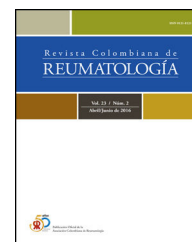




Asociación  
Colombiana de  
Reumatología®

# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Investigación original

# Niveles de expresión génica relativa del gen codificante de la proteína quimioattractante de monocitos-1 (MCP-1) como biomarcador urinario en nefropatía lúpica

Esther Casablanca Alarcón<sup>a,b,\*</sup>, Mabel de la Cruz Mendoza<sup>a</sup>,  
María de los Ángeles Terán de Baudoin<sup>c</sup>, Rolando Pastén Vargas<sup>d</sup>,  
Manuel Montero Jauregui<sup>c,e</sup>, Carlos Guachalla Castro<sup>d</sup> y Luis Fernando Sosa Tordoya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Histocompatibilidad e Inmunogenética, Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

<sup>b</sup> Unidad de Inmunología, Servicio de Laboratorio, Hospital Obrero N.º 30 Apóstol Santiago II, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia

<sup>c</sup> Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

<sup>d</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Obrero N.º 1, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia

<sup>e</sup> Unidad de Reumatología, Hospital de Clínicas Universitario de La Paz, La Paz, Bolivia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2023

Aceptado el 4 de diciembre de 2023

On-line el 2 de marzo de 2024

### Palabras clave:

Nefropatía lúpica

Proteína quimioattractante de

monocitos 1

## R E S U M E N

**Introducción:** La nefropatía lúpica (NL) es un proceso inflamatorio crónico caracterizado por la activación de células T y niveles elevados de diversas citocinas, como la MCP-1 a nivel del glomérulo renal y el túbulo intersticial. La MCP-1 es un quimioattractante de monocitos y linfocitos, responsable de la infiltración de leucocitos en el riñón, razón por la cual niveles de MCP-1 en orina de pacientes con NL se correlacionan con la forma activa de la enfermedad. **Objetivo:** El presente estudio tiene como objetivo evaluar los niveles de expresión de la MCP-1 en pacientes con NL y correlacionar sus niveles urinarios con marcadores séricos de autoinmunidad.

**Materiales y métodos:** Nuestro estudio es tipo caso-control; los grupos estuvieron conformados por 112 pacientes diagnosticados con LES o NL y 28 personas aparentemente sanas, sin antecedentes clínicos, y familiares para enfermedades autoinmunes, respectivamente. Los niveles de expresión de la MCP-1 fueron estimados mediante qRT-PCR. Además, se evaluaron los parámetros clínicos y los niveles séricos (anticuerpos anti-ds-DNA, anti-nucleosoma, anti-C1q, niveles de  $\beta$ 2-microglobulina y fracción del complemento C3 y C4). Finalmente, los datos moleculares y clínicos fueron correlacionados.

**Resultados:** En nuestro estudio participaron 39 pacientes con LES activo (mediana 36 años), 32 con NL activo (mediana 32,5 años), 28 con LES inactivo (mediana 41,5 años), 13 con NL inactivo (mediana 38 años) y 28 pacientes control (mediana 28,5 años). La comparación de niveles de expresión de la MCP-1 entre pacientes con NL activa y LES activo no

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [csblnc13@gmail.com](mailto:csblnc13@gmail.com) (E. Casablanca Alarcón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.12.006>

0121-8123/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

presentaron valores estadísticamente significativos ( $p > 0,05$ ). Asimismo, se observó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de expresión de MCP-1 y los niveles de anti-C1q ( $r = 0,255$ ;  $p < 0,025$ ); sin embargo, no se encontró ninguna correlación con los restantes marcadores.

**Conclusiones:** El uso de los niveles de expresión de la MCP-1 en población boliviana no llegaría a ser un biomarcador útil para evaluar la NL. Sin embargo, se sugiere al biomarcador anti-C1q como un marcador serológico para el seguimiento de la enfermedad.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

### Relative gene expression levels of the gene coding for monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as a urinary biomarker in lupus nephropathy

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Lupus nephropathy  
Monocyte chemoattractant protein 1

**Introduction:** Lupus nephropathy (LN) is a chronic inflammatory process, characterized by the activation of T cells and high levels of various cytokines, such as MCP-1 at the level of the renal glomerulus and the interstitial tubule. MCP-1 is a chemoattractant of monocytes and lymphocytes, it is responsible for the infiltration of leukocytes in the kidney, which is why MCP-1 levels in urine of patients with LN correlate with the active form of the disease.

