Programa de Estudios de Honor
Universidad de Puerto Rico
Recinto de Río Piedras

Honors Program
University of Puerto Rico
Rio Piedras Campus

TESIS O PROYECTO DE CREACIÓN

APROBADO COMO REQUISITO PARCIAL DEL
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE HONOR

COMITÉ DE TESIS O PROYECTO DE CREACIÓN	NOMBRE	FIRMA
Mentor	Michelle Borrero, Ph.D.	
Director de Estudios	Ivelisse Rubio Canabal, Ph.D.	
Lector	José Soto Sonera, Ed.D.	
Lector	Julio Rodríguez, Ph.D.	
Lector		

Visto Bueno Elaine Alfonso Cabiya, Ed.D.
Director PREH o su Representante

15 de mayo de 2020
Fecha

Universidad de Puerto Rico

Recinto de Río Piedras

Programa de Honor

Tesina de Honor

El polimorfismo 1858C/T en el gen PTPN22 y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes mediadas por células T $CD4^+$: un meta-análisis

Zinnarky K. Ortiz Correa

Mentora: Dra. Michelle Borrero Sierra

Directora de Estudios: Dra. Ivelisse Rubio Canabal

Lectores: Dr. Julio Rodríguez Torres, Dr. José Soto Sonera

Mayo 2020

Tabla de Contenido

Resumen 2

Capítulo I *3*

Introducción 3

Justificación 8

Capítulo II *10*

Revisión de Literatura 10

A. Hipótesis de selección clonal 10
B. Componentes importantes en el sistema inmunológico 11
C. Tolerancia central y periférica 16
D. Autoinmunidad 18
E. Enfermedades autoinmunes 20
F. Correlación y Meta-análisis 24

Marco Teórico 26

Capítulo III *29*

Metodología 29

Capítulo IV *35*

Resultados 35

Diabetes tipo 1 36
Desórdenes autoinmunes de la tiroides (AITDs) 45
Artritis Reumatoide 54
Lupus sistémico eritematoso 64
A nivel sistémico 73
A nivel de órgano 81
Análisis por Etnicidad 89

Capítulo V *92*

Discusión 92

Limitaciones 95

Recomendaciones 95

Agradecimientos 95

Capítulo VI *96*

Referencias 96

Resumen

El sistema inmunológico es responsable de la defensa contra agentes patogénicos. Para la eliminación efectiva del patógeno, debe haber una distinción entre los antígenos propios y los foráneos. El concepto de tolerancia implica la resistencia hacia los antígenos propios y es un elemento en el desarrollo de autoinmunidad. Los desórdenes autoinmunes se caracterizan por el ataque del sistema inmunológico a tejidos propios, ya sea a nivel de órgano o a nivel sistémico. El surgimiento de estas enfermedades se ha asociado con factores genéticos, epigenéticos, ambientales, entre otros. El gen PTPN22 se ha asociado a la susceptibilidad a desórdenes autoinmunes de la glándula tiroidea, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso. En este estudio, se encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 con las enfermedades autoinmunes antes mencionadas por medio de un meta-análisis. Al realizar el análisis en los desórdenes autoinmunes de la tiroides, no se pudo establecer una asociación en el modelo de contraste heterocigótico cuando se incluyeron ambos los conjuntos de datos que estaban y no estaban en equilibrio Hardy-Weinberg. Sin embargo, al excluir los conjuntos que no cumplieron con los criterios de equilibrio, se encontró asociación. En el caso de las demás enfermedades y modelos se sostuvo la asociación. Además, se observó una asociación similar entre el polimorfismo 1858C/T con la susceptibilidad que confiere el polimorfismo en las enfermedades autoinmunes a nivel de órgano o a nivel sistémico. Por último, se realizó un análisis por etnicidad utilizando poblaciones caucásicas, asiáticas y latinas. Para llevar a cabo el estudio, se siguieron los estándares establecidos en *PRISMA* para la realización de meta-análisis.

Capítulo I

Introducción

La exposición a patógenos, o agentes infecciosos, desata una respuesta por parte del sistema inmunológico con el propósito de defender el organismo y preservar la homeostasis (Chaplin, 2010). Esta respuesta posee dos componentes principales, que trabajan en conjunto para combatir una invasión patogénica: la inmunidad innata y la adaptativa. La inmunidad innata se considera la "primera línea de defensa" ante la infiltración de un agente infeccioso en el organismo (Murphy & Weaver, 2017, p. 37). La misma consiste en barreras físicas, tales como la piel o la mucosa y barreras químicas, las cuales incluyen moléculas o proteínas liberadas por el sistema, tales como citosinas o agentes inflamatorios (Chaplin, 2010). Las células epiteliales producen proteínas antimicrobiales, dentro de las cuales se encuentran enzimas y péptidos. Estos elementos son los primeros que se enfrentan a una invasión de patógeno y protegen al sistema de mayor infección (Murphy & Weaver, 2017, p. 45-46). Luego que el agente infeccioso haya penetrado las primeras líneas de defensa, se puede activar el sistema de complemento (Murphy & Weaver, 2017, p. 49). Este sistema está compuesto por una serie de proteasas arregladas en vías por medio las cuales un patógeno es cubierto de proteínas de complemento que facilitan su degradación (Murphy & Weaver, 2017, p. 51). Las tres vías por las cuales se alcanza la destrucción de un agente foráneo son la vía de lectina, la vía clásica o la vía alterna (Murphy & Weaver, 2017, p. 51). A pesar de que las mismas actúan por medio de proteínas distintas, todas conducen a la degradación del patógeno. El sistema de complemento forma parte de la respuesta innata del sistema inmune, la cual se activa de manera inmediata ante la infección.

Días después de la activación de la respuesta inmune innata, se desata la respuesta inmune adaptativa, la cual incluye la producción y liberación de células especializadas para

combatir el patógeno. Estas incluyen las células B, las cuales liberan anticuerpos, las células T, las cuales matan células infectadas o desenlazan respuestas en otras células, según su tipo. Esta reacción del sistema inmune adaptativo posee alta especificidad por el patógeno, ya que sus componentes reconocen una parte del patógeno, llamada el epítopo, que es particular a cada uno de los agentes infecciosos. Ambas formas de inmunidad se activan al enfrentarse a un patógeno, pero, en algunos casos, se puede estimular una respuesta por el reconocimiento de antígenos propios como foráneos.

