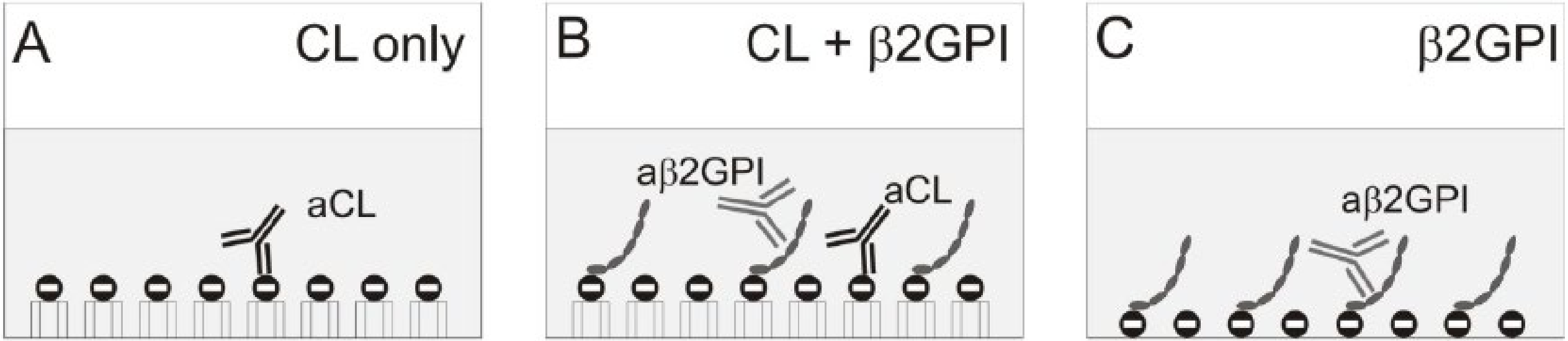
2. **Anticoagulante lúpico** presente en el plasma, en 2 o más ocasiones con un intervalo de al menos 12 semanas, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

3. **Anticuerpo antiβ2 glicoproteína-I de isotipo IgG y/o IgM** en suero o plasma, presentes en 2 o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medidos mediante un enzimoinmunoensayo estandarizado, según los procedimientos recomendados.

*Se considera que el **APS es definitivo** si se cumplen al menos **uno de los criterios clínicos** y **uno de los 3 criterios de laboratorio**, con la de los criterios de laboratorio, y la primera medición de la prueba de la prueba de laboratorio realizada al menos 12 semanas después de la clínica.*

R. Cervera / Thrombosis Research 151, Suppl. 1 (2017) S43–S47

• ¿qué reconocen los aPL?



Representación esquemática de los ensayos en fase sólida para detectar aPL.

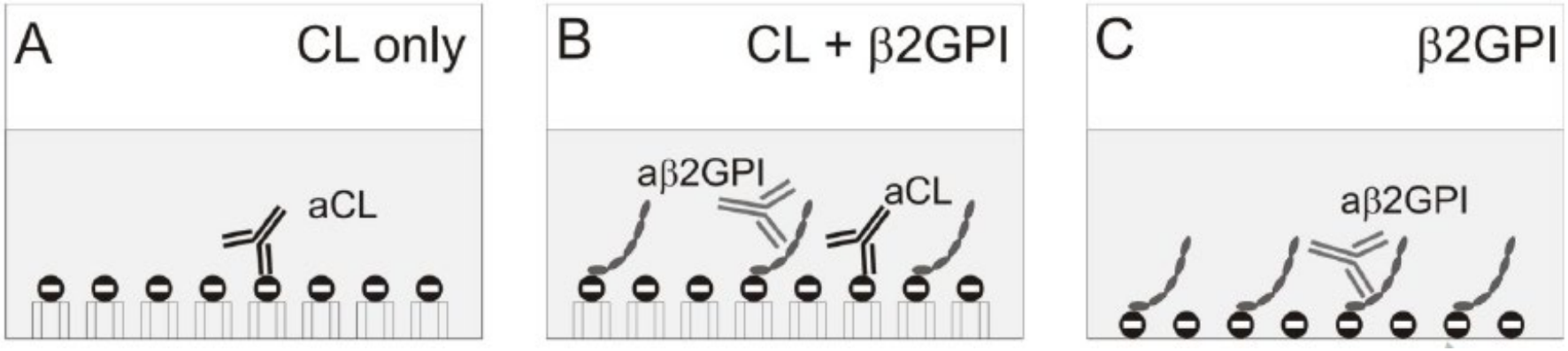
(A) Fase sólida recubierta sólo con cardiolipina (dudosa relevancia).

(B) Fase sólida recubierta con cardiolipina y β2GPI.

(C) Fase sólida con carga superficial negativa (-) recubierta sólo con β2GPI.

Karl J. Lackner & Nadine Müller-Calleja (2018): Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts, Expert Review of Clinical Immunology,

• ¿qué reconocen los aPL?



Representación esquemática de los ensayos en fase sólida para detectar aPL.

(A) **Fase sólida recubierta sólo con cardiolipina**. Estos ensayos **no se recomiendan para las pruebas de rutina** . Si se analizan inmunoglobulinas desprovistas de cualquier otra proteína, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o fracciones purificadas de IgG, sólo se detectará la aPL reactiva a los lípidos (anticardiolipina). Si se analiza el suero, estos ensayos se unirán a la β2GPI presente en la muestra y adquirirán propiedades similares a las de los ensayos mostrados en el panel B.

(B) **Fase sólida recubierta con cardiolipina y β2GPI**. Este es el formato de ensayo que se suele utilizar en el diagnóstico clínico para detectar la anticardiolipina. En este ensayo se detectan los antiβ2GPI y la anticardiolipina.

(C) **Fase sólida con carga superficial negativa (-)** recubierta sólo con β2GPI. En estos ensayos se detectará la anti-β2GPI.

Karl J. Lackner & Nadine Müller-Calleja (2018): Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts, Expert Review of Clinical Immunology,

Mensajes clave para la interpretación de los Ac. APL

Table 3. Anticardiolipin and anti-β_2-glycoprotein I IgG and IgM measurement: key messages.

Relevance in APS diagnosis	Solid-phase immunoassays, part of the APS classification criteria. Important for risk stratification purposes: Double positivity and triple positivity are associated with high risk for clinical APS events; Higher IgG titers are associated with higher risk for clinical APS events than lower IgG titers. Titer of IgM is less well correlated with clinical events; IgG aCL/aβ2GPI demonstrate stronger association with thrombosis and obstetric morbidity compared to IgM; IgM aCL/aβ2GPI is independently associated with obstetric morbidity, but not with thrombotic events, although thrombotic risk is increased when positive in combination with LAC and IgG aCL/aβ2GPI; Research on value of isolated aCL or aβ2GPI IgG/IgM positivity shows conflicting results.
Analytical considerations	
Matrix	Serum or platelet-poor plasma (check assay specifications)
Antigen in assay	**aCL**: Cardiolipin + β2-glycoprotein I; **aβ2GPI**: β2-glycoprotein I (preferably human origin)
Imprecision	Manual ELISA: <20%, preferably <15%; Automated systems: <10%
Cut-off values	In house calculation: ≥120 healthy individuals; Outlier rejection with Reed method; Non-parametric approach, 99th percentile. Transfer of values: Cut-off values suggested by manufacturer: information on sufficient sample size and correct statistical methodology warranted. Verification with 20 or 40 healthy individuals.
Units	**aCL**: GPL/MPL if calibrators are matched with original Harris standards, otherwise arbitrary units; **aβ2GPI**: Arbitrary units
Expression of results	Numeric value based on calibration curve. Value should be reported alongside cut-off value. Results cannot be compared across laboratories or assays.
Interferences	**Consequence**
Infection/inflammation	Transient positive test possible, retest after >12 weeks.
Rheumatoid factor IgM	False-positive aCL/aβ2GPI IgM.
Hemolysis/icterus/lipemia	Assay dependent.

J. Clin. Med. **2022**, *11*, 2164. https://doi.org/10.3390/jcm11082164

Estratificación del riesgo: fenotipos serológicos

CLINICAL

Criteria manifestations

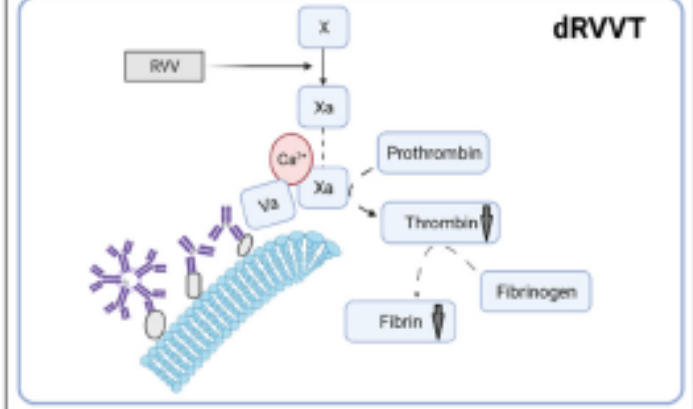
- THROMBOSIS
- OR
- PREGNANCY MORBIDITY

Non-criteria manifestations

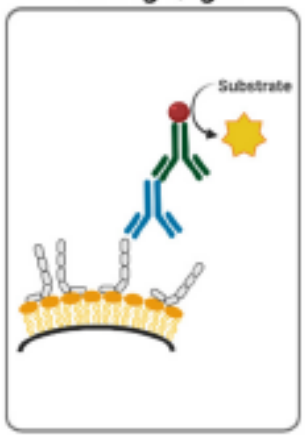
- Livedo
- Thrombocytopenia
- Valvular heart disease
- Autoimmune hemolytic anemia
- Neurologic manifestations

LABORATORY

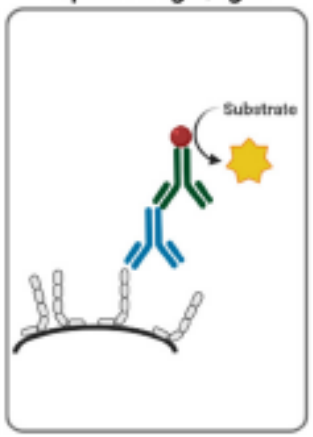
Lupus anticoagulant



aCL IgG/IgM



aβ2GPI IgG/IgM



RISK ASSESSMENT
High risk in:

Triple positivity (LAC+, aCL+, aβ2GPI+)
Double positivity (LAC-, aCL+, aβ2GPI+)
IgG aCL/aβ2GPI > IgM aCL/aβ2GPI
High IgG titers > low IgG titers

Non-criteria antibodies

- Anti-Domain I β2GPI
- aPS/PT

J. Clin. Med. **2022**, *11*, 2164. https://doi.org/10.3390/jcm11082164

Papel de los aPL “no criterio”

- Los aPL de **clase IgA*** parecen tener un papel importante, sobre todo en el APS secundario a SLE, identificar a pacientes con alto riesgo trombótico y SN-APS.
- Los anticuerpos **aPS/PT*:**
  - Presentes con frecuencia en los pacientes con APS vascular (pacientes tetrapositivos).
  - Están fuertemente asociados a la LAC y se han propuesto como un marcador subrogado de estos (cuando no puede determinarse).
- Los anticuerpos **IgG anti-dominio I β2GPI** se correlacionan significativamente con los síntomas clínicos del APS y se asocian con la población de alto riesgo triplemente positiva. Parecen tener mayor valor predictivo que los dirigidos a la molécula completa (no obstante 20% de pacientes B2GPI(+) son D1(-).

aPL "no criterio"

International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

Review

The Weight of IgA Anti-β2glycoprotein I in the Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis: Closing the Gap of Seronegative Antiphospholipid Syndrome

Oscar Cabrera-Marante [1,2], Edgard Rodríguez de Frías [1,2], Manuel Serrano [3], Fernando Lozano Morillo [4], Laura Naranjo [1,2], Francisco J. Gil-Etayo [1,2], Estela Paz-Artal [1,2], Daniel E. Pleguezuelo [1,2] and Antonio Serrano [1,2,*]

*Las pruebas actuales sugieren que la aB2GP1 de clase IgA puede estar implicada en la fisiopatología del APS. Además, debería considerarse la inclusión de la aB2GP1 IgA en los criterios de clasificación del APS. Dado que su determinación puede ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de trombosis, ictus, rechazo de injertos y complicaciones obstétricas, podría ayudar a cerrar la brecha del APS seronegativo.

Int J Mol Sci. 2020 Dec; 21(23): 8972.