**Objective:** The present study aims to evaluate the expression levels of MCP-1 in patients with LN and to correlate their urinary levels with serum autoimmunity markers.

**Material and methods:** Our study is of the case-control type, where the groups were made up of 112 patients diagnosed with SLE or LN, and 28 apparently healthy people with no clinical or family history of autoimmune diseases, respectively. MCP-1 expression levels were estimated using qRT-PCR. In addition, clinical parameters and serum levels were evaluated (anti-ds-DNA, anti-nucleosome, anti-C1q antibodies,  $\beta_2$ -microglobulin levels, and C3 and C4 complement fraction). Finally, clinical, and molecular data were correlated.

**Results:** Our study included 39 patients with active SLE (median 36 years), 32 with active LN (median 32.5 years), 28 with inactive SLE (median 41.5 years), 13 with inactive LN (median 38 years), and 28 control patients (median 28.5 years). The comparison of MCP-1 expression levels between patients with active LN and active SLE did not show statistically significant values ( $P > .05$ ). Likewise, a statistically significant correlation was observed between the expression levels of MCP-1 with the levels of anti-C1q ( $r = .255$ ;  $P < .025$ ); however, no correlation was found with the other markers.

**Conclusion:** The use of MCP-1 expression levels in the Bolivian population would not be a useful biomarker to evaluate lupus nephropathy. However, the anti-C1q biomarker is suggested as a serological marker for monitoring the disease.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

## Introducción

La nefropatía lúpica (NL) es una de las manifestaciones clínicas más severas del lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>1</sup>, y se observa aproximadamente en el 50% de los pacientes<sup>2</sup>. Su patogénesis es un proceso complejo que involucra el depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, la activación del complemento, la activación de los macrófagos, la proliferación celular y la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que luego se interrelacionan por medio de múltiples mecanismos para causar daño glomerular, tubular, inflamación tubulointersticial y fibrosis<sup>3</sup>.

La NL continúa siendo una de las manifestaciones más severas del LES. Los parámetros de laboratorio de uso convencional, como la elevación de la creatinina, la proteinuria, los anticuerpos anti-ds-DNA y los niveles bajos del complemento no son lo suficientemente sensibles o específicos para detectar actividad de la enfermedad<sup>4</sup>. Pueden producirse daños significativos en los riñones antes de que se evidencie clínicamente que la función renal esté deteriorada<sup>2</sup>.

La MCP-1 es un potente quimioattractante de monocitos, células T y células asesinas naturales, responsable de inducir daño renal tubular o glomerular. Se sabe que las células del parénquima renal, en particular las células mesangiales y las células epiteliales tubulares, producen MCP-1 en respuesta al

estímulo producido por IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e inmunocomplejos de IgG circulante<sup>5</sup>. Investigaciones previas han demostrado que los niveles de MCP-1 en la orina de pacientes con NL se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Se propone medir los niveles excreción del MCP-1 en orina, los cuales serían un excelente indicador de su producción y secreción local, y por lo tanto podrían ser considerados un biomarcador que refleja la actividad inflamatoria en el riñón<sup>2,6-8</sup>.

La identificación de biomarcadores confiables ayudará a evaluar la actividad de la NL<sup>9,10</sup>, identificar a los pacientes en riesgo para daño renal y facilitar el diagnóstico temprano. Por consiguiente, el presente estudio tiene como objetivo evaluar los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 en pacientes con NL.

## Materiales y métodos

### Población en estudio

Los participantes fueron seleccionados mediante la aplicación de los criterios del Colegio Americano de Reumatología<sup>11-14</sup>, de acuerdo con los cuales los pacientes con LES o NL deben cumplir como mínimo con 4 requisitos para así poder ser incluidos en el grupo de casos. Para la selección de los controles se seleccionaron personas aparentemente sanas, sin antecedentes clínicos ni familiares de enfermedades autoinmunes o enfermedad renal.

En el presente estudio se incluyeron 112 pacientes con LES o NL, los cuales fueron reclutados en el Instituto de Servicios de Laboratorios de Diagnóstico e Investigación en Salud (Seladis). Como grupo control se seleccionaron 28 personas sanas.

### Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo caso-control. El grupo caso fue subdividido en 4 subgrupos en función de la actividad de la enfermedad, los cuales fueron: pacientes con LES activo sin antecedentes de NL; pacientes con NL activa; pacientes con LES inactivo sin antecedentes de NL, y pacientes con NL inactiva. La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante el análisis de los datos clínicos, los niveles de anti-ds-DNA, anti-nucleosoma, anti-C1q,  $\beta$ 2-microglobulina y complemento C3 y C4. Para evaluar los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 se empleó la prueba de qRT-PCR en la primera muestra de orina de la mañana; estas muestras fueron remitidas por los pacientes de los diferentes grupos de estudio, incluidos los participantes del grupo control. Los niveles urinarios de MCP-1 se asociaron con los valores séricos de los marcadores serológicos anteriormente mencionados.

### qRT-PCR

El RNA total fue aislado empleando el reactivo Trizol; la síntesis de DNAC se realizó a partir de 30  $\mu$ g de RNA total extraído, utilizando el kit comercial Super ScriptIII Reverse Transcriptase (Invitrogen, EE.UU.), de acuerdo con el protocolo especificado por el fabricante. Las reacciones de PCR en tiempo real se desarrollaron en el termociclador Step One Plus (Applied Biosystems). Para la reacción de PCR se emplea-

ron cebadores específicos basados en las secuencias del gen MCP-1 humano 5'-AACACTCACTCCACAACCCAAG-3' (*forward*), 5'-TGTGGTTCAAGAGGAAAAGCAAT-3' (*reverse*); como control endógeno se emplearon cebadores del gen de la  $\beta$ -actina humana 5'-GCTCCTCCTGAGCGCAAG-3' (*forward*) y 5'-CATCTGCTGGAAGGTGGACA-3' (*reverse*).

La mix de PCR estuvo diseñada para un volumen final de 20  $\mu$ l, cumpliendo las especificaciones del fabricante: 4  $\mu$ l de DNAC (30  $\mu$ g/ml), 10  $\mu$ l de SYBR Green Supermix (mezcla optimizada de iTaqTM), 0,4  $\mu$ l de cebador específico directo (2  $\mu$ M), 0,4  $\mu$ l de cebador específico reverso (2  $\mu$ M) y agua libre de nucleasas.

Finalmente, el mix de PCR, con las muestras de DNAC, se llevó al termociclador, donde la muestra fue amplificada de la siguiente manera: un primer paso de desnaturalización inicial de 10 min a 95 °C, seguida de 40 ciclos (15 s a 95 °C de desnaturalización, 60 s a 60 °C de alineamiento y extensión).

### Cuantificación relativa de la expresión génica

Para la cuantificación relativa del producto amplificado se empleó el valor del ciclo umbral (Ct) registrado en el software Applied Biosystems, con base en el modelo Delta Delta Ct ( $\Delta\Delta$ Ct), desarrollado por PE Applied Biosystems (Perkin Elmer, Forster City, CA, EE.UU.). Los valores obtenidos para cada gen diana fueron normalizados con los niveles de Ct obtenidos de un gen calibrador (pacientes control). El gen calibrador es considerado un control interno para las variaciones interanálisis. Para el cálculo se utilizó la fórmula  $2^{-\Delta\Delta$ Ct<sup>15</sup>:

$$\Delta\text{Ct} = \text{Ct (gen diana)} - \text{Ct (Control endógeno)}$$

$$\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct} - \Delta\text{Ct (gen calibrador)}$$

$$2^{-\Delta\Delta\text{Ct}} = \text{Incremento de expresión del gen diana sobre el gen calibrador}$$

La interpretación del nivel de expresión del gen en estudio se basa en el valor de la expresión normalizada a un valor constante de 1, lo cual significa que un valor igual a 1 corresponde a una expresión idéntica entre el gen diana y el calibrador, valores menores a 1 corresponden a una expresión menor del gen diana frente al calibrador y valores mayores a 1 corresponden a una expresión mayor del gen diana frente al calibrador.