Las enfermedades autoinmunes surgen como resultado de la alteración del estado de tolerancia en el sistema inmunológico. Consecuentemente, se desarrollan respuestas inmunológicas humorales o celulares en contra de antígenos propios que resultan en daño al tejido. Esta pérdida de tolerancia se puede producir a causa de factores genéticos, epigenéticos, entre otros. Estos desórdenes se pueden clasificar en dos tipos, según las áreas que afectan: a nivel de órgano o a nivel sistémico (Figura 1) (Murphy & Weaver, 2017, p. 653).

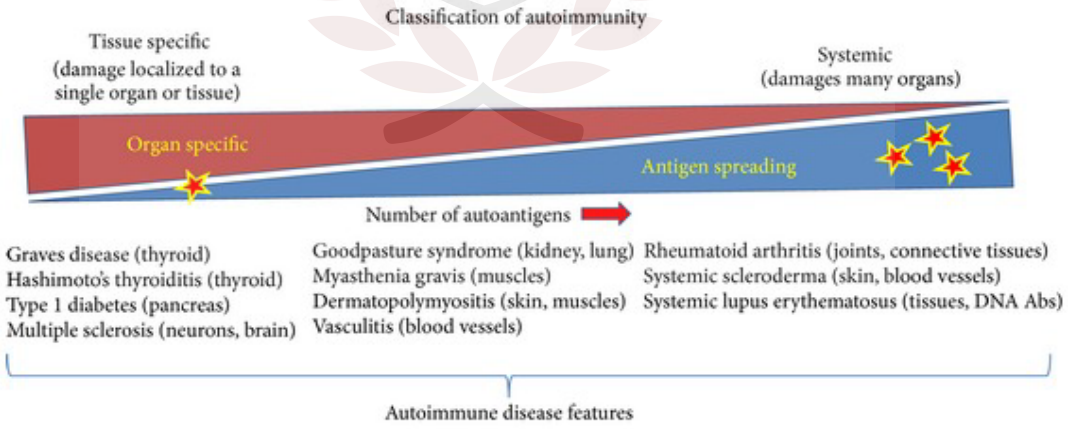

Figura 1: Clasificación de enfermedades autoinmunes (Mbongue et al., 2014)

La literatura documenta diversos estudios de caso, cuyos hallazgos permiten concluir que el desarrollo de las enfermedades autoinmunes es altamente influenciado por mutaciones en

diversos genes que pueden estar actuando de manera simultánea. Algunos genes específicos se han asociado a ciertos desórdenes autoinmunes, ya que sus polimorfismos confieren mayor susceptibilidad a algunas de estas enfermedades. Entre estos genes se encuentra el gen *protein tyrosine phosphate, non-receptor type 22* o PTPN22 (por sus siglas en inglés), que codifica para una fosfatasa de tirosina. Esta proteína participa en el proceso de señalización intracelular mediado por receptores de células T (Figura 2) (National Institutes of Health, 2019).

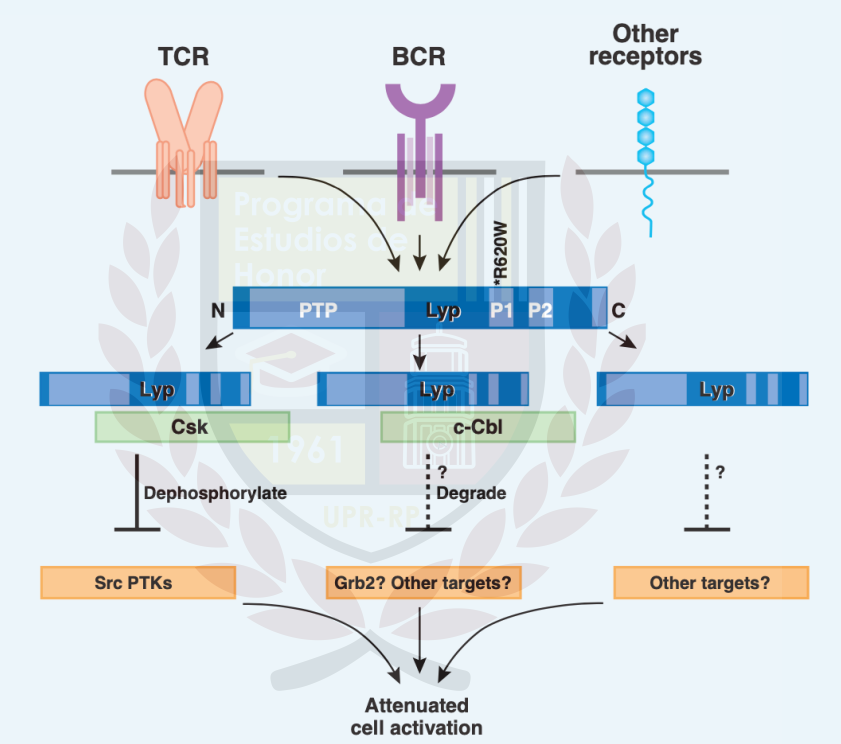

Figura 2: Actividad del gen PTPN22. Este gen codifica para una proteína llamada Lyp que desfosforila receptores de células T, células B y otros receptores, atenuando su respuesta celular (Siminovitch, 2004)

Este proceso de señalización afecta a las células T del sistema inmune, las cuales intervienen en el desarrollo de tolerancia y controlan la reacción del sistema inmunológico a antígenos propios (Wang, Wang & Gershwin, 2015). El polimorfismo 1858C/T, también conocido como R620W, del gen PTPN22 pudiera conferir susceptibilidad a la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso

sistemático (Wang et al., 2015). Este polimorfismo se define como un cambio de citosina a tirosina en la región codificante del gen PTPN22, lo cual se transcribe a un cambio de arginina a triptófano en el codón 620 (Burn, Svensson, Sánchez-Blanco, Saini & Cope, 2011). Esta sustitución implica un cambio de un amino ácido con carga positiva +1 a un amino ácido aromático con carga neutral y con menor polaridad (Figuras 3 y 4).