• aPL “no criterio”

* Se han propuesto como biomarcadores del APS marcadores que no son criterios de clasificación, como los Ac. que reconocen el complejo fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT). **Los estudios de los anticuerpos aPS/PT han mostrado una fuerte correlación con las manifestaciones clínicas y el LA.** Este estudio, con 103 pacientes, demuestra que los resultados persistentemente positivos para los anticuerpos IgG del aPS/PT se asociaron significativamente con la clasificación del APS, la **trombosis, la triple positividad del aPL, el resultado positivo del LA y la puntuación global del APS (GAPSS) > 9 puntos** ($p < 0,01$, para cada condición). Por otro lado, no se observó ninguna asociación con la morbilidad del embarazo ($p = 0,56$) y el LES ($p = 0,07$). La persistencia de anticuerpos aPS/PT, definida según los criterios actuales de clasificación del laboratorio, probablemente mejore el diagnóstico y la evaluación clínica de los pacientes con APS.

frontiers in Immunology

ORIGINAL RESEARCH
published: 21 October 2021
doi: 10.3389/fimmu.2021.754469

Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies at Two Points: Correlation With Lupus Anticoagulant and Thrombotic Risk

Natalia Egri[1,2], Chelsea Bentow[3], Laura Rubio[2], Gary L. Norman[3], Susana López-Sañudo[4], Michael Mahler[3], Albert Pérez-Isidro[1,2], Ricard Cervera[1,5], Odette Viñas[1,2], Gerard Espinosa[1,5] and Estíbaliz Ruiz-Ortiz[1,2]*

Lecturas obligadas

Curr Rheumatol Rep (2021) 23: 84
https://doi.org/10.1007/s11926-021-01051-5

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (G TSOKOS, SECTION EDITOR)

An Update on Antiphospholipid Syndrome

Eleni Xourgia[1] · Maria G. Tektonidou[2]

Accepted: 26 October 2021 / Published online: 5 January 2022

Thrombosis Research 151, Suppl. 1 (2017) S43–S47

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Antiphospholipid syndrome

Ricard Cervera*

Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

frontiers in Immunology

MINI REVIEW
published: 21 September 2021
doi: 10.3389/fimmu.2021.726820

Current Rheumatology Reports (2020) 22: 38
https://doi.org/10.1007/s11926-020-00916-5

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (S ZUILY, SECTION EDITOR)

Antiphospholipid Antibody Assays in 2021: Looking for a Predictive Value in Addition to a Diagnostic One

Pier Luigi Meroni[1*] *and Maria Orietta Borghi*[1,2]

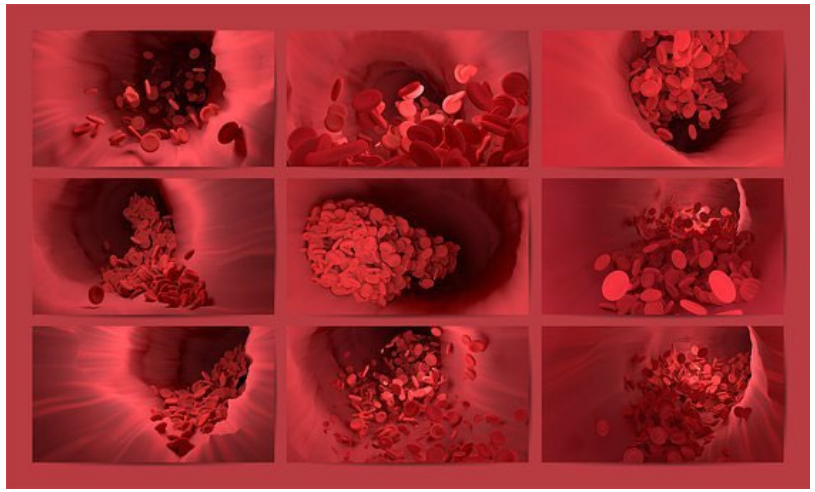
[1] *Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Immunorheumatology Research Laboratory, Milan, Italy,* [2] *Department of Clinical Science and Community Health, University of Milan, Milan, Italy*

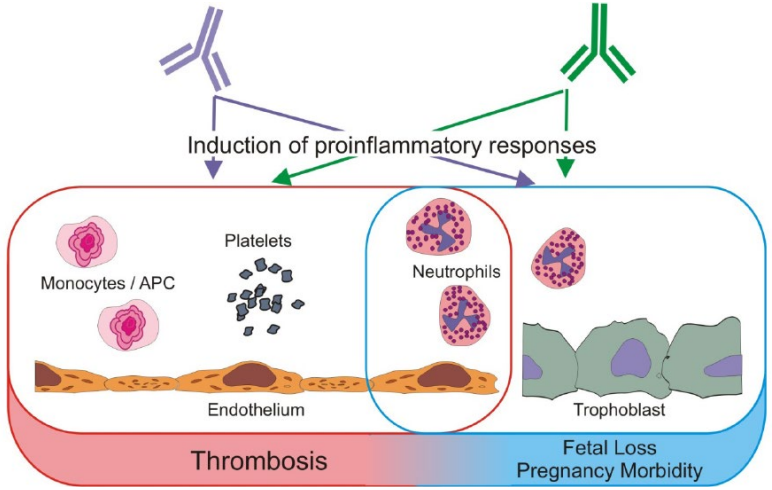
How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests

Katrien M. J. Devreese[1,2]

Inmunología en el SAFP

Patogenia del SAF





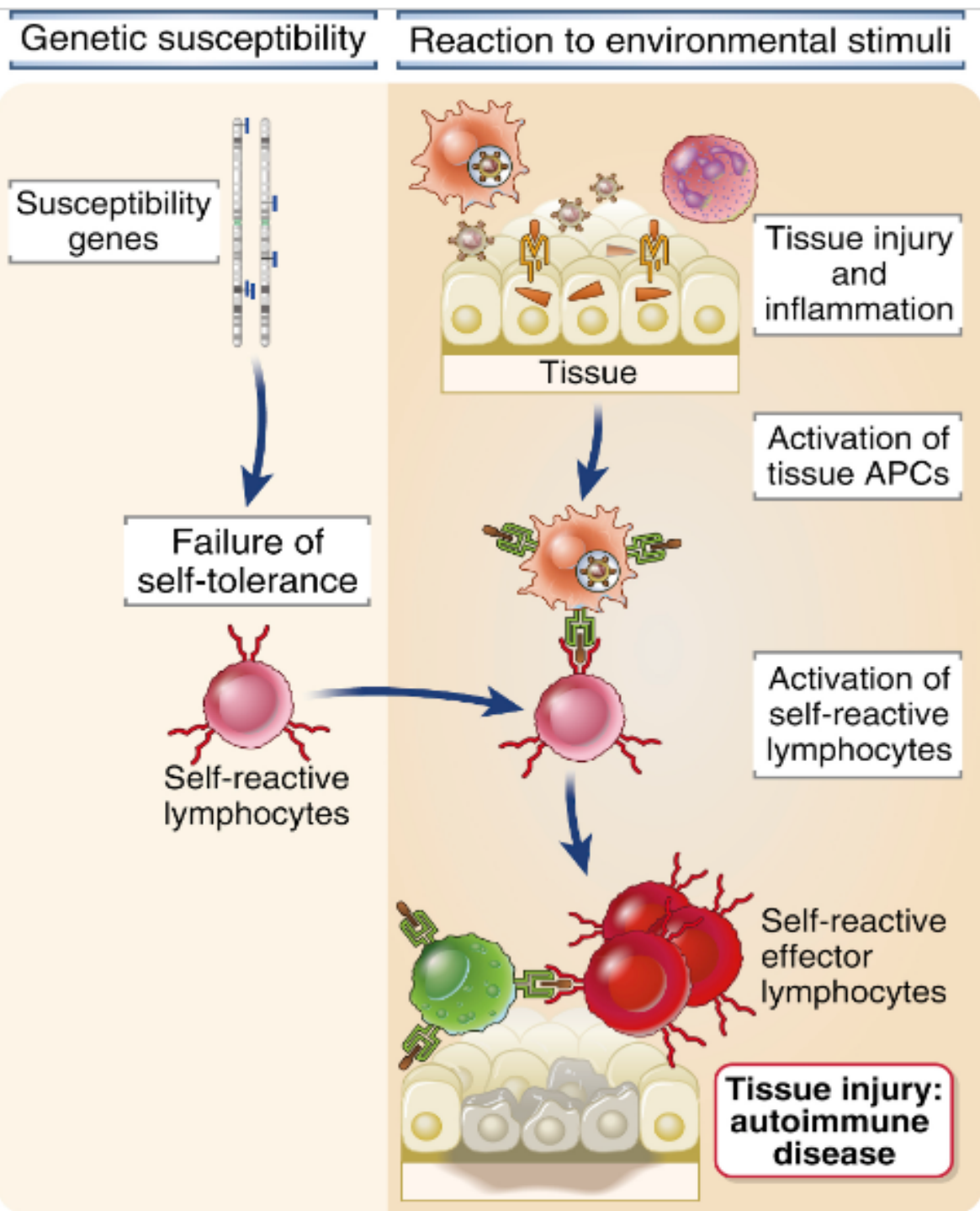
Karl J. Lackner & Nadine Müller-Calleja (2018): Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts, Expert Review of Clinical Immunology, DOI: 10.1080/1744666X.2019.1546578

Factores genéticos y ambientales en el SAF

Cellular and Molecular Immunology

TENTH EDITION

Abul K. Abbas, MBBS



Factores genéticos

Current Rheumatology Reports (2019) 21: 65
https://doi.org/10.1007/s11926-019-0869-y

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (S ZUILY, SECTION EDITOR)

Genetics of Antiphospholipid Syndrome

Lourdes Ortiz-Fernández[1] · Amr H Sawalha[1,2,3]

Table 1 Case-control studies reporting the associations within the HLA region with antiphospholipid syndrome

Reference	Patients (*n*)	Controls (*n*)	Population	Gene/allele associations
Asherson et al. [13]	13 APS	69	British	*DR53/DR4 (DQ7)*
Camps et al. [14]	19 PAPS	261	Spanish	*DR4/DR7/DR53*
Vargas-Alarcon et al. [15]	21 PAPS	100	Mexican	*DR5*
Arnett et al. [16]	48 PAPS 196 SLE (70 SAPS) 18 other connective tissue disease (4 SAPS)	393	White American Black American Mexican American	*DR4-DQB1*0302* *DRB1*1302-DQB1*0604/05*
Bertolaccini et al. [17]	82 APS (53 PAPS and 29 SAPS)	177	British	*DRB*04-DQA1*0301/2-DQB1*0301/4*
Caliz et al. [18]	83 APS (53 PAPS and 30 SAPS)	177	British	*DRB1*1302-DQA1*0102-DQB1*0604/5/6/7/9*
Sanchez et al. [19]	51 APS 82 SLE (42 SAPS)	109	British	*DMA*0102*
Freitas et al. [20]	34 APS 89 SLE (35 SAPS)	166	Brazilian	*DRB1*03* *DQB1*0302/DQB1*0604*
Al Attia et al. [21]	7 PAPS	604	Arab	*DR4/DR7/DQ3*
Sugiura-Ogasawara et al. [22•]	115 obstetric APS	419	Japanese	*DQB1*0302*

Current Rheumatology Reports (2019) 21: 65
https://doi.org/10.1007/s11926-019-0869-y