### Ensayos inmunoenzimáticos

A todos los pacientes en estudio se les hicieron las siguientes pruebas de laboratorio: anticuerpos anti-ds-DNA (Trinity, USA, Cod. 2327670),  $\beta$ 2-microglobulina (ORGENTEC, Alemania, Cod. ORG 5BM), anticuerpos anti-nucleosoma (ORGENTEC, Alemania, Cod. ORG 528) y anticuerpos anti-C1q (ORGENTEC, Alemania, Cod. ORG 549). Todos los ensayos de las pruebas de inmunoserología se realizaron empleando las instrucciones de los fabricantes de los kits comerciales.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico PSPP 1.6.2 (Licencia Pública General de GNU), en tanto que las variables cuantitativas se describieron empleando mediana y percen-

tiles 25 y 75, y los datos categóricos se presentaron como frecuencia y porcentaje; para las pruebas no paramétricas el análisis se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de muestras independientes (niveles de biomarcadores urinarios) entre grupos de estudio se utilizó el test de Kruskal-Wallis. La prueba de Rho de Spearman se utilizó para correlacionar los biomarcadores urinarios con otras variables (marcadores serológicos). Las diferencias se consideraron significativas con un valor de  $p < 0,05$ .

La expresión génica se evaluó por el método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , que proporciona información sobre el nivel de expresión de un gen en valores relativos. Los valores obtenidos representan el número de veces que se expresa el gen diana con respecto al nivel de expresión del gen calibrador.

### Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia, mediante el aval CEI-UMSA 0416 del 2016. Todos los participantes fueron informados de manera verbal y escrita acerca del objetivo y el alcance del presente estudio; asimismo, se explicaron los beneficios y las implicaciones de su participación. El consentimiento informado fue firmado por todos los participantes sin que mediara ningún mecanismo de presión.

## Resultados

Entre los resultados iniciales que se detectaron en nuestro estudio, observamos que la población de estudio estuvo conformada por personas cuyas edades estaban dentro del rango de 17 a 76 años, con diferentes rangos de edad entre los diferentes grupos que conformaron esta investigación, hecho que se muestra en la [tabla 1](#); para esta variable no se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos. Del mismo modo, al ser la NL y el LES enfermedades más frecuentes en mujeres, nuestra población mayoritaria fue de sexo femenino, dato que también es visible en la [tabla 1](#).

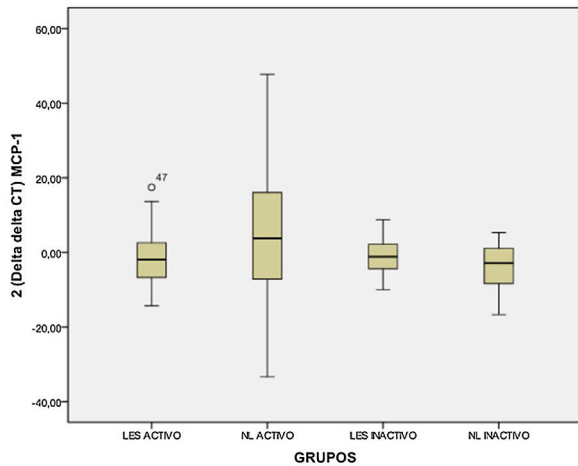
Con respecto a los resultados para los marcadores asociados a la NL y el LES, todos los participantes del grupo control dieron resultados no reactivos a las pruebas de anticuerpos anti-ds-DNA, anticuerpos anti-nucleosoma, anticuerpos anti-C1q y  $\beta 2$ -microglobulina, situación que era previsible, lo que confirma que se trataba de personas que no tienen ningún tipo de enfermedad autoinmune ([tabla 1](#)). En contraposición, los pacientes del grupo caso presentaron resultados con diferencias significativas, con respecto al grupo control, en las siguientes pruebas serológicas: niveles séricos de anticuerpos anti-ds-DNA, anti-nucleosoma, niveles de  $\beta 2$ -microglobulina y niveles de complemento C3 y C4 ( $p < 0,001$ ). Otro resultado que también fue observado es la existencia de diferencias significativas en los niveles séricos de creatinina y en los niveles de anti-C1q ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes que presentaban la enfermedad activa y aquellos que la presentaban en remisión ([tabla 1](#)).