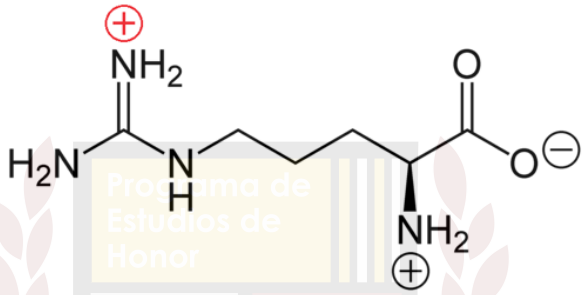

Figura 3: Estructura de arginina

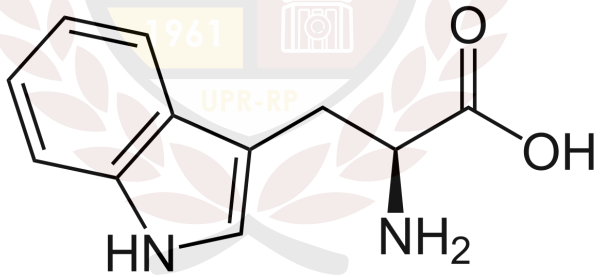

Figura 4: Estructura de triptófano

Como resultado de este cambio, se produce una versión mutada de la proteína Lyp que no es capaz de enlazarse a Csk, disminuyendo la señalización de las células T $CD4^+$ (Vang et al, 2012).

Un meta-análisis realizado en el 2012 encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroidea, las cuales incluyen la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto en poblaciones caucásicas, pero

no en poblaciones asiáticas (Luo, Cai, Liu, Hu & Wang, 2012). El presente estudio se distingue del trabajo del 2012 por dos objetivos: (1) investiga en qué medida los planteamientos Luo et al. (2012) se sostienen al considerar los estudios realizados luego del 2012; (2) incluye tres desórdenes autoinmunes adicionales: la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso. La inclusión de estas enfermedades se justifica porque investigaciones han relacionado el gen PTPN22 con la susceptibilidad a estos desórdenes (Wang et al., 2015).

La presente investigación consistió en realizar un meta-análisis que utilizó la metodología del estudio de Luo et al. (2012), que se basa en la metodología establecida en *PRISMA*, con el propósito de evaluar la asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y cinco enfermedades autoinmunes: la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus sistemático eritematoso. La diabetes tipo 1, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son desórdenes autoinmunes que afectan órganos específicos, el páncreas y la tiroides, respectivamente (Murphy & Weaver, 2017, p. 653). Por otro lado, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso son enfermedades sistémicas, que afectan múltiples órganos (Murphy & Weaver, 2017, p. 653). Los pasos establecidos en *PRISMA* delinean la estructura a seguir en estudios de revisiones de literatura y meta-análisis que envuelven estudios de caso relacionados a la salud. Los mismos se implantaron con el propósito de estandarizar las revisiones y los meta-análisis, de manera que estos sigan una metodología uniforme y sean identificados correctamente (Liberati et al., 2009). La metodología utilizada se dividió en dos partes: una revisión sistemática de la literatura para escoger artículos que se usaron en la investigación y el análisis estadístico que compuso el meta-análisis de los datos obtenidos. A partir de la investigación se encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y las enfermedades autoinmunes antes mencionadas. Al

agrupar los estudios según su localización, se obtuvieron resultados similares para la asociación entre el polimorfismo y el aumento de la susceptibilidad a enfermedades a nivel de órgano y a nivel sistémico.

Justificación

El presente estudio amplía el alcance de la investigación de Luo et al. (2012) al incluir tres enfermedades autoinmunes adicionales: la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus sistemático eritematoso. Estas enfermedades fueron seleccionadas porque investigaciones identifican el gen PTPN22 como el responsable de conferir susceptibilidad en estos desórdenes (Wang et al., 2015). En Luo et al. (2012) lograron identificar por medio de un meta-análisis la asociación entre las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroidea con el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 para la población caucásica. La inclusión de los desórdenes propuestos en el meta-análisis para determinar su posible asociación con el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 resulta importante en establecer un vínculo entre este polimorfismo y enfermedades autoinmunes que afectan a nivel de órganos o a nivel sistémico. En investigaciones pasadas, incluyendo la realizada en el 2012, no se consideró si existe una diferencia entre la correlación del polimorfismo 1858C/T con desórdenes autoinmunes sistémicos y aquellos que afectan órganos específicos. Además, la presente investigación incluyó estudios publicados en inglés y español, así como aquellos realizados en poblaciones latinas, africanas y nativo americanas, mientras que Luo et al. (2012) utilizó estudios publicados en inglés y mandarín y se limitó a poblaciones asiáticas y caucásicas. Este meta-análisis utilizó la metodología sugerida por el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* o *PRISMA* (por sus siglas en inglés) para la realización de meta-análisis de estudios que involucran condiciones de salud (Liberati et al., 2009) y utilizada por Luo et al. en el 2012. Además, determinó que las

conclusiones de Luo et al. (2012) sobre la asociación del polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 con las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroidea se sostuvieron al incluir investigaciones realizadas luego del 2011, excepto para el modelo de contraste heterocigótico al incluir ambos los estudios que se encontraban en equilibrio Hardy-Weinberg y aquellos que no. Al excluir aquellos que no se encontraron en equilibrio, se encontró asociación, lo cual implica que, para el modelo de contraste heterocigótico, el polimorfismo aumentó la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes de la tiroides.

Programa de Estudios de Honor
1961
UPR-RP

Capítulo II

Revisión de Literatura

El sistema inmunológico actúa en la protección contra patógenos foráneos por medio de células especializadas que reconocen sustancias particulares llamadas antígenos que desencadenan una respuesta inmune. Las células del sistema inmunológico adaptativo, las células B y las células T, distinguen entre los antígenos propios y los patogénicos por medio de procesos de selección que mantienen el estado tolerante o previenen la activación de células autoreactivas (Watson, 2019). Estas células B y T se derivan de células tallo hematopoyéticas, que luego pasan por un proceso de diferenciación celular que determina el tipo de célula en la que se convertirá (Murphy & Weaver, 2017, p. 297). El desarrollo de estas células B y T varía en su localización y mecanismo de selección, ya que las células B se desarrollan en la médula ósea, mientras que las células T llevan a cabo su desarrollo en el timo (Murphy & Weaver, 2017, p. 297, 317).