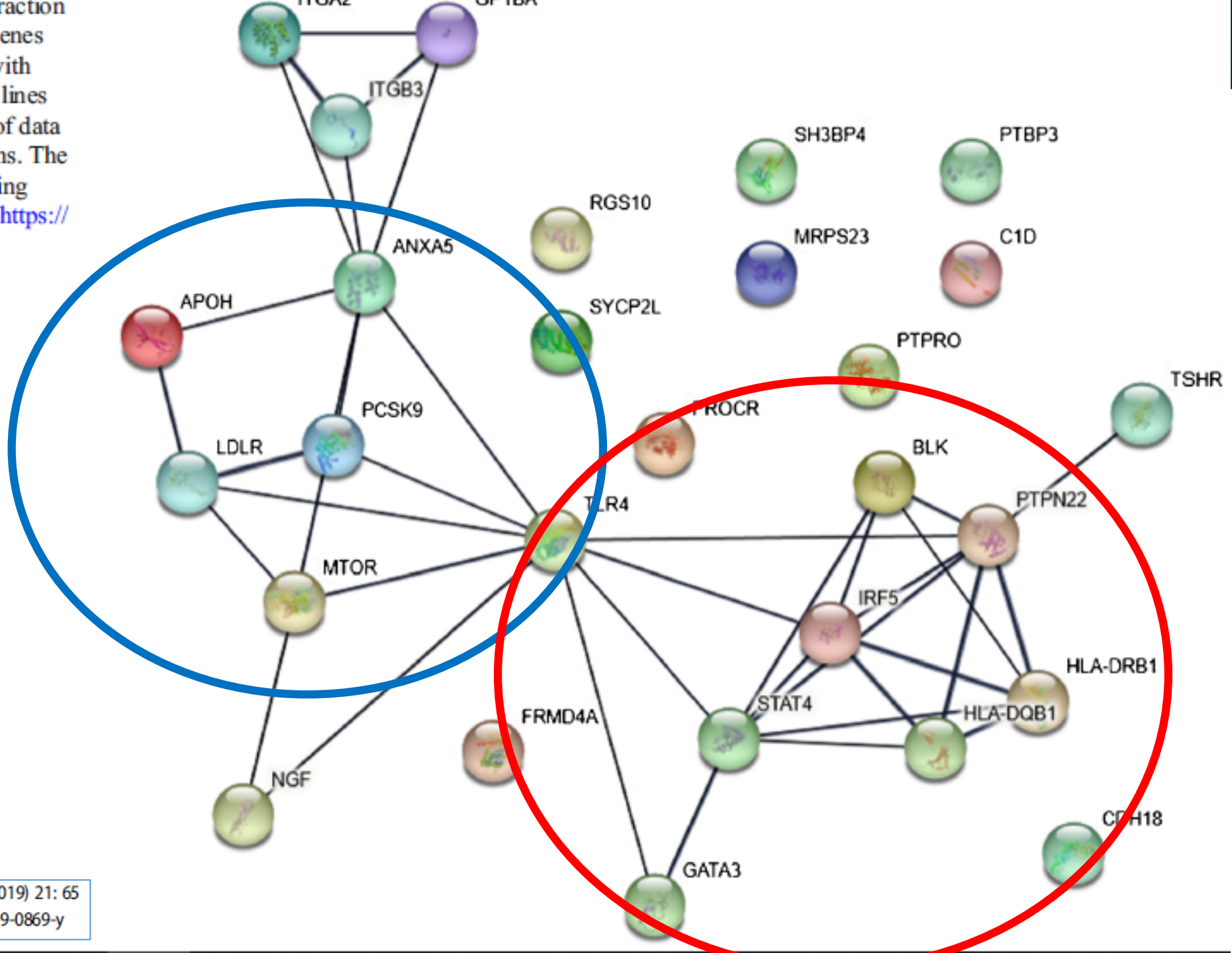
Locus	Location	Gene name	Phenotype	Approach	Population	*N* (case/control)	*P* value	OR (95% CI)	Index SNP	SNP function
ANXA5	4q27	Annexin A5	Obstetric APS	Candidate gene	Dutch	73/107	< 5.00E−02	2.7 (1.0–6.7)	− 1 C ->T	5′-UTR
B2GP1 (APOH1)	17q23–24	B2 glycoprotein I gene	APS	Meta-analysis	Multiple populations	1507/1450	1.00E−02	1.31 (1.06–1.62)	Position 247	Val247Leu
BLK	8p23.1	BLK proto-oncogene, Scr family tyrosine kinase	PAPS	Candidate gene	Italian	169/552	1.24E−06	1.92 (1.47–2.53)	rs2736340	5′-UTR
C1D	2p14	C1D nuclear receptor corepressor	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	4.64E−08	6.20 (2.96–13.0)	rs79154414	Intergenic
CDH18	5p14.3	Cadherin 18	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	6.00E−06	2.63 (1.69–4.0)	rs12153263	Intronic
FRMD4A	10p13	FERM domain containing 4A	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	6.00E−07	3.26 (2.01–5.28)	rs12570849	Intronic
GATA3	10p14	GATA binding protein 3	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	8.00E−07	3.39 (2.05–5.62)	rs1020096	Intergenic
GP Ia (ITGA2)	5q11.2	Integrin subunit alpha 2	Thrombosis APS	Gene candidate	Spanish	36/95*	^5E−03	^4.84 (1.67–13.96)	rs1126643	Synonymous
			Thrombosis APS	Gene candidate	Turkish	30/30*	2.30E−02	20.33 (0.96–427.54)	rs1126643	Synonymous
GP Ib (GP1BA)	17p13.2	Glycoprotein Ib platelet subunit alpha	Thrombosis APS	Gene candidate	Turkish	10/30[$]	2.40E−03	13.14 (2.24–76.84)	Kozak variant	
GP IIIa (ITGB3)	17q21.32	Integrin subunit beta 3	Thrombosis APS	Gene candidate	Spanish	36/95*	^5E−03	^4.84 (1.67–13.96)	rs5918	Leu59Pro
IRF5	7q32.1	Interferon regulatory factor 5	PAPS	Candidate gene	Italian	169/552	3.17E−04	3.66 (1.71–6.6)	rs2070197	3′-UTR
LDLR	19p13.2	Low-density lipoprotein receptor	Thrombosis APS	Gene candidate	Spanish	90/557	3.54E−02	2.35 (1.25–3.33)	rs12983082	Intronic
LINC00299	2p25.1	Long intergenic non-protein coding RNA 299	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	6.00E−06	2.63 (1.72–4.0)	rs181132	Intronic
MRPS23	17q22	Mitochondrial ribosomal protein S23	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	3.00E−06	2.75 (1.78–4.24)	rs1443267	Intronic
MTOR	1p36.22	Mechanistic target of rapamycin kinase	PAPS	Whole-exome sequencing	Spanish	1	NA	NA	c.7235A>T	Asp2412Val

Locus	Location	Gene name	Phenotype	Approach	Population	*N* (case/control)	*P* value	OR (95% CI)	Index SNP	SNP function
STAT4	2q32.2–q32.3	Signal transducer and activator of transcription 4	APS	Candidate gene	Japanese	74/414	< 1.00E−03	1.60 (1.12–2.29)	rs7574865	Intronic
			PAPS	Candidate gene	Italian	169/552	4.22E−08	2.12 (1.62–2.81)	rs7574865	Intronic
SYCP2L	6p24.2	Synaptonemal complex protein 2 like	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	1.00E−06	3.22 (1.97–5.26)	rs2788869	Intronic
TLR4	9q33.1	Toll-like receptor 4	Thrombosis APS	Gene candidate	Caucasian	110/220	3.80E−02	NA	rs4986790	Asp299Gly
						110/220	3.80E−02	NA	rs4986791	Thr399Ile
TSHR	14q31.1	Thyroid-stimulating hormone receptor	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	7.85E−08	6.18 (2.95–13.0)	rs2288493	3′-UTR
NGF	1p13.2	Nerve growth factor	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	4.00E−06	5.97 (2.55–14.0)	rs145365907	Intergenic
PCSK9	1p32.3	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	Thrombosis APS	Gene candidate	Spanish	90/557	3.36E−02	1.84 (1.28–2.66)	rs562556	Val474Ile
PROCR	20q11.22	Protein C receptor	Thrombosis APS	Gene candidate	Spanish	50/42[$]	3E−0.3	0.23 (0.08–0.65)	H1 haplotype	
PTBP3	9q32	Polypyrimidine tract binding protein 3	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	8.00E−06	2.15 (1.53–3.03)	rs6477918	Intergenic
PTPN22	1p13.2	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	SAPS	Candidate gene	Polish Caucasian	135/201	4.85E−02	NA	rs2476601	Arg620Trp
			PAPS	Candidate gene	Spanish	81/81	> 5.00E−02	NA	rs2476601	Arg620Trp
PTPRO	12p12.3	Protein tyrosine phosphatase receptor type O	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	1.00E−06	3.03 (1.92–4.76)	rs1024843	Intronic
RGS10	10q26.11	Regulator of G protein signaling 10	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	5.00E−06	3.16 (1.90–5.27)	r10886503	3′-UTR
SH3BP4	2q37.2	SH3 domain binding protein 4	Obstetric APS	GWAS	Japanese	115/419	9.00E−06	2.57 (1.68–3.93)	rs35176804	Intronic

Current Rheumatology Reports (2019) 21: 65
https://doi.org/10.1007/s11926-019-0869-y

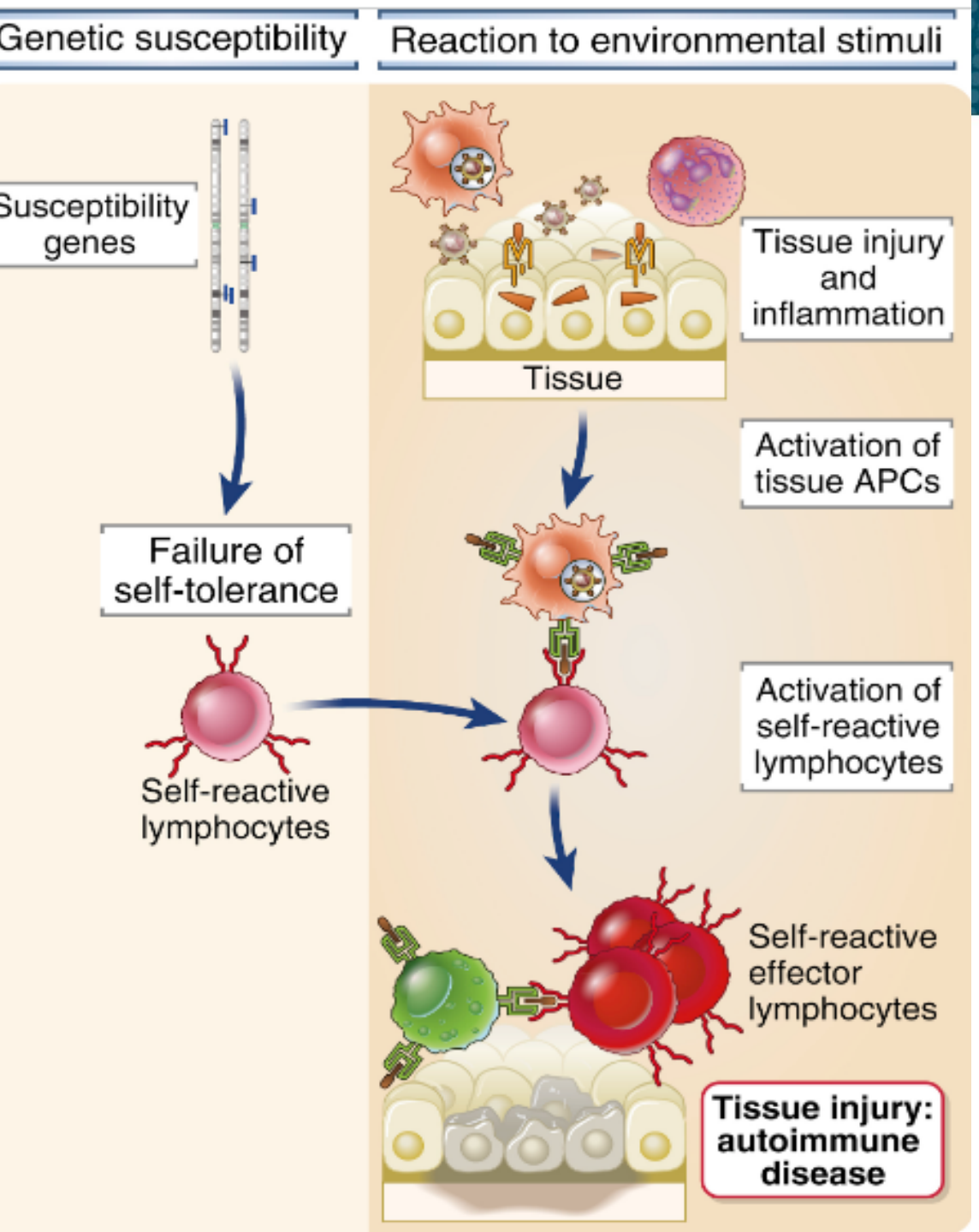
Madrid
20-21 enero 2023
NH COLLECTION EUROBUILDING

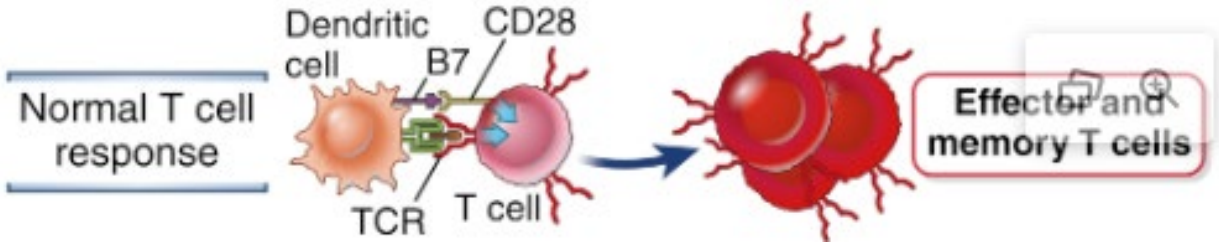
ig. 1 Protein-protein interaction
etwork of susceptibility genes
eported to be associated with
APS. The thickness of the lines
epresents the confidence of data
upporting these interactions. The
nalysis was performed using
TRING V10.0 (STRING https://
tring-db.org/)



Current Rheumatology Reports (2019) 21: 65
https://doi.org/10.1007/s11926-019-0869-y