En la [figura 1](#) se presentan los resultados de la comparación realizada para los niveles de expresión de MCP-1 entre los diferentes subgrupos que conformaban el grupo de casos;

**Tabla 1 – Comparación de las características demográficas, hallazgos clínicos y datos de laboratorio entre pacientes control-caso**

Variables	Grupo control (n = 28)			LES activo (n = 39)			NL activo (n = 32)			LES inactivo (n = 28)			NL inactivo (n = 13)			Test Kruskal-Wallis	
	Mediana	P 25	P 75	Mediana	P 25	P 75	Mediana	P 25	P 75	Mediana	P 25	P 75	Mediana	P 25	P 75	Chi-cuadrado	p
Edad (años)	28,5	23	31,5	36	27	44	32,5	24	39,5	41,5	29,75	51,75	38	31	41	11,26	0,054
Sexo																	
Creatinina (mg/dl)	—	—	—	0,8	0,72	0,9	0,9	0,8	1,11	0,8	0,71	0,9	1,15	0,95	1,88	2,44	<0,01 <sup>a</sup>
C3 (mg/dl)	—	—	—	79,3	67,9	104,5	77,9	59,68	93,88	119,5	109,9	129	93,5	81,5	108,55	16,99	0,001
C4 (mg/dl)	—	—	—	10,4	7,97	14,6	11,65	8,1	16,4	25,6	16,7	30,4	20,2	14,25	28,8	28,42	<0,01
anti-ds-DNA (UI/ml)	30,1	27,6	31,22	200,9	134,2	425,5	276,05	76,58	438,55	36,95	30,28	45,83	34,15	27,2	55,2	35,90	<0,01
anti-Nucleosoma (U/ml)	12,4	10,3	15,45	237,3	54,65	427,91	247,61	91,2	427,91	20,42	17,53	36,3	18,6	9,1	23,2	76,63	<0,01
anti-C1q (U/ml)	3,75	2,82	4,7	6,6	2,03	14,4	7,45	3,15	14,58	2,91	1,38	6,18	3,1	0,92	6,2	86,25	<0,01
$\beta 2$ microglobulina (ug/ml)	1,8	1,6	2,45	4,4	3,4	6,15	3,4	2,68	5,45	2,6	1,88	3,39	3	1,9	4,9	15,16	0,004
MCP-1 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	—	—	—	0,42	0,11	2,47	5,09	0,21	18,98	0,56	0,14	1,85	0,3	0,11	0,9	43,56	<0,01
																6,35	0,096

<sup>a</sup> Prueba de Friedman.



**Figura 1 – Análisis comparativo entre los subgrupos caso (LES activo, NL activo, LES inactivo y NL inactivo) de los niveles de la quimiocina MCP-1.**

se observa que no existe una diferencia significativa entre estos subgrupos ( $p > 0,05$ ), como también que los niveles de expresión para el subgrupo II (NL activa) presentaban un rango amplio, y asimismo entre los subgrupos I, II y IV; como se muestra en la [figura 1](#), se visualiza que estas presentaban niveles de expresión similares.

En la [tabla 2](#) se presentan los valores de los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 en los diferentes subgrupos que conforman el grupo de casos. Los pacientes que presentan NL activa (subgrupo II) muestran que tienen niveles elevados de expresión de este marcador, que llegan a ser  $20,52 \pm 22,18$  veces superiores a los niveles del grupo control; estos niveles de expresión se encuentran elevados en un 63,64% de los casos que conforman este subgrupo.

Se observó también un comportamiento elevado de los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 en aquellos pacientes que formaban parte del subgrupo I (LES activo), con un nivel de expresión  $9,85 \pm 14,01$  veces superior a los niveles del grupo control, presente en el 37,93% ([tabla 2](#)).

En el caso de los pacientes con enfermedades inactivas, se observaron valores de expresión de la quimiocina MCP-1 inferiores a los que presentaron los pacientes con las enfermedades activas, siendo estos valores de  $5,52 \pm 5,84$  y  $3,88 \pm 2,38$  para los subgrupos III (LES inactivo) y IV (NL inactivo), respectivamente; estos niveles de expresión se presentaron en un porcentaje minoritario del subgrupo ([tabla 2](#)); el porcentaje mayoritario fue el nivel bajo de expresión, con valores de  $0,25 \pm 0,27$  (59,1%) y  $0,23 \pm 0,22$  (72,73%) para los subgrupos III (LES inactivo) y IV (NL inactivo), respectivamente.