A. Hipótesis de selección clonal

La hipótesis de selección clonal es la teoría que sirve como base para la inmunidad adaptativa. La selección clonal establece que "las respuestas inmunes adaptativas se derivan de linfocitos específicos de antígenos que son tolerantes a sí mismos" (Murphy & Weaver, 2017, p. 826). Esta hipótesis contiene cuatro postulados principales. El primero establece que cada linfocito contiene un tipo de receptor con una especificidad única (Murphy & Weaver, 2017, p. 16). El segundo establece que la interacción entre una molécula foránea y un receptor de linfocito capaz de enlazar esa molécula con alta afinidad provoca la activación del linfocito (Murphy & Weaver, 2017, p. 16). El tercero establece que las células efectoras diferenciadas que

provienen de un linfocito activado tienen receptores de especificidad idéntica a su progenitor (Murphy & Weaver, 2017, p. 16). Por último, el cuarto establece que los linfocitos que contienen receptores que son reactivos a moléculas propias son eliminados temprano en el desarrollo del linfocito (Murphy & Weaver, 2017, p. 16). Estos postulados forman la base para los procesos de selección a los cuales se someten los linfocitos B y T durante su desarrollo y que preservan la tolerancia a nivel central y periférico.

B. Componentes importantes en el sistema inmunológico

Desarrollo de las células B

Las células B se encargan de producir anticuerpos de alta especificidad que luego sintetizados y secretados con el propósito de destruir patógenos (Watson, 2019). Estas células comienzan su desarrollo en la médula ósea, a partir de células tallo hematopoyéticas que se diferencian a células progenitoras multipotentes (Murphy & Weaver, 2017, p. 297). Por medio de la interacción con el ligando FLT3 en las células de la médula, estas células se convierten en células progenitoras de origen linfoide (Murphy & Weaver, 2017, p. 297). Por medio de la interacción con interleucina 7, una citoquina producida en las células de la médula ósea, estas células progenitoras se diferencian en células pro-B (Murphy & Weaver, 2017, p. 298). Estas, a su vez, originan las células B inmaduras luego de un proceso de maduración que involucra la recombinación de los genes de inmunoglobulina (Murphy & Weaver, 2017, p. 299). Las células B inmaduras son aquellas que expresan solo inmunoglobulina M en su superficie (Murphy & Weaver, 2017, p. 305). Los receptores de estas células B se hacen al azar y algunos pueden resultar autoreactivos (Murphy & Weaver, 2017, p. 304). Estas células B inmaduras son sometidas a selección a nivel de órganos linfoides primarios y periféricos, con el propósito de

eliminar células autoreactivas (Murphy & Weaver, 2017, p. 305). La autoreactividad puede variar en grado, desde una reactividad leve a antígenos propios que es necesaria para el mantenimiento de la homeostasis hasta autoreactividad patogénica que puede provocar daño (Theofilopoulos, Kono & Baccala, 2017). Luego de ser sometidas a procesos de selección negativa y luego positiva, las células B completan su maduración y se diferencian al detectar antígenos patogénicos (Murphy & Weaver, 2017, p. 304). Las células B maduras se convierten en células plasmáticas que secretan anticuerpos o en células de memoria, que se activan en la segunda exposición al patógeno y potencian la respuesta del sistema inmune (Murphy & Weaver, 2017, p. 311).

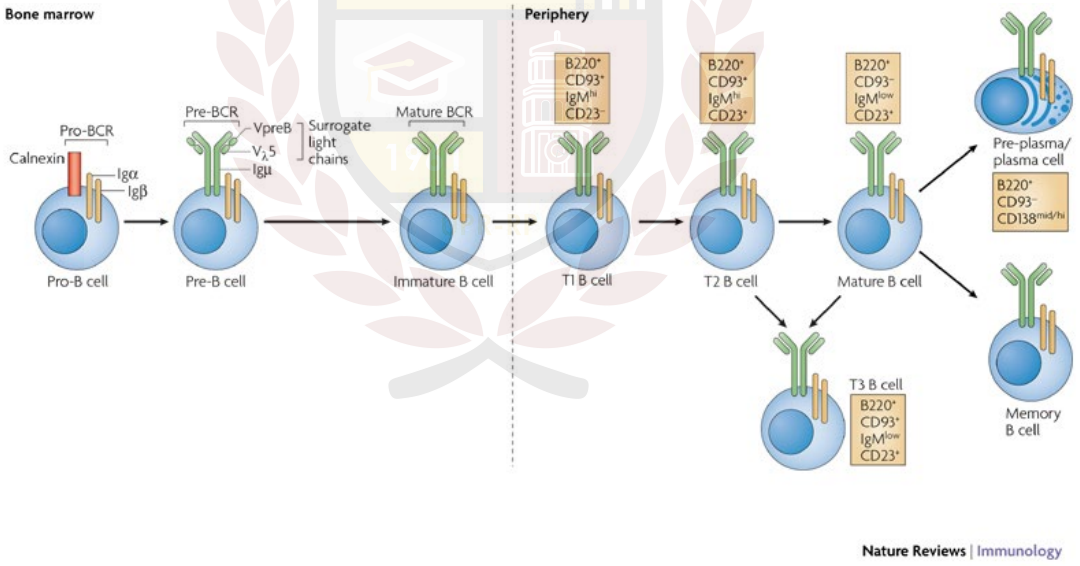

Figura 5: Etapas de desarrollo de una célula B (Cambier et al., 2007)