Factores ambientales en el SAF





Cellular and Molecular Immunology

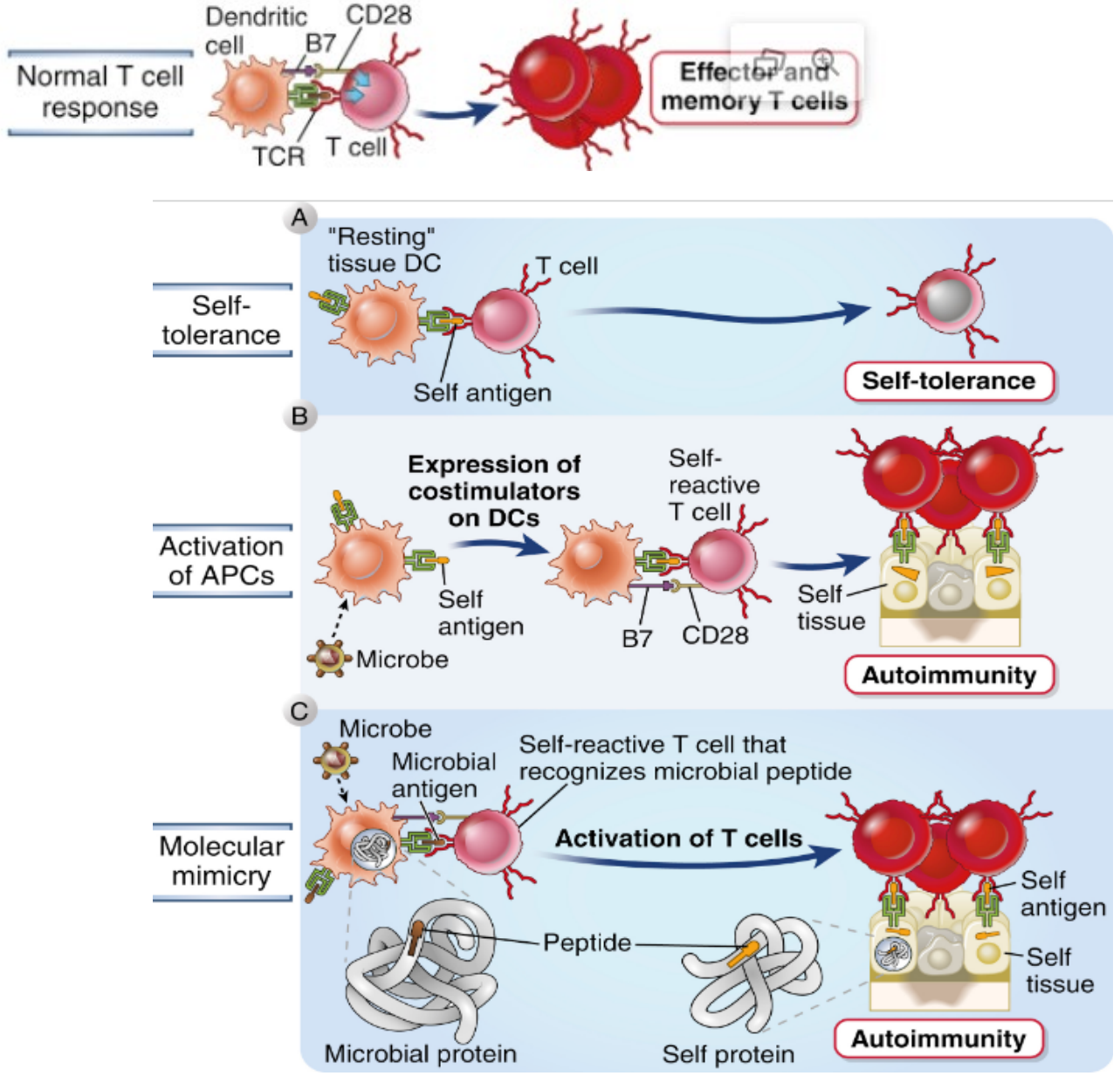
TENTH EDITION

Abul K. Abbas, MBBS

Factores ambientales en el SAF: infección

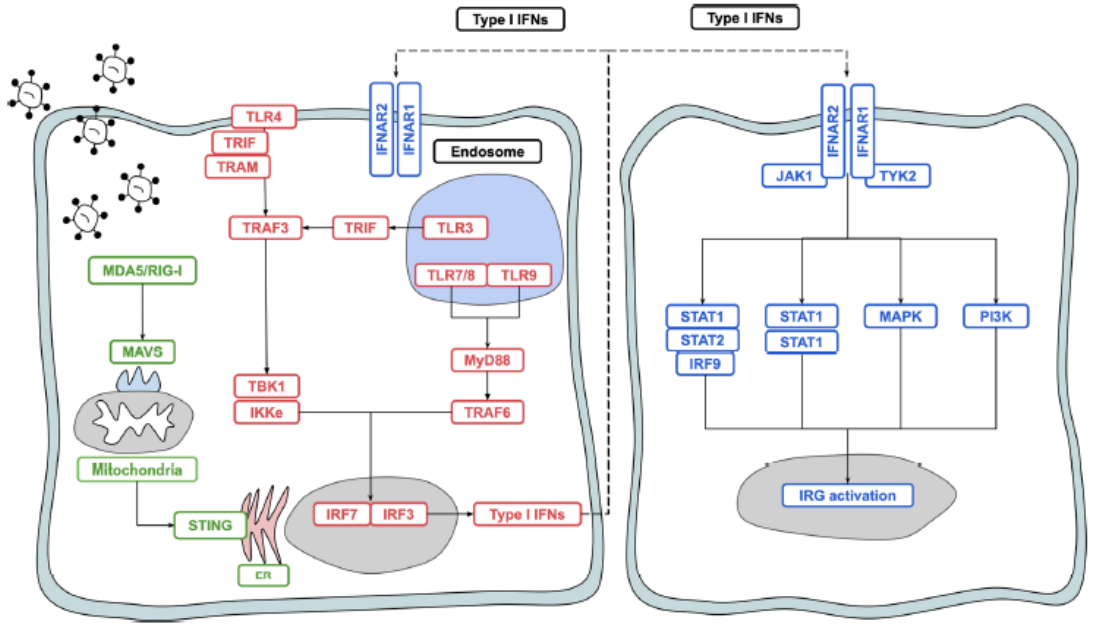
Las infecciones se han implicado en el desarrollo de autoinmunidad y se han propuesto diferentes mecanismos para ello:

- Presentación de autoantígenos por APCs activadas por la infección (Bystander activation; EBV),
- Exposición de autoantígenos por daño tisular (hipoxia).
- Similitud molecular (CMV, roseburia intestinalis).
- Se han descrito Polimorfismo genéticos comunes (que afecta a la vía del interferón), asociados tanto a buenas tasas de aclaramiento de la infección como al desarrollo de patología autoinmune.

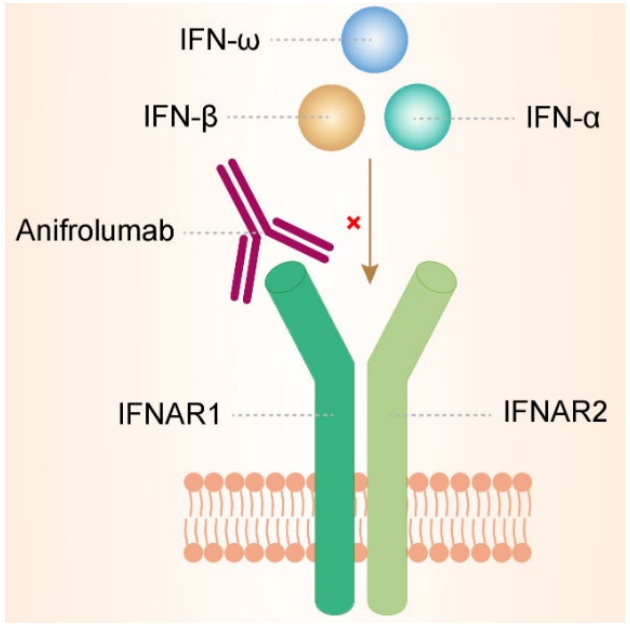


Firma del interferón en las infecciones y Autoinmunidad

- Una respuesta excesiva de interferón tras una infección viral se acompaña de fenómenos de autoinmunidad
- Los pacientes tratados con PEG-INF a menudo desarrollan fenocopias del LES.
- Los pacientes con LES presentan niveles elevados en plasma de INFa que se correlacionan con la gravedad de los síntomas
- Los resultados del tratamiento del LES con Anifrolumab, que lo avalan con fármaco modificador de la enfermedad.



Front Immunol. 2021 Nov 30;12:757249. doi: 10.3389/fimmu.2021.757249.



https://lupusmadrid.com/anifrolumab-como-tratamiento-para-el-lupus/

Firma del interferón en las infecciones y Autoinmunidad

Hipótesis:

- Los mecanismos que regulan o modifican la vía del IFN-I contribuyen tanto a la resistencia a la infección viral y a la susceptibilidad a la enfermedad autoinmune.

- Utilizando datos de múltiples estudios de asociación de SNP y de expresión génica se puede concluir que **hay evidencias de una firma genómica compartida en la vía del IFN-I que subyace a la susceptibilidad/resistencia a ambos grupos de patologías.**

Journal of Autoimmunity
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: Pathogenetic, clinical and therapeutic implications

Eleni Xourgia, Maria G. Tektonidou*

Studies examining type I IFN signature in patients with PAPS.

Authors, year	Patient groups	Methods used for type I IFN gene expression	Findings
Bernales et al., 2008 [17]	6 w/PAPS, 5 w/SLE and 6 healthy controls (initial cohort) 7 w/PAPS, 12 w/SLE, 5 w/non-PAPS thrombosis and 17 healthy controls (verification cohort)	Microarray study and quantitative PCR for genes differentially expressed in PAPS and SLE (93, $p < 0.01$ and 88, $p < 0.01$, respectively) vs healthy controls	In the initial cohort: Upregulated expression of genes related to monocyte functionality, coagulation, nucleic acid metabolism, including the type I IFN-inducible genes LGALS3BP, WARS, OAS2, G1P2, GTPBP2, TNFSF13, PLSCR1, H1F0 and STAT1. In the verification cohort: Nine genes (NCF4, TLR8, CD14, CD163, PLSCR1, TNFSF13, STAT1, G1P2, OAS2), of which five are IFN- inducible, were overexpressed in PAPS vs controls ($P < 0.01$). Type I IFN signature related genes PLSCR1 and TNFSF13 and receptors CD14 and TLR8 differentially expressed between PAPS and SLE ($p < 0.05$).
Perez-Sanchez et al., 2015 [18]	42 w/PAPS, 56 w/SLE, 31 w/SLE/APS and 61 healthy controls	Microarray study and quantitative PCR w/ 555, 1224 and 518 genes being differentially expressed for SLE, SLE/APS and PAPS, respectively, vs controls	IFN signature (resulting from IF127, IFI53, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT5, IFITM1, IFITM4P etc.) shared by SLE/APS and SLE groups.
Grenn et al., 2017 [20]	68 w/PAPS (26 from an independent cohort)	Microarray study and quantitative PCR for IFIT1, IFI44 and PRKR and IFN-α serum testing	Upregulation of IFN-α in PAPS serum and of type I IFN-inducible genes IFIT1, IFI44, PRKR vs controls ($p = 0.013$, $p = 0.025$ and $p < 0.001$, respectively) IFN-I-related hindering of EPC/CACs maturation, reversible by IFN-I blockade ($p < 0.001$). Relatively higher IFIT1 ($p = 0.021$), IFI44 ($p = 0.041$) and PRKR ($p = 0.42$) expression in PAPS w/IgG *anti*-β_2GPI positivity vs PAPS without *anti*-β_2GPI.

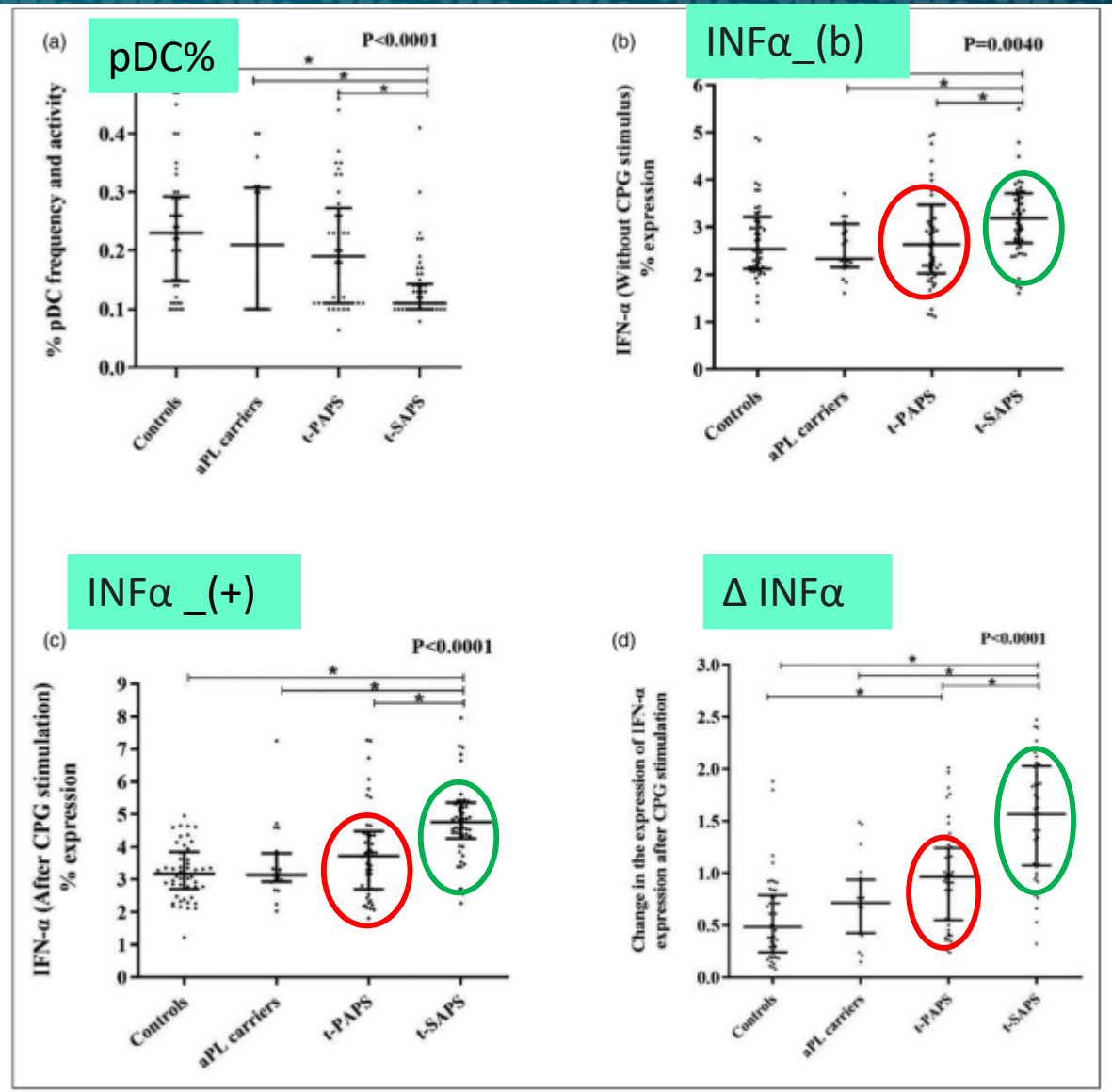
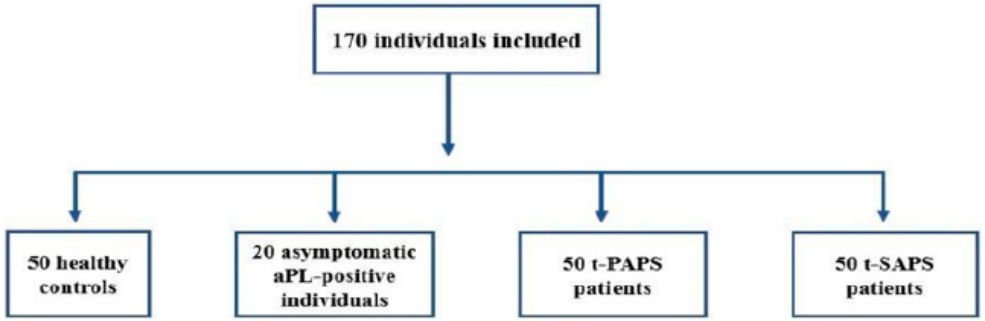