En la [tabla 3](#) se presenta la correlación existente entre los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 y los valores de los marcadores: anti-ds-DNA, anticuerpos anti-nucleosoma, anticuerpos anti-C1q, C3, C4 y  $\beta 2$ -microglobulina; para esta correlación se realizó el test de Rho de Spearman. Un resultado

**Tabla 2 – Cuantificación relativa normalizada de la expresión del gen MCP-1 evaluada mediante RT-qPCR en muestras de orina**

Grupo	Nivel de expresión del gen	N.º pacientes	Promedio $\pm$ Desv. 2 ( $^{-\Delta\Delta Ct}$ )
LES activo	Alto	11 (37,93%)	$9,85 \pm 14,01$
	Bajo	18 (62,07%)	$0,22 \pm 0,23$
NL activo	Alto	14 (63,64%)	$20,52 \pm 22,18$
	Bajo	8 (36,36%)	$0,17 \pm 0,18$
LES inactivo	Alto	9 (40,90%)	$5,52 \pm 5,84$
	Bajo	13 (59,10%)	$0,25 \pm 0,27$
NL inactivo	Alto	3 (27,27%)	$3,88 \pm 2,38$
	Bajo	8 (72,73%)	$0,23 \pm 0,22$

**Tabla 3 – Resumen del análisis de correlación de los niveles de expresión urinarios de la quimiocina MCP-1 con los marcadores serológicos evaluados**

Variables		MCP-1 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )		Rho de Spearman	p
		Alto	Bajo		
anti-ds-DNA	Positivo	23	28	0,128	0,250
	Negativo	13	19		
anti-Nucleosoma	Positivo	21	22	0,111	0,316
	Negativo	15	25		
$\beta 2$ microglobulina	Positivo	19	22	0,009	0,935
	Negativo	17	25		
anti-C1q	Positivo	9	9	0,255	0,020*
	Negativo	27	38		
C3	Normal	19	36	-0,010	0,932
	Bajo	11	7		
C4	Normal	5	10	-0,09	0,452
	Bajo	23	33		

\*  $p < 0,05$ .



llamativo observado en nuestro estudio fue que no se evidenció una respuesta significativa en la correlación de la expresión de la quimiocina MCP-1 y los marcadores anti-ds-DNA, anticuerpos anti-nucleosoma, C3, C4 y  $\beta$ 2-microglobulina, que en todos los casos presentó una  $p > 0,05$ . En contraste, se hizo un interesante hallazgo de correlación positiva entre los niveles de MCP-1 en orina y el marcador serológico anticuerpos anti-C1q ( $p < 0,05$ ), lo cual sugiere que este marcador puede ser empleado para evaluar la actividad de la enfermedad.

## Discusión

El control de la actividad de la NL es esencial para evitar una pérdida irreversible de la función renal, y se requiere un tratamiento rápido y oportuno. En la práctica clínica, ninguna prueba de laboratorio es lo suficientemente sensible o específica para detectar actividad de la enfermedad precozmente<sup>16</sup>. En consecuencia, la identificación de biomarcadores no invasivos, de fácil medición y buena precisión, sería útil en el seguimiento de la enfermedad.

Las células renales (endoteliales, mesangiales, epitelio tubular, células intersticiales y podocitos) pueden expresar quimiocinas tras estimulación<sup>16</sup>. Los estímulos proinflamatorios inducen la expresión de MCP-1, que en última instancia conduce a una lesión tisular. La MCP-1 desempeña un papel importante en la patogenia de la progresión de la enfermedad renal<sup>6</sup>. Recientemente, se llevaron a cabo varios estudios relacionados con evaluar la actividad clínica del MCP-1, entre ellos los metaanálisis de Lee et al.<sup>6</sup> y Wang et al.<sup>17</sup>, realizados en poblaciones con distinta distribución demográfica; en ambos casos se sugiere que el MCP-1 puede ser un biomarcador útil para evaluar la actividad de NL, siendo un potencial biomarcador para diferenciar entre NL activa e inactiva, debido a que se encontraron niveles elevados de la quimiocina MCP-1 en pacientes con NL activa en muestras de orina, así como en muestras de suero.

En el año 2018, El Shehaby et al.<sup>18</sup> y Dong et al.<sup>19</sup> evaluaron la correlación entre los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 y diversos marcadores, entre los cuales se encuentran el anti-ds-DNA, antinucleosomas, anti-C1q, niveles de creatinina, niveles de complemento (C3, C4) y  $\beta$ 2M, y encontraron una significancia estadística ( $p < 0,05$ ) en relación con los marcadores C3, C4 y anti-ds-DNA. Este hecho difiere con nuestra investigación, ya que en nuestro caso no se observó una correlación estadísticamente significativa con estos marcadores; sin embargo, a diferencia de este estudio, nuestros participantes fueron pacientes ambulatorios, lo cual dificultó el control de las variables.