Desarrollo de células T

El otro tipo de células del sistema inmune adaptativo que participan en la eliminación de patógenos son las células T. Las mismas se desarrollan de las células tallo hematopoyéticas, que luego se diferencian a células progenitoras multipotentes y finalmente a células progenitoras de origen linfoide (Murphy & Weaver, 2017, p. 297). A diferencia de las células B, los progenitores de las células T viajan desde la médula ósea al timo, donde ocurre su desarrollo y su maduración (Murphy & Weaver, 2017, p. 315). Una vez en el timo, la célula progenitora se diferencia a célula T por medio de la señalización que es mediada por Notch1, un receptor que se encuentra en la célula progenitora y que responde al ligando Notch en las células epiteliales del timo (Murphy & Weaver, 2017, p. 317). Esta señalización sirve para dirigir la célula a su transformación en célula T en lugar de célula B por medio de la activación de genes específicos al linaje de células T, tales como TCF1, GATA3 y Bcl11b (Murphy & Weaver, 2017, p. 317). Los precursores de las células T pueden dar origen a dos subtipos de células T: las α: β, las cuales son la mayoría, y las γ: δ (Murphy & Weaver, 2017, p. 319). Esta clasificación se basa en la naturaleza de las subunidades que componen el receptor de la célula T (Murphy & Weaver, 2017, p. 319). A pesar de esta diferencia en marcadores superficiales que distinguen los subtipos de células T más tarde en el desarrollo, ambos tipos se originan de timocitos que no expresan los marcadores superficiales CD3, CD4 o CD8 (Murphy & Weaver, 2017, p. 319). Por esta razón estas células se denominan timocitos “doble-negativo” (Murphy & Weaver, 2017, p. 319). Estos timocitos “doble negativo” se subdividen en cuatro etapas, determinadas por la presencia de dos factores superficiales, CD44 y CD25. En la etapa DN3, donde se expresa CD25 en la superficie y CD44 está a niveles bajos, se desarrolla el pre-receptor T (Murphy & Weaver, 2017, p. 320). La expresión del pre-receptor T induce la expresión de CD8 y CD4 en las células, ahora

denominadas “doble positivas” (Murphy & Weaver, 2017, p. 320). Durante esta etapa del desarrollo, las células T pasan por un proceso de selección negativa y positiva, el cual elimina las células autoreactivas y conserva las células que tienen alta afinidad a las células presentadoras de antígeno propias (Murphy & Weaver, 2017, p. 321). Luego de esta selección, las células T se establecen como células maduras no-autoreactivas que expresan el co-receptor CD4 o CD8. La expresión del co-receptor CD4 o CD8 determina su función, ya que aquellas que expresan CD4 se convierten en células T efectoras o auxiliares (T_H), mientras que las que expresan CD8 se convierten en células T citotóxicas (T_C).

Moléculas MHC tipo I y tipo II

Las células T que se diferencian en aquellas del subtipo $\alpha{:}\beta$ reconocen antígenos por medio de moléculas llamadas complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) (Murphy & Weaver, 2017, p. 213). Estas moléculas se subdividen en aquellas de tipo I y tipo II. Las moléculas MHC de tipo I se encuentran en todas las células nucleadas y son reconocidas por células T CD8 o citotóxicas (Murphy & Weaver, 2017, p. 214). Las células presentan el antígeno de origen patogénico por medio de estas moléculas MHC tipo I y las células CD8 lo reconocen (Murphy & Weaver, 2017, p. 214). Al reconocer este antígeno presentado en la molécula de MHC, las células CD8 provocan la muerte de las células infectadas que poseen el antígeno reconocido (Murphy & Weaver, 2017, p. 214). Por el contrario, las moléculas de MHC tipo II solo se encuentran en células del sistema inmune, principalmente las células dendríticas, los macrófagos y las células B (Murphy & Weaver, 2017, p. 214). Estas moléculas de MHC tipo II son reconocidas por los subtipos de células T CD4, llamadas células T efectoras o auxiliares (Murphy & Weaver, 2017, p. 214). Estas células tienen funciones variadas

que dependen de su subtipo, pero su función principal es ayudar en la eliminación del patógeno (Murphy & Weaver, 2017, p. 214).

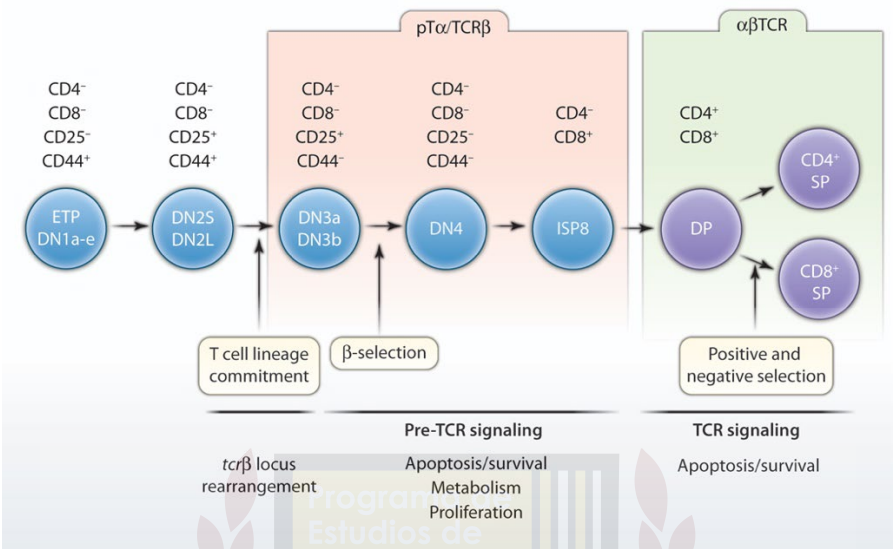

Figura 6: Etapas del desarrollo de células T α: β y los marcadores que presentan en su superficie (Fayard et al., 2010)

Tipo de células T auxiliares

Las células T CD4 se subdividen en cinco tipos, que reconocen antígenos presentados por medio de moléculas MHC tipo II (Murphy & Weaver, 2017, p. 373). Estos cinco tipos secretan sustancias específicas y poseen funciones diferentes. El primer tipo son las células T_H1, las cuales secretan la interleucina interferón- γ y atacan bacteria intracelular por medio de la activación de macrófagos (Murphy & Weaver, 2017, p. 373). El segundo tipo, las T_H2, secretan interleucinas 4, 5 y 13 con el propósito de reclutar basófilos, eosinófilos y células mastoides con el objetivo de combatir una infección parasítica (Murphy & Weaver, 2017, p. 373). El tercer tipo, las T_H17, secretan interleucinas 17 y 22 para activar los neutrófilos en presencia de bacteria extracelular (Murphy & Weaver, 2017, p. 373). El cuarto tipo, las T_{FH}, secretan interleucina 21 y participan en la activación de células B en los órganos linfáticos secundarios (Murphy & Weaver, 2017, p. 373). Por último, el quinto tipo de células T CD4 son las células T reguladoras,