Figure 2. This figure illustrates the difference in pDCs and IFN-α expression between groups. Figure 1(a) illustrates the circulating levels of pDCs; 1(b) illustrates the intracellular expression of IFN-α without CPG stimulation (% expression); 1(c) represents the intracellular expression of IFN-α after stimulation with CPG (% expression) and figure 1(d) illustrates the change in IFN-α expression after stimulation (IFN-α expression with CPG minus and IFN-α expression without stimulation). The lines in the scatter plot graphs represent median and interquartile range (IQR) values of pDCs or IFN-α.

Association between interferon-I producing plasmacytoid dendritic cells and thrombotic antiphospholipid syndrome

Lupus
2022, Vol. 31(9) 1067–1077
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09612033221101731
journals.sagepub.com/home/lup
SAGE

Ana Paula Rosa dos Santos[1], Camila de Oliveira Vaz[2], Bidossessi Wilfried Hounkpe[3], Bruna Cardoso Jacintho[2], José Diogo Oliveira[2], Gabriela Lisiane Tripiquia Vechiatto Mesquita[1], Irene Pereira dos Santos[4], Joyce Annichino-Bizzacchi[5], Simone Appenzeller[6], Bruna de Moraes Mazetto Fonseca[7] and Fernanda Andrade Orsi[8]



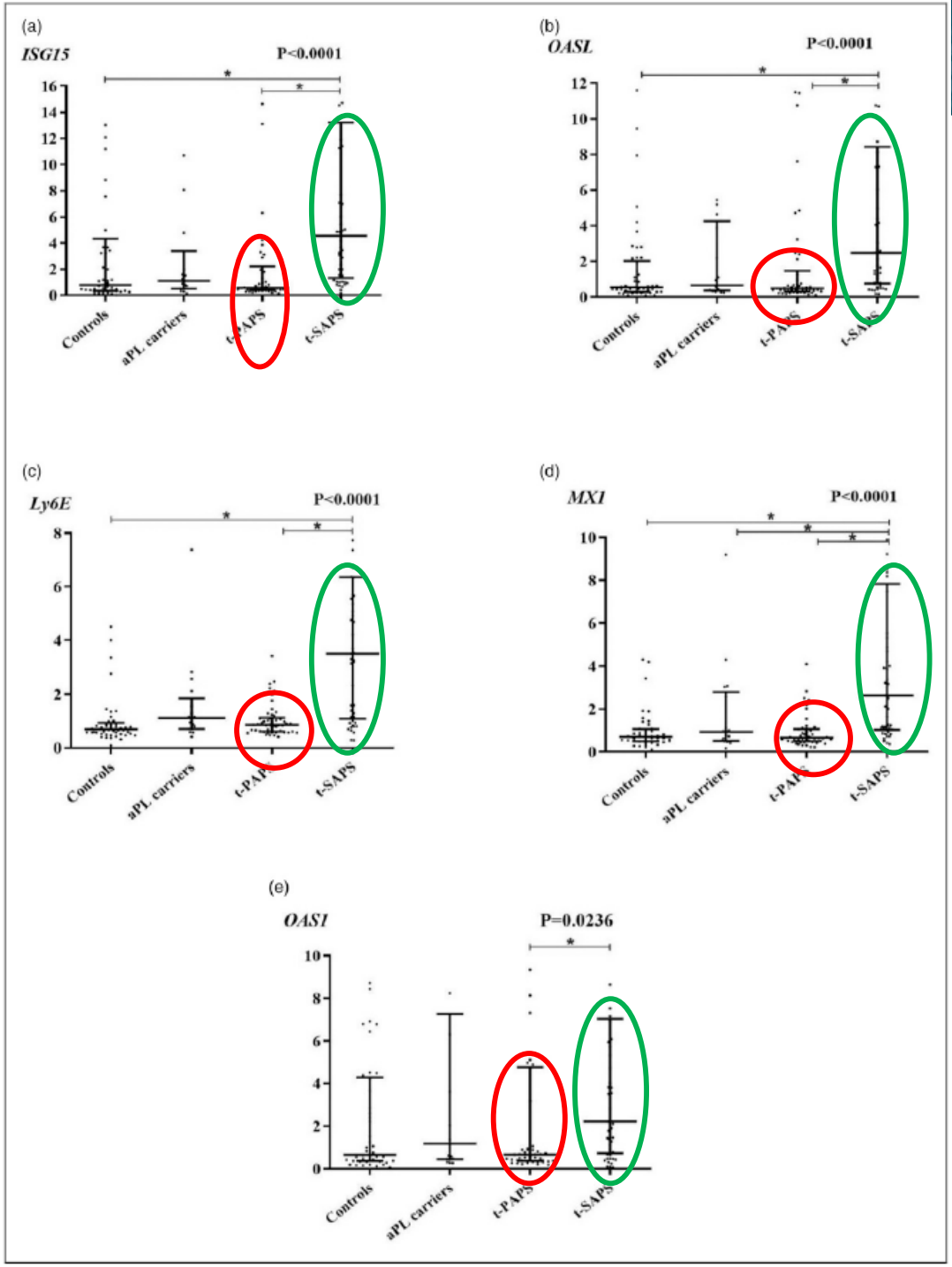


Figure 3. This figure illustrates the between-groups difference in relative expression of IFN-I inducing genes expression between groups in mononuclear cells: *ISG15* (A), *OASL* (B), *Ly6E* (C), *MX1* (D) and *OAS1* (E). The lines in the scatter plot graphs represent median and interquartile range (IQR) values of pDCs or IFN-α. Illustration of the circulating levels of pDCs; 1(b) illustrates the intracellular expression of IFN-α without CPG stimulation (% expression); 1(c) represents the intracellular expression of IFN-α after stimulation with CPG (% expression) and figure 1(d) illustrates the change in IFN-α expression after stimulation (IFN-α expression with CPG minus and IFN-α expression without stimulation). The lines in the scatter plot graphs represent median and interquartile range (IQR) values of pDCs or IFN-α.

ELSEVIER

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

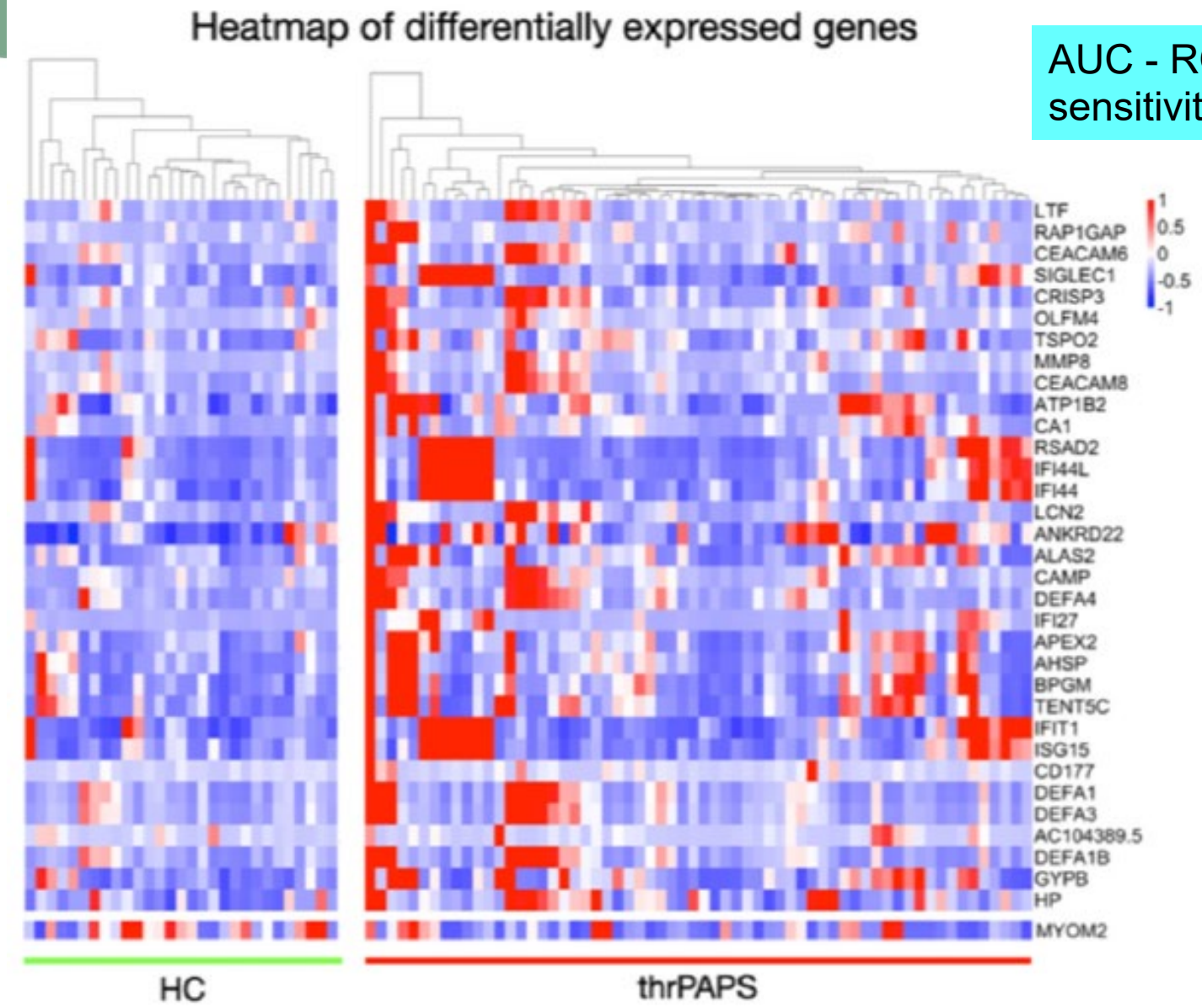
Whole blood transcriptome identifies interferon-regulated genes as key drivers in thrombotic primary antiphospholipid syndrome

Kleio-Maria Verrou [a], Petros P. Sfikakis [a,b], Maria G. Tektonidou [b,*]

[a] *Center of New Biotechnologies & Precision Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*
[b] *Rheumatology Unit, First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Joint Academic Rheumatology Program, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

We aimed to identify key gene expression patterns in patients with PAPS and thrombotic events and in subgroups at high risk for worse outcomes using:

- NGS RNA-seq,
- followed by differential gene expression analysis (DGEA) and
- machine learning methodology to validate their prediction value.