En nuestro estudio se compararon los niveles de expresión de la quimiocina MCP-1 entre casos y controles, y no encontramos ninguna diferencia entre los grupos de NL activo (mediana: 5,09  $P_{25}$  0,21 y  $P_{75}$  18,98), LES activo (mediana: 0,42  $P_{25}$  0,11 y  $P_{75}$  2,47) y los grupos NL inactivo (mediana: 0,30  $P_{25}$  0,11 y  $P_{75}$  0,90) y LES inactivo (mediana: 0,56  $P_{25}$  0,14 y  $P_{75}$  1,85) ( $p = 0,096$ ). En estudios similares en población egipcia y asiática<sup>5,20</sup> se observaron resultados similares al presente estudio; sin embargo, existen otros estudios en población caucásica<sup>16,19,21,22</sup> que reportan diferencias de los niveles de MCP-1, los cuales fueron significativamente más altos en los

pacientes lúpicos con daño renal en comparación con el grupo control.

Akhter et al.<sup>23</sup> sugieren al anti-C1q como un marcador para detectar la actividad de la enfermedad de NL; en el presente estudio se obtuvo que la MCP-1 tiene una correlación positiva con los niveles de anticuerpos anti-C1q ( $r = 0,255$ ;  $p = 0,02$ ). Dichos anticuerpos, fuertemente relacionados con la NL, se encuentran en el 30-48%<sup>24</sup>. Los anticuerpos anti-C1q en forma soluble no activan la cascada del complemento; sin embargo, su unión a C1q previamente fijado a la membrana basal glomerular puede alterar su configuración y, de esta manera, amplificar la activación del complemento. Diferentes investigadores observaron la presencia de anticuerpos anti-C1q que se correlacionan con la actividad de la NL<sup>25-28</sup>.

En el presente estudio determinamos que no existe correlación de la MCP-1 con los demás marcadores serológicos, ni con los niveles de complemento (C4, C3), posiblemente porque no son específicos de la patología; Ferreira et al.<sup>29</sup> reportaron resultados similares.

En el 63,64% de los pacientes con NL activa se evidenció un incremento de la expresión de la quimiocina MCP-1 en comparación con los demás grupos; sin embargo, los datos no son estadísticamente significativos. Si bien muchos estudios demostraron niveles significativos de MCP-1 en pacientes con NL activa, en el presente estudio no se reportaron resultados similares, lo que posiblemente corresponda a factores como la heterogeneidad de la población en estudio, o a que el genotipo MCP-1 expresado en la población en estudio es diferente a las otras poblaciones.

## Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la quimiocina MCP-1 no es un biomarcador útil para evaluar la actividad de la NL, hecho que puede estar influenciado por el tamaño muestral. Sin embargo, se sugiere al biomarcador anti-C1q como un marcador serológico para el seguimiento de la enfermedad, y se propone una ampliación y una continuación del estudio con un mayor tamaño muestral.

## Financiación

Este estudio fue financiado con recursos concursables IDH de la Universidad Mayor de San Andrés en la gestión 2014-2015.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aragón CC, Tafúr RA, Suárez-Avellaneda A, Martínez MT, Salas AL, Tobón GJ. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100042 <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100042>
2. Guimarães JAR, Furtado SDC, Lucas ACDS, Mori B, Barcellos JFM. Diagnostic test accuracy of novel biomarkers for lupus