o T_{reg}, secretan interleucina 10 y TGFβ, inhiben la respuesta de las células T y juegan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras o T_{reg} constituyen un grupo de células con alta afinidad por el complejo de MHC:antígeno propio, pero que no llegan al umbral de afinidad para deleción clonal (Murphy & Weaver, 2017, p. 335). Estas se desarrollan por medio de la selección que llevan a cabo las células en el timo, así como en la periferia. Aquellas que se desarrollan en el timo se conocen como células tT_{reg} y las que se desarrollan en la periferia se conocen como pT_{reg} (Hull, Peakman & Tree, 2017). Las células T reguladoras se caracterizan por la expresión del factor de transcripción FoxP3 (Waldmann, 2015). Estas células son importantes en el mantenimiento de la tolerancia periférica (Takaba y Takayanagi, 2017). Estas células reguladoras suprimen la generación y activación de las células T autoreactivas (Abbas, Lohr, Knoechel & Nagabhushanam, 2004). Esta función supresora se puede dar por medio de mecanismos dependientes del contacto célula-célula o por medios independientes de contacto, tal como la liberación de citoquinas (Hull, Peakman & Tree, 2017).

C. Tolerancia central y periférica

El concepto de tolerancia se define como la "habilidad del sistema inmunológico de evitar que ataque sus propias moléculas, células o tejidos" (Wang et al., 2015). La tolerancia se puede dividir en dos tipos, dependiendo de donde ocurre. La tolerancia que ocurre en los órganos linfoides primarios, ya sean la médula ósea o el timo, se denomina "tolerancia central" (Waldmann, 2015). Por otro lado, la tolerancia que se lleva a cabo fuera de estos órganos

linfoides primarios se llama “tolerancia periférica” (Waldmann, 2015). Estos dos tipos de tolerancia actúan por medio de mecanismos diferentes. El proceso de selección de linfocitos que ocurre en la médula ósea y en el timo contribuye a la homeostasis del sistema inmunológico (Wang et al., 2015). Luego de adquirir la expresión de los co-receptores CD4 y CD8 en su superficie, las células T pasan por un proceso de selección positiva en el timo (Wang et al., 2015). Este proceso de selección positiva también se puede observar en tejidos en la periferia para las células B (Wang et al., 2015). En el caso de las células T, durante este proceso de selección, las células que poseen reactividad moderada a moléculas MHC propias son estimuladas a continuar su desarrollo por medio de señales de sobrevivencia (Murphy & Weaver, 2017, pp. 328-329). Por el contrario, aquellas células que no responden a moléculas MHC propias mueren por negligencia (Wang et al., 2015). En el timo, las células T también pasan por un proceso de selección negativa. En este proceso, las células que reaccionan fuertemente con los complejos de MHC y antígeno propio son inducidas a llevar a cabo apoptosis (Xing & Hogquist, 2012). Esta inducción de muerte celular de células autoreactivas se conoce como deleción clonal (Xing & Hogquist, 2012). Por el contrario, aquellas células que no reaccionan fuertemente al complejo MHC:antígeno son seleccionadas para sobrevivencia (Murphy & Weaver, 2017, p. 334). La selección positiva y negativa de células T ocurre en células que reaccionan a antígenos propios de una gran variedad de tejidos, no solo aquellos que se encuentran en el timo (Waldmann, 2015). Esto se debe a la expresión de diversos tipos de antígenos en las células epiteliales del timo, por medio de la expresión del gen AIRE, o gen regulador autoinmune (Waldmann, 2015). Luego de estos procesos de selección, la célula T se denomina “single positive”, ya que expresa CD8 o CD4 en su superficie de acuerdo con la molécula de MHC que reconoció – tipo 1 o tipo 2 respectivamente (Murphy & Weaver, 2017, p. 337). Por otra parte, la

tolerancia periférica conlleva procesos de selección secundaria que ocurren en tejidos fuera del timo y provoca que las células T autoreactivas sean eliminadas o inducidas a un estado de anergia o baja reactividad (Wang et al., 2015).

D. Autoinmunidad

Los procesos de selección positiva y negativa presentan filtraciones de células T y B autoreactivas que no fueron eliminadas de manera correcta (Theofilopoulos et al., 2017). En este caso, se puede dar el desarrollo de autoinmunidad, o una reacción a antígenos propios (Murphy & Weaver, 2017, p. 653). La autoinmunidad puede estar ligada a pérdida de tolerancia periférica por medio de la disminución de las células T_{reg} o mutaciones en el factor de transcripción FoxP3 (Wang et al., 2015). Algunos genes también han sido implicados en el desarrollo de un estado de autoinmunidad. Se ha encontrado que los genes PTPN22, CTLA-4, IL23R y TYK2 confieren susceptibilidad a algunas enfermedades autoinmunes. El gen PTPN22 o *protein tyrosine phosphatase 22*, se ha ligado a enfermedades mediadas por células T efectoras, tales como diabetes tipo 1, lupus sistémico eritematoso y artritis reumatoide (Burn et al., 2011). La relación de este gen con varias enfermedades autoinmunes apoya la existencia de genes de susceptibilidad que prevalecen a nivel poblacional (Siminovitch, 2004).

El gen PTPN22

El gen PTPN22 está involucrado en las vías de señalización relacionadas con el funcionamiento de las células T (National Institutes of Health, 2019). PTPN22 codifica para una fosfatasa de tirosina, una enzima que se encarga de fosforilar residuos de tirosina en intermediarios envueltos en la señalización (Burn et al., 2011). Esta fosforilación y

defosforilación de residuos de tirosina por fosfatasas y cinasas, respectivamente, sirve para activar o apagar la vía de señalización mediada por receptores de células T (Burn et al., 2011). Esta función de las enzimas fosfatasas y cinasas debe ser altamente regulada, ya que contribuye a la adaptación de las células a ambientes nuevos (Burn et al., 2011). La disfunción de Lyp, o *lymphoid protein tyrosine phosphatase*, enzima codificada por el gen PTPN22 y que se encarga de fosforilar residuos de tirosina, se ha asociado al desarrollo de autoinmunidad, ya que la misma participa en la modulación de la reactividad de las células inmunológicas (Siminovitch, 2004). Además de afectar la señalización de las células T CD8 y CD4, la disfunción en Lyp también afecta la selección de células B autoreactivas que provocan una producción de autoanticuerpos que se puede observar en enfermedades tales como la enfermedad de Graves (Siminovitch, 2004).