AUC - ROC Curve 0.7708, 0.7857 accuracy, 0.8333 sensitivity and 0.5 specificity

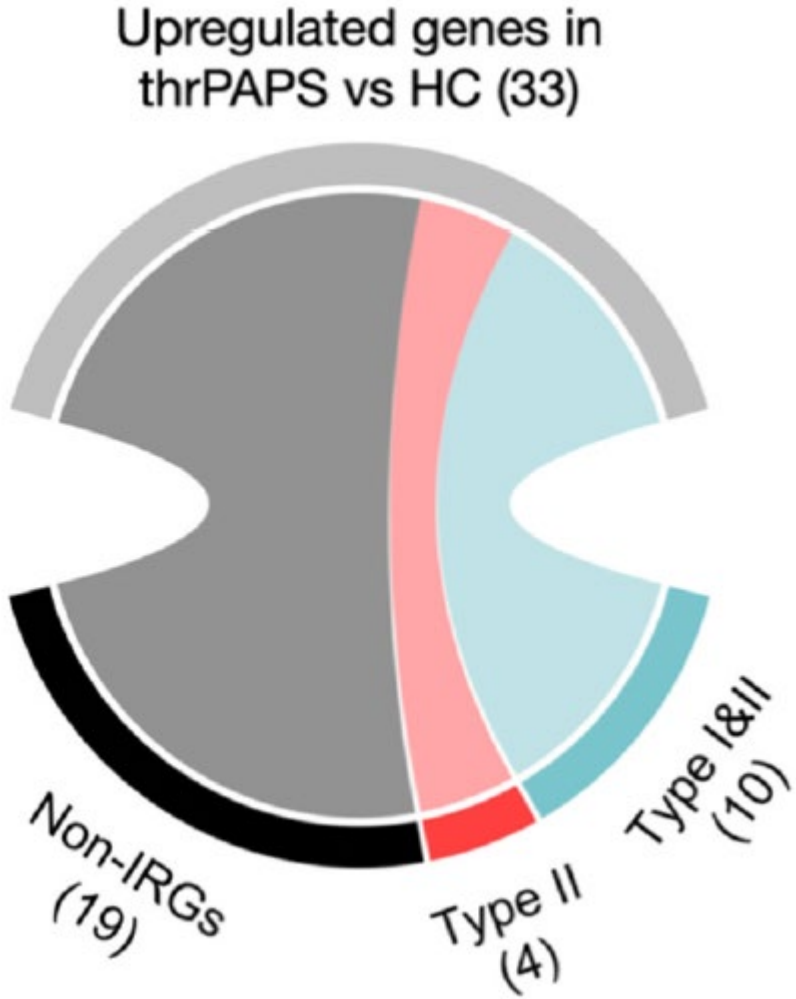
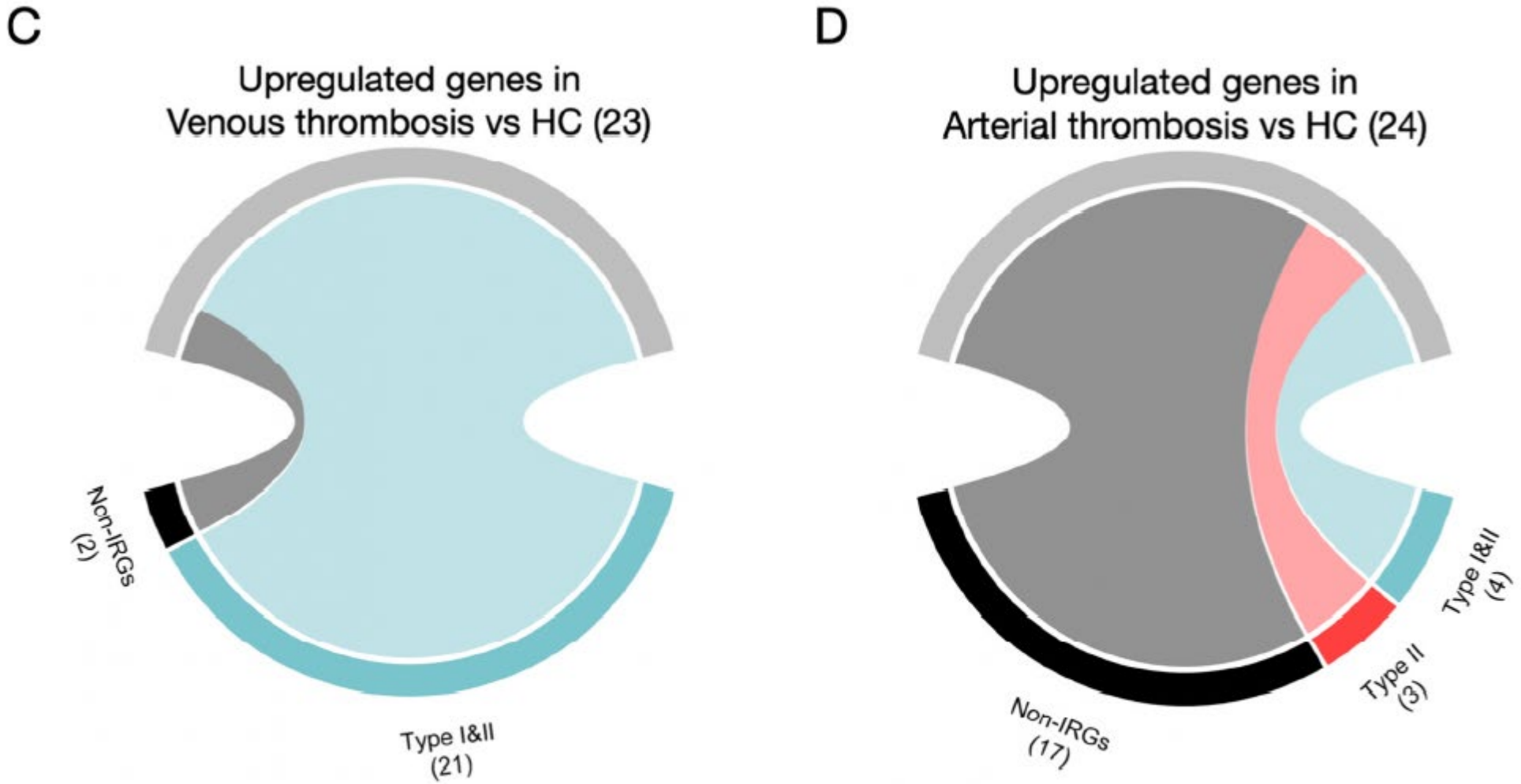


Fig. 1. Thrombotic primary Antiphospholipid syndrome versus Healthy Controls.

Journal of Autoimmunity 134 (2023) 102978

Fig. 2. Arterial thrombosis versus Venous thrombosis subgroups versus Healthy Controls.



Journal of Autoimmunity 134 (2023) 102978

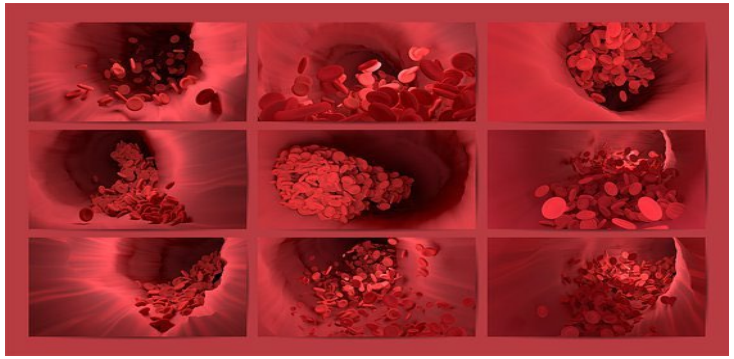
Gene	Gini	IRG
IFI44	0.06121068	Yes
CRISP3	0.05195503	No
IFI44L	0.04638746	Yes
CD177	0.04214602	No
MMP8	0.04048282	Yes
RSAD2	0.0366343	Yes
IFI27	0.03602772	Yes
SIGLEC1	0.03414155	Yes
ISG15	0.03391395	Yes
LTF	0.03335079	Yes

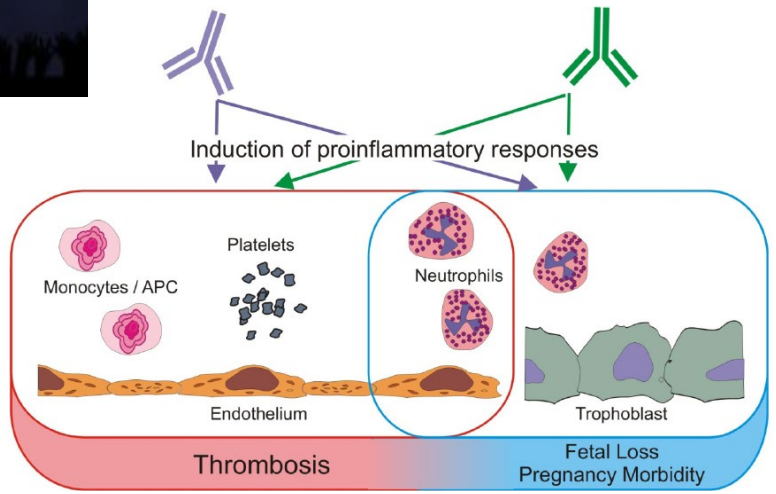
The feature importance (gini) of the top 10 DEGs in thrPAPS patients compared to Healthy Controls

Our results showed:

- Heightened expression of type I and II IRGs in patients with thrPAPS versus healthy individuals
- Heightened expression of type I and II IRGs in patient disease subgroups at high-risk for worse outcomes,
- Heightened expression of type I and II IRGs in patient with triple-aPL positivity and recurrent thrombotic events.

Actores en la Patogenia del SAF





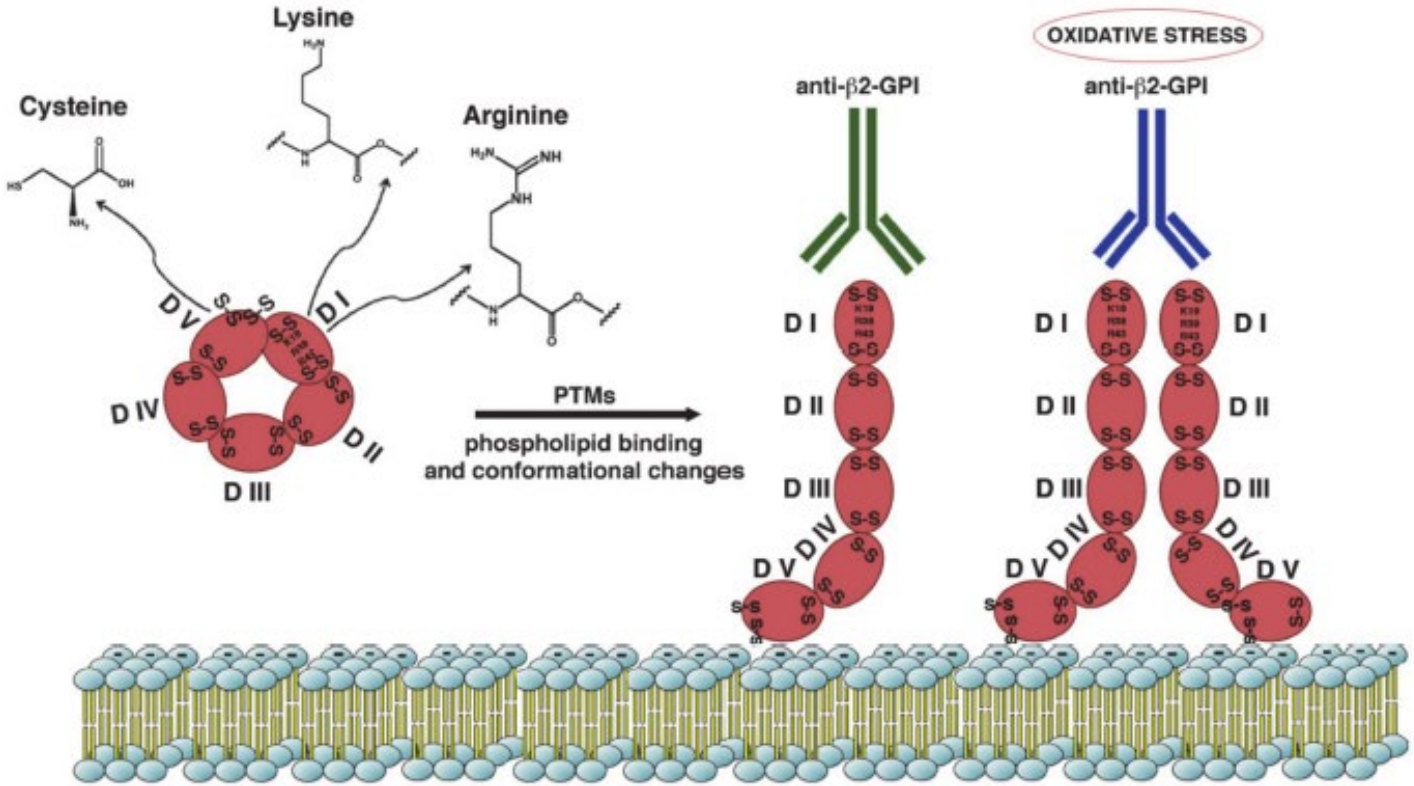
Karl J. Lackner & Nadine Müller-Calleja (2018): Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts, Expert Review of Clinical Immunology, DOI: 10.1080/1744666X.2019.1546578

Los aPL importan

- Criterios diagnósticos
- Criterios de gravedad (Factores de Riesgo)
  - **aGAPSS**: adjusted Global Antiphospholipid Síndrome Score (aPL, Hiperlipemia, Hipertensión)
  - **$aGAPS_{CVD}$**: +obesidad, diabetes, tabaco
  - Algoritmo **EUREKA**, para predecir el riesgo de morbilidad asociada al embarazo
- **Directamente implicados en la patogenia (concepto del doble impacto)**