- nephritis — An overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2022;17:e0275016 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275016>
3. Pacheco L, Díaz Y, Aroca G. Biomarcadores en fluidos biológicos y su potencial uso como indicadores de nefritis lúpica en individuos con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb. Nefrol*. 2014;3:39–47 <https://doi.org/10.22265/acnef.1.1.171>
  4. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: Challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5:210–33 <https://doi.org/10.1177/1759720X13485503>
  5. Susianti H, Iriane VM, Dharmasari S, Handono K, Widijanti A, Gunawan A, et al. Analysis of urinary TGF- $\beta$ 1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis. *Pathophysiology*. 2015;22:65–71 <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2014.12.003>
  6. Lee YH, Song GG. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2017;76:357–63 <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0109-z>
  7. Barbado J, Vega L, Gonzalez R, Jimeno A, Ortiz R, Bermejo J. MCP-1 en orina como biomarcador de lupus renal en ausencia de citoquinas, interferón- $\gamma$  y factores de crecimiento. *Reumatol Clin*. 2010;6:296–8 <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.09.015>
  8. Morell M, Pérez-Cózar F, Marañón C. Immune-related urine biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7143 <https://doi.org/10.3390/ijms22137143>
  9. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: The challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56 Suppl 1:i32–45 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew407>
  10. Alharazy S, Kong NC, Mohd M, Shah SA, Ba'in A, Abdul Gafor AH. Urine monocyte chemoattractant protein-1 and lupus nephritis disease activity: Preliminary report of a prospective longitudinal study. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:962046 <https://doi.org/10.1155/2015/962046>
  11. Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, Sjöwall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:3 <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0521-9>
  12. Ruiz G, Espinosa G, Frutos M, Jiménez J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Rev Nefrol*. 2012;32:1–35 <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298>
  13. Inês L, Silva C, Galindo M, López F, Terroso G, Romão V, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, International Systemic Lupus Erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1180–5 <https://doi.org/10.1002/acr.22539>
  14. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin F, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86 <https://doi.org/10.1002/art.34473>
  15. Rao X, Huang X, Zhou Z, Lin X. An improvement of the 2 $\Delta\Delta$ CT method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat Bioinf Biomath*. 2013;3:71–85.
  16. Taha H, Abdallah N, Salem M, Hamouda A, Elazeem M, Eesa N. Urinary and tissue monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) in lupus nephritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2017;39:145–50 <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.01.004>
  17. Wang ZH, Dai ZW, Dong YY, Wang H, Yuan FF, Wang B, et al. Urinary tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis as a biomarker for diagnosis and evaluating activity in lupus nephritis: A meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:272–7 <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001316>
  18. El-Shehaby A, Darweesh H, el-Khatib M, Momtaz M, Marzouk S, el-Shaarawy N, et al. Correlations of urinary biomarkers, TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), osteoprotegerin (OPG), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-8 with lupus nephritis. *J Clin Immunol*. 2011;31:848–56 <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9555-1>
  19. Dong X, Zheng Z, Luo X, Ding J, Li Y, Li Z, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine*. 2018;97:e0343 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010343>
  20. Ghobrial EE, el-Hamshary AA, Mohamed AG, abd el Raheim YA, Talaat AA. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 as a biomarker of lupus nephritis activity in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:507–15 <https://doi.org/10.4103/1319-2442.157350>
  21. Abujam B, Cheekatla S, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:614–23 <https://doi.org/10.1177/0961203313484977>
  22. Alzawawy A, Zohary M, Ablordiny M, Eldalie M. Estimation of monocyte-chemoattractantprotein-1 (Mcp-1) level in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:311–8 <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01429.x>
  23. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011;20:1267–74 <https://doi.org/10.1177/0961203311411597>
  24. Braun A, Sis J, Max R, Mueller K, Fiehn C, Zeier M, et al. Anti-chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:291–8 <https://doi.org/10.1080/03009740701218717>
  25. Trouw LA, Seelen MA, Visseren R, Duijs JM, Benediktsson H, de Heer E, et al. Anti-C1q autoantibodies in murine lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;135:41–8 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02345.x>
  26. Trouw LA, Seelen MA, Duijs JM, Benediktsson H, van Kooten C, Daha MR. Glomerular deposition of C1q and anti-C1q antibodies in mice following injection of antimouse C1q antibodies. *Clin Exper Immunol*. 2003;132:32–9 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02108.x>
  27. Gómez-Puerta JA, Ortiz-Reyes B, Urrego T, Vanegas-García AL, Muñoz CH, González LA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and monocyte chemoattractant protein 1 as biomarkers for lupus nephritis in Colombian SLE patients. *Lupus*. 2018;27:637–46 <https://doi.org/10.1177/0961203317738226>
  28. Urrego-Callejas T, Álvarez SS, Arias LF, Reyes BO, Vanegas-García AL, González LA, et al. Urinary levels of ceruloplasmin and monocyte chemoattractant protein-1 correlate with extra-capillary proliferation and chronic damage in patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:1853–9 <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05454-0>
  29. Ferreira Rosa RF, Takei K, Araújo NC, Loduca SM, Szajubok JC, Chahade WH. Monocyte chemoattractant-1 as a urinary biomarker for the diagnosis of activity of lupus nephritis in Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012;39:1948–54 <https://doi.org/10.3899/jrheum.110201>