PTPN22 y las enfermedades autoinmunes

A través de numerosos estudios de caso con pacientes, el gen PTPN22 se ha relacionado con la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades autoinmunes tales como la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto y el lupus sistémico eritematoso (Burn et al., 2011). Estas enfermedades se pueden dividir en dos categorías: aquellas que afectan órganos específicos (diabetes tipo 1, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto) y aquellas cuyo efecto se da a nivel sistémico (artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso) (Murphy & Weaver, 2017, p. 653). A pesar de presentar una sintomatología variada, estas enfermedades están mediadas por células T CD4, cuya vía de señalización se pudiera ver afectada en el caso de una mutación en el gen PTPN22. Se ha encontrado que el polimorfismo 1858C/T o R620W está presente en pacientes de las cinco enfermedades antes

mencionadas (Burn et al., 2011). Este polimorfismo conlleva la sustitución de una arginina por un triptófano (Burn et al., 2011). Esta sustitución interrumpe la interacción entre Lyp y la cinasa Csk, lo cual afecta la activación de las células T (Siminovitch, 2004). Además, el polimorfismo 1858C/T afecta la capacidad de fosforilación de la enzima Lyp que resulta en una disminución de la activación de células CD4 (Xie, Chang & Zhou, 2014). Una de las relaciones que se ha especulado existe entre el gen PTPN22 con el polimorfismo 1858C/T y las células T CD4 es que esta mutación afecta el proceso de selección negativa y el desarrollo de las células T_{reg}, las cuales preservan la tolerancia (Fousteri, 2013).

E. Enfermedades autoinmunes

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 "se caracteriza por la destrucción selectiva de células beta secretoras de insulina en el páncreas de individuos genéticamente susceptibles" (Xie et al., 2014). En la diabetes tipo 1, las células CD4 y CD8 reconocen las células beta del páncreas como antígenos foráneos e inducen su destrucción (Xie et al., 2014). Además, las células beta son reconocidas por autoanticuerpos, que reaccionan a antígenos propios (Xie et al., 2014). Al destruirse las células beta del páncreas, el órgano es incapaz de producir insulina y consecuentemente, regular los niveles de azúcar en sangre. Aarnisalo et al (2008) encontró que pacientes de diabetes tipo 1 tienen menor activación de células T CD4 y menor producción de interleucina 2, lo cual contribuye a la pérdida de tolerancia y el desarrollo de autoinmunidad de las células beta del páncreas. La interleucina 2 está relacionada con la activación de las células T_{reg}, las cuales poseen un receptor para esta citoquina (Murphy & Weaver, 2017, p. 369). Además, la disminución en la activación de células T CD4 y la producción de autoanticuerpos se pudieran

deber a la mutación en el gen PTPN22, la cual afecta el proceso de señalización de estas células (Fousteri, 2013).

Desórdenes autoinmunes de la tiroides

La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son clasificados como desórdenes autoinmunes de la glándula tiroidea (Rydzewska, Jaromin, Pasierowska, Stozek & Bossowski, 2018b). Ambas están mediadas por las células T CD4, a pesar de presentar sintomatología opuesta. La enfermedad de Graves se presenta con hipertiroidismo, o un aumento en la actividad de la glándula tiroidea, mientras que la tiroiditis de Hashimoto se presenta con hipotiroidismo, o una disminución en la actividad de la glándula tiroidea (Murphy & Weaver, 2017, p. 644). La tiroiditis de Hashimoto es mediada principalmente por las células T CD4 de tipo T_H1, las cuales activan células T CD8 citotóxicas y macrófagos que inducen daño al tejido de la glándula tiroidea (Rydzewska et al., 2018b). Por otro lado, la enfermedad de Graves es mediada principalmente por las células T CD4 T_H2, que inducen la sobreproducción de células B y la liberación de autoanticuerpos (Rydzewska et al., 2018b). Algunos estudios han encontrado que las células T_H1 también poseen defectos en la enfermedad de Graves, lo cual pudiera contribuir a la pérdida de tolerancia hacia los tejidos de la glándula tiroidea (Rydzewska et al., 2018b). En ambas enfermedades, se observa disfunción de las células T_{reg} que provoca la pérdida de tolerancia (Rydzewska et al., 2018b). Se ha demostrado que polimorfismos en FoxP3 están relacionados con el desarrollo de desórdenes autoinmunes de la glándula tiroidea, ya que previenen el funcionamiento efectivo de las células T_{reg} (Rydzewska et al., 2018b). Además, el polimorfismo 1858C/T en el gen PTPN22 pudiera estar envuelto en la producción de autoanticuerpos que atacan la tiroides (Fousteri, 2013).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es otra enfermedad mediada por células T CD4, pero que ejerce sus efectos a nivel sistémico contrario a en un órgano específico. Esta enfermedad autoinmune afecta las articulaciones y provoca dolor e inflamación (Murphy & Weaver, 2017, p. 644). La respuesta inflamatoria que se desata en la membrana sinovial de las articulaciones está mediada por células T CD4, particularmente las T_H1, T_H17 y T_{reg} (Castro-Sánchez & Roda-Navarro, 2017). Estas células T CD4 activadas incitan la producción y liberación de autoanticuerpos por células B autoreactivas, el reclutamiento de macrófagos y la destrucción del hueso (Castro-Sánchez & Roda-Navarro, 2017). Las células CD4 activadas, en específico las T_H17, también inducen la producción de citoquinas inflamatorias por los sinoviocitos, que forman la cubierta sinovial y producen el líquido sinovial esencial para el funcionamiento de la articulación (Castro-Sánchez & Roda-Navarro, 2017). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α por sus siglas en inglés) también suprime la acción de las T_{reg}, las cuales mantienen tolerancia al tejido de la articulación (Castro-Sánchez & Roda-Navarro, 2017). De manera similar a los desórdenes autoinmunes de la tiroides, el polimorfismo 1858C/T en el gen PTPN22 se pudiera asociar a la producción y libración de autoanticuerpos que atacan las articulaciones.