• Estructura B2GPI

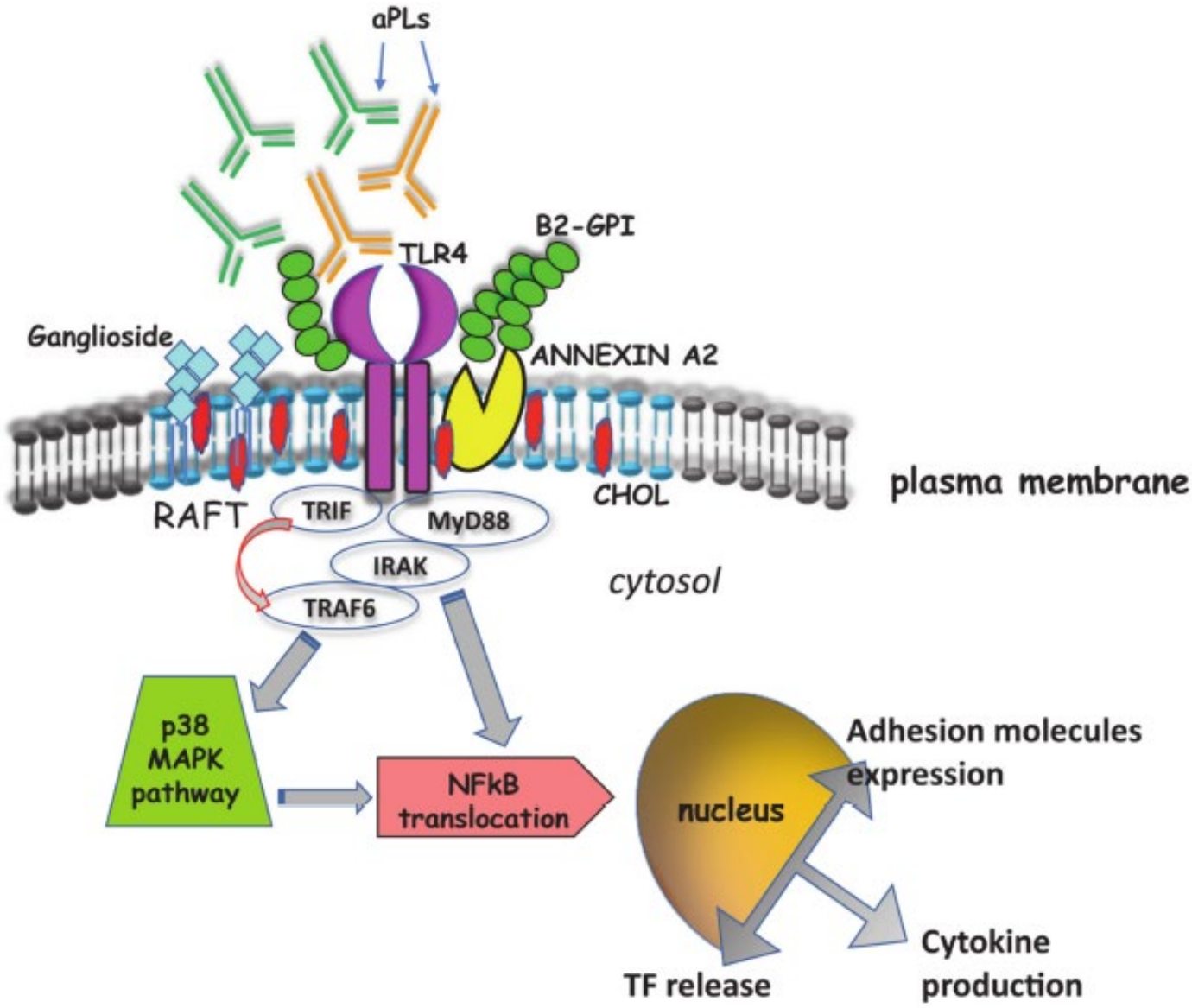
La B2-GPI consta de cinco dominios (I-V) con dos enlaces disulfuro en cada dominio y un enlace disulfuro adicional en el dominio V.
La unión de fosfolípidos por el dominio V y algunas PTMs de la proteína resultan en un cambio conformacional de la forma circular (cerrada) a la configuración abierta. Esta conformación desplegada puede facilitar la exposición del "epítopo críptico" y la unión de autoanticuerpos.
El aumento del estrés oxidativo puede alterar la configuración de B2-GPI a una forma dimérica que mejora la afinidad de los anticuerpos.



Int. J. Mol. Sci. ***2020****, 21, 8411; doi:10.3390/ijms21218411*

• Patogenia

1. La B2GPI fisiológicamente interacciona con varios receptores de membrana, como TLR4, a través de las balsas lipídicas. La unión de los aPL a este complejo activaría el receptor conduce a la activación aguas abajo del NFkB y la translocación al núcleo, con un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, la expresión de moléculas de adhesión y la liberación del factor tisular.
2. La Anexina 2 presente en las células endoteliales, actúa como sitio de unión de alta afinidad de la B2GPI. La unión de los aPL a la Anexina endotelial es crítica para la activación del endotelio por parte de los aPL. Las células endoteliales perderían sus propiedades anticoagulantes y adquirirían un fenotipo proinflamatorio y procoagulante.
3. La activación del C por parte de los aPL.



Int. J. Mol. Sci. ***2020****, 21, 8411; doi:10.3390/ijms21218411*

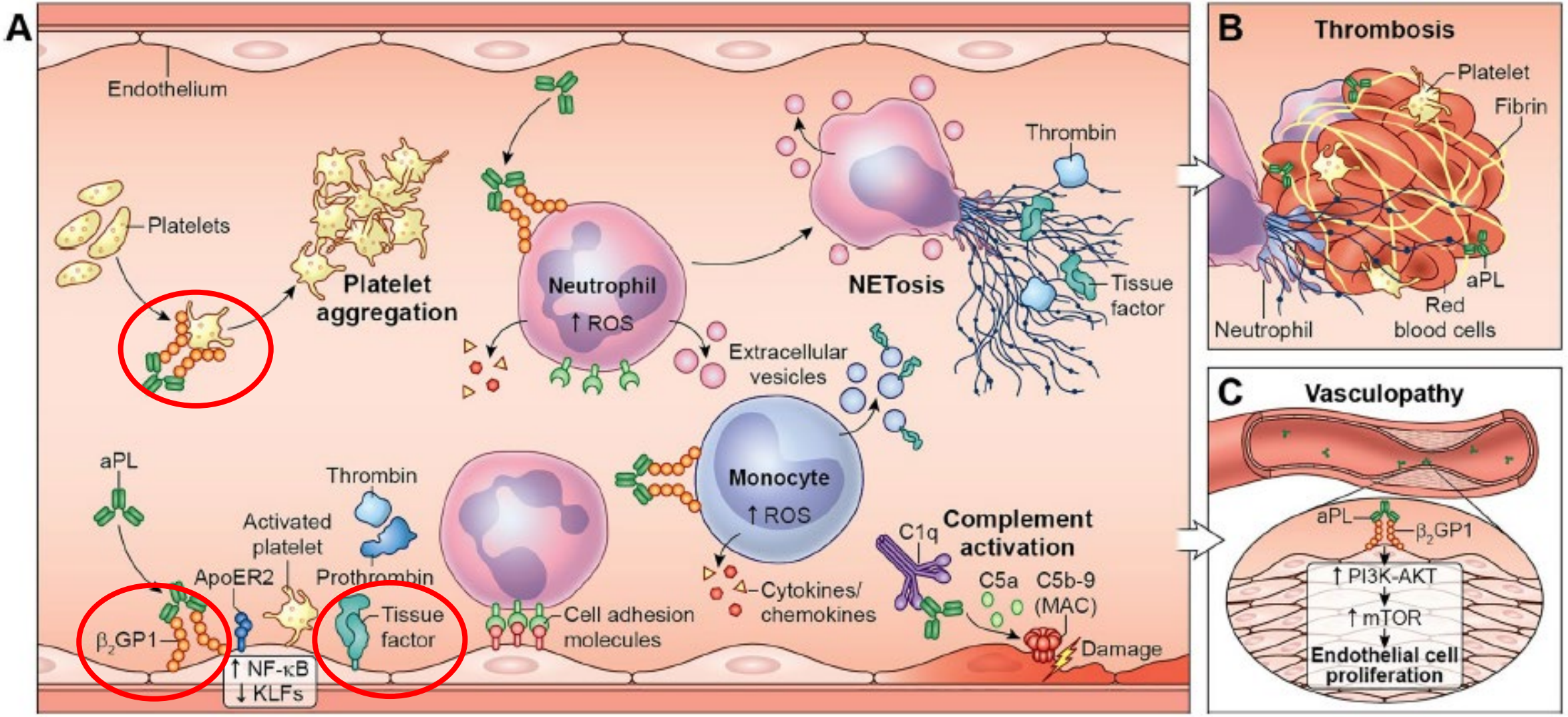


Fig. 2 Potential mechanisms contributing to thrombotic APS. **A** Endothelial cells increase expression of tissue factor (TF) and adhesion molecules. Complement damages the endothelium via the membrane attack complex (MAC) and acts as a chemoattractant via C5a. Monocytes express TF and cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-1 beta (IL-1β), and type I interferons (IFNs), and release microparticles. Neutrophils produce reactive oxygen species and release neutrophil extracellular traps (NETs). **B** NETs form an intravascular scaffold that promotes thrombus accretion. **C** Chronic activation of the endothelium by aPL can result in progressively occlusive vasculopathy. aPL = antiphospholipid antibodies; ApoER2 = apolipoprotein E receptor 2; β_2GPI = beta-2 glycoprotein I; NF-κB = nuclear factor kappa B; KLFs = Kruppel-like factors. Illustration credit: Ethan Tyler (NIH)

• Importancia de los linfocitos B

Table 1. Overview of alterations in B-cell subsets reported in PAPS.

Subset	Alteration in PAPS	Reference(s)
CD5+ B-cells	Increased in PAPS	[28,33–35]
Naïve B-cells	Increased in PAPS	[27,28]
Unswitched Memory B-cells	Decreased in PAPS	[27,28,42]
Switched Memory B-cells	Decreased in PAPS	[27,42]
Plasmablasts	Increased in PAPS	[42,43]
Transitional B-cells	Increased in PAPS	[28,43]
Double negative B-cells	Increased in PAPS	[28,43]
Regulatory B-cells	Decreased in PAPS	[42]

As discussed in the main text, not all observations have been consistently reported among studies.

Review > Annu Rev Immunol. 2020 Apr 26;38:315-340.
doi: 10.1146/annurev-immunol-092419-031130. Epub 2020 Jan 27.

Age-Associated B Cells

Michael P Cancro [1]

Article

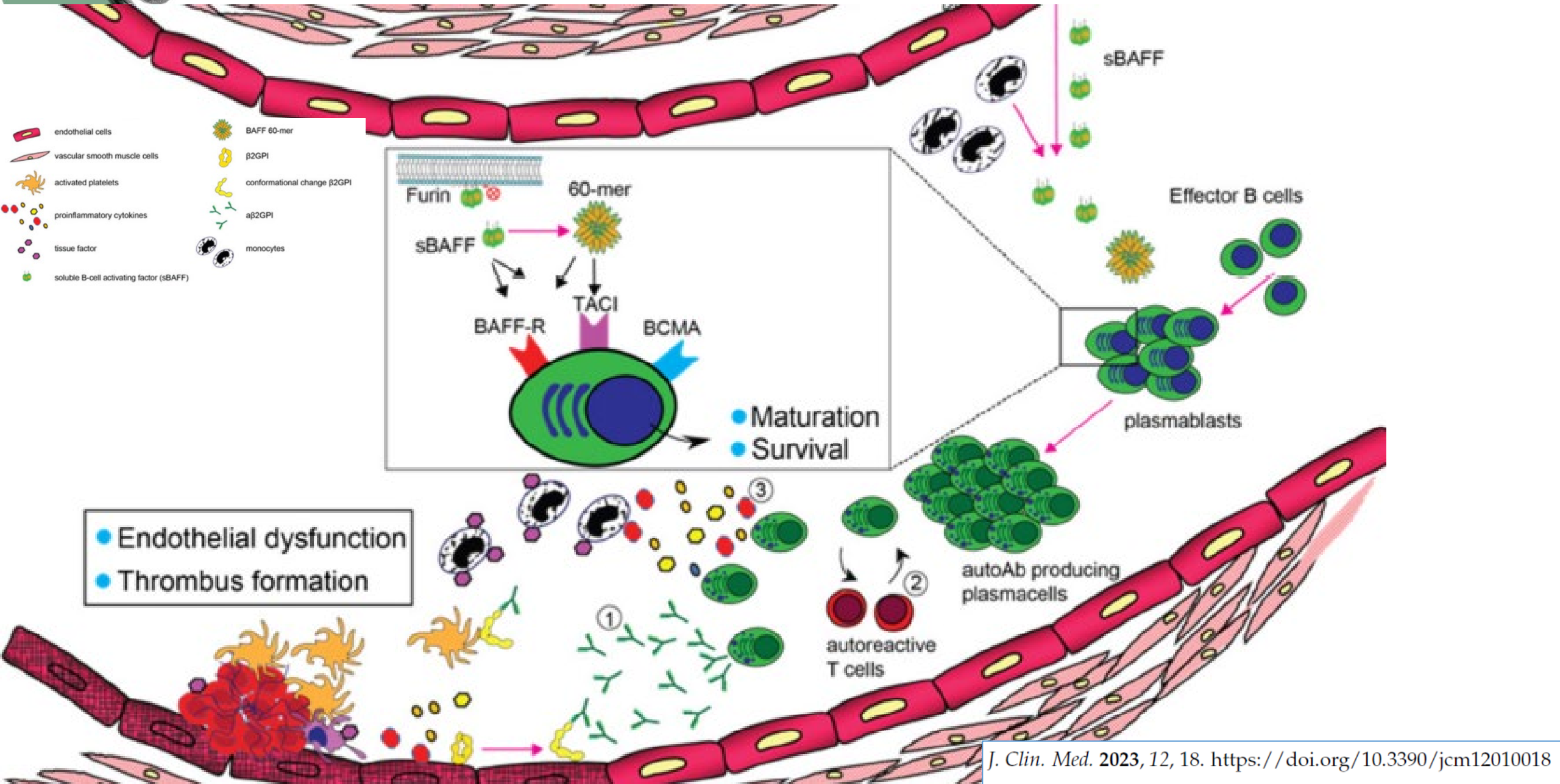
TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus

https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z
Received: 20 January 2021
Accepted: 10 March 2022
Published online: 27 April 2022
Open access
Check for updates

Grant J. Brown[1], Pablo F. Cañete[1,28], Hao Wang[1,28], Arti Medhavy[1], Josiah Bones[2], Jonathan A. Roco[1], Yuke He[3], Yuting Qin[3], Jean Cappello[1], Julia I. Ellyard[1], Katharine Bassett[1], Qian Shen[1], Gaetan Burgio[1], Yaoyuan Zhang[1], Cynthia Turnbull[1], Xiangpeng Meng[1], Phil Wu[1], Eun Cho[1], Lisa A. Miosge[1], T. Daniel Andrews[1], Matt A. Field[1,4], Denis Tvorogov[5], Angel F. Lopez[5], Jeffrey J. Babon[6], Cristina Aparicio López[7], África Gónzalez-Murillo[8,9], Daniel Clemente Garulo[10], Virginia Pascual[11], Tess Levy[12,13], Eric J. Mallack[14], Daniel G. Calame[15,16,17], Timothy Lotze[15,18], James R. Lupski[15,17,18,19], Huihua Ding[3,20], Tomalika R. Ullah[21,22], Giles D. Walters[21], Mark E. Koina[21], Matthew C. Cook[1], Nan Shen[3,20,25], Carmen de Lucas Collantes[7,26], Ben Corry[2], Michael P. Gantier[20,27], Vicki Athanasopoulos[1,29] & Carola G. Vinuesa[1,5,27,29]✉

J. Clin. Med. **2023**, *12*, 18. https://doi.org/10.3390/jcm12010018

• Importancia de los linfocitos B



J. Clin. Med. **2023**, *12*, 18. https://doi.org/10.3390/jcm12010018

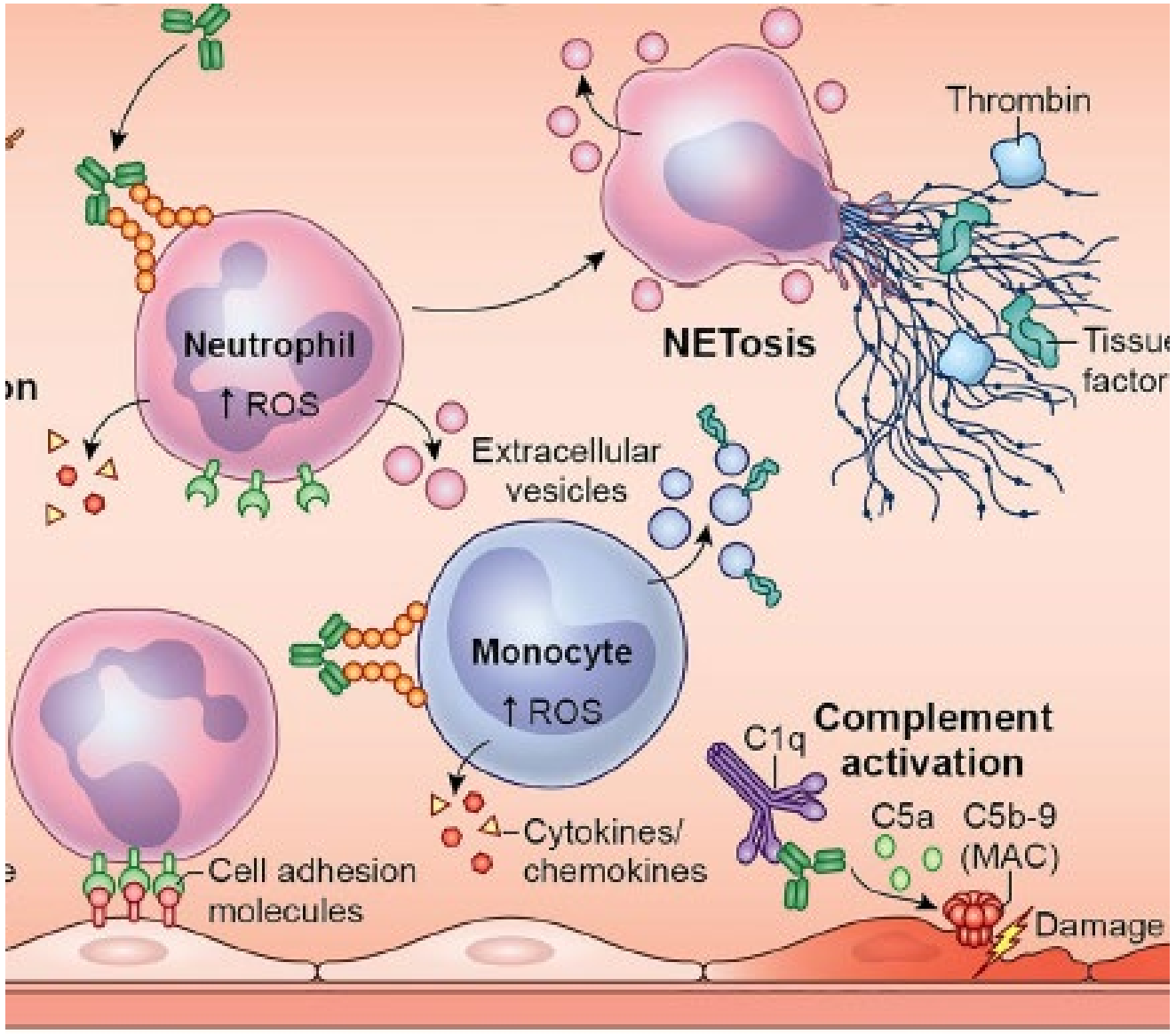
• Importancia de los linfocitos B

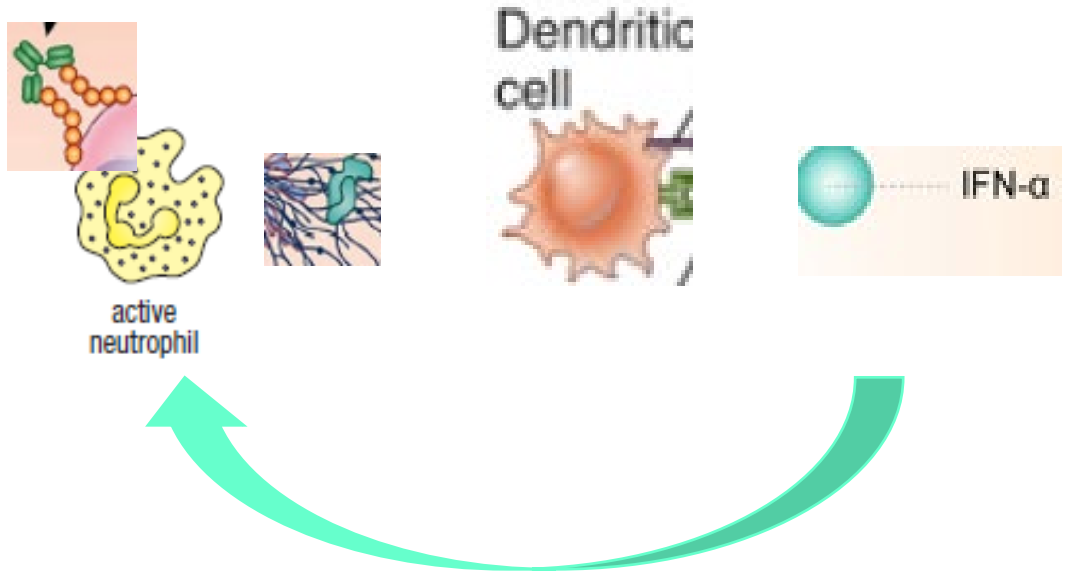
Table 2. Overview of clinical use of B-cell and BAFF targeting therapies in PAPS.

Drug	Clinical Use in PAPS	Reference(s)
Rituximab	Various "non-criteria" manifestations including thrombocytopenia	[61,62,64,65]
	Thrombosis recurrence	[61,63,65]
	Catastrophic APS	[61,65,66]
Daratumumab	Thrombosis recurrence (case report)	[70]
Belimumab	Diffuse alveolar hemorrhage (case report)	[71]
	Skin ulcers (case report)	[71]
	Catastrophic APS (case report)	[72]

J. Clin. Med. **2023**, *12*, 18. https://doi.org/10.3390/jcm12010018

Importancia de los Neutrófilos (LDG).





Seminars in Immunopathology (2022) 44:347–362

Journal of Autoimmunity
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: Pathogenetic, clinical and therapeutic implications

Eleni Xourgia, Maria G. Tektonidou*
First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Joint Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

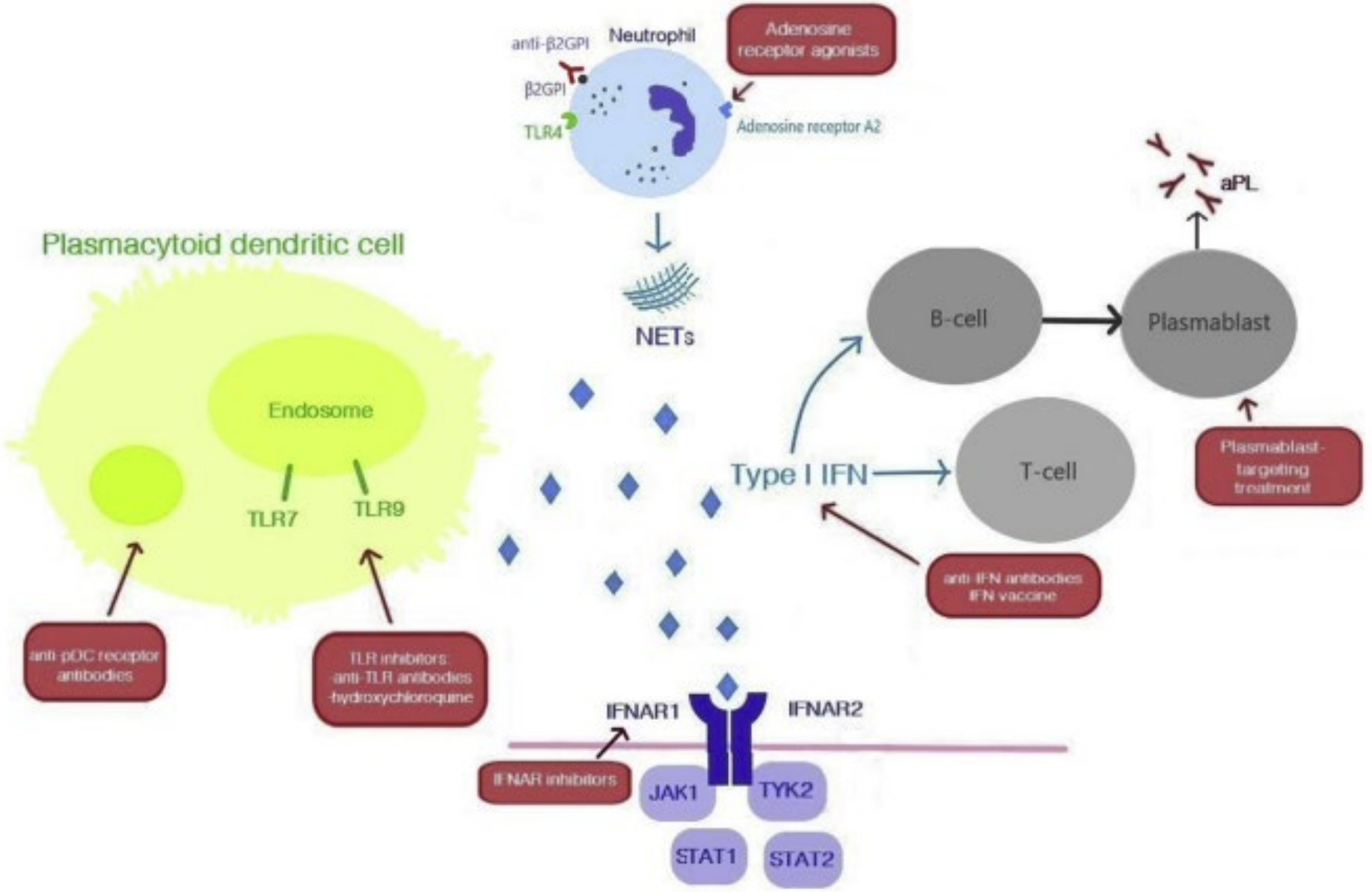


Fig. 1. Potential therapeutic approaches targeting type I IFN production and signaling pathway components in antiphospholipid syndrome.

MESA V. SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Moderador:
Dr. Antonio Gullabert
Hospital de Granollers, Barcelona.

15:25-15:45 | Inmunología en el SAF
Dra. Aurora Jurado
Inmunología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

15:45-16:05 | Abordaje del SAF Catastrófico
Dra. Mª José Cuadrado Lozano
Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra.

16:05-16:25 | Manifestaciones no trombóticas del SAF y su manejo clínico
Dr. Xavier Fulladosa
Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

16:25-16:40 | Discusión