Lupus sistémico eritematoso

Otra enfermedad autoinmune mediada por células T CD4 que afecta al individuo de manera sistémica es el lupus sistémico eritematoso. Las células T foliculares (T_{FH}) en este desorden autoinmune promueven la producción y liberación de anticuerpos de células B autoreactivas (Sánchez-Fueyo, Bradley & Tsokos, 2016). Se observa también un aumento en la

concentración de células T_H17 en sangre, las cuales viajan a los órganos y secretan interleucina 17 (IL-17), una citoquina inflamatoria (Sánchez-Fueyo et al., 2016). Además, se observa una disminución de células CD8 citotóxicas y de células T regulatorias, que reduce la tolerancia a nivel periférico (Sánchez-Fueyo et al., 2016). Al haber una concentración disminuida de células T_{reg}, las mismas no logran impedir la activación de las células B autoreactivas por células T_{FH} y la subsecuente liberación de autoanticuerpos que atacan los tejidos (Sánchez-Fueyo et al., 2016). Se ha especulado que el polimorfismo 1858C/T gen PTPN22 afecta negativamente el desarrollo de las células T_{reg} y promueve la producción y liberación de autoanticuerpos de las células B.

Alelos dominantes y recesivos y el polimorfismo 1858C/T

El polimorfismo 1858C/T implica la presencia de dos posibles variantes de un mismo gen: C o T. Estas variantes se conocen como alelos y su variación en el gen PTPN22 implica un aumento en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. Cada individuo posee dos alelos, los cuales componen un genotipo. Este genotipo se puede categorizar de dos maneras: homocigótico, en el cual ambas copias del alelo son iguales, o heterocigótico, en el cual ambas copias del alelo son diferentes. Un alelo puede comportarse de una de dos maneras, según su patrón de herencia: dominante o recesivo. Si un alelo es dominante, solo se necesita una copia de ese alelo en el genotipo para expresarse la característica que es heredada. Por el contrario, si el alelo es recesivo, se necesitan ambas copias de un alelo para que se exprese la característica. En el caso de los pacientes en los cuales se estudia el efecto del polimorfismo 1858C/T en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, el alelo c se toma como el dominante, mientras que el alelo t se toma como el recesivo o de riesgo. Esta denominación implica que se evalúa si la presencia del alelo o variante t aumenta la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.

F. Correlación y Meta-análisis

Varios estudios han encontrado una correlación entre el polimorfismo 1858C/T en el gen PTPN22 y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, mayormente en poblaciones caucásicas. Luo et al (2012) encontró una correlación entre el polimorfismo 1858C/T y el desarrollo de los desórdenes de enfermedades autoinmunes en poblaciones caucásicas, pero no encontró correlación significativa en las poblaciones asiáticas. Esta correlación fue establecida por medio de revisiones sistemáticas de literatura y meta-análisis. El meta-análisis se utiliza como método para analizar la correlación entre variables obtenidas de estudios de asociación genética y de estudios de casos y controles (Lee, 2015). El mismo combina estudios sobre un tema y realiza análisis estadísticos de ellos, con el propósito de determinar asociaciones y efectos (Lee, 2015). Además, el meta-análisis reduce la heterogeneidad entre estudios y aumenta la significancia estadística de las conclusiones de los estudios individuales (Lee, 2015).

El meta-análisis se puede dividir en cinco secciones principales, las cuales culminan en la presentación de los resultados obtenidos (Lee, 2015).

En la primera parte, se establecen los modelos genéticos a seguir a partir de los alelos y genotipos utilizados en los estudios de asociación genética (Lee, 2015). Para ello, se pueden utilizar cinco modelos: modelo de contraste de alelos, recesivo, dominante, de contraste homocigótico y de contraste heterocigótico.

Modelo de contraste de alelos (Lee, 2015)

Se comparan los números de cada alelo dominante (c) y recesivo (t) (c vs. t).

Modelo recesivo (Lee, 2015)

En el modelo recesivo, se compara la suma de los genotipos homocigóticos dominantes y heterocigóticos (cc + tc), los cuales contienen el alelo dominante (c), con el número de individuos con el genotipo homocigótico recesivo (tt).

Modelo dominante (Lee, 2015)

Cuando se utiliza el modelo recesivo, se compara el genotipo homocigótico recesivo (tt) con la suma de los genotipos heterocigóticos y homocigótico recesivos (tc + cc).

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc) (Lee, 2015)

Es un modelo similar al de contraste de alelos, pero en lugar de evaluar las frecuencias de los alelos por separado, se compara el número de genotipos homocigóticos dominantes con los homocigóticos recesivos (tt vs. cc).

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc) (Lee, 2015)

En el modelo de contraste heterocigótico, el número de los genotipos homocigótico dominante (cc) se comparan con la frecuencia del genotipo heterocigótico (tc).

Estos modelos se utilizan con el propósito de determinar la asociación de un alelo o genotipo con la susceptibilidad a una o varias enfermedades específicas.

La segunda parte del meta-análisis se enfoca en determinar si los estudios a someterse a análisis se encuentran en equilibrio Hardy-Weinberg y la heterogeneidad de estos, o el grado de variabilidad. El equilibrio Hardy-Weinberg determina, a partir de las frecuencias de los alelos en una población, si la población se encuentra estable y no está sometida a presiones externas que provoquen cambio y puedan alterar los resultados del análisis. La heterogeneidad se puede determinar utilizando la prueba Q de Cochran, la cual consiste en medir la estadística Q de Cochran, una medida que se obtiene utilizando el cuadrado de las desviaciones de cada estudio

individual (Lee, 2015). Para la misma, se utiliza un valor de significancia $p < 0.10$, donde un valor p menor de 0.10 indica la presencia de heterogeneidad entre los estudios (Lee, 2015). Además, se utiliza el valor I^2, el cual indica el efecto de la variabilidad entre los estudios y se expresa como un porciento con un valor entre 0% y 100% (Lee, 2015). El cálculo de la heterogeneidad en los estudios, especialmente la estadística Q de Cochran, determina el modelo de regresión a utilizarse en el meta-análisis.

En la tercera parte, se realiza el análisis de los datos con el modelo de regresión seleccionado, ya sea de efectos fijos o de efectos al azar, y se construyen diagramas de bosque con el propósito de evaluar la asociación entre factores genéticos y una enfermedad particular. Además, se puede llevar a cabo un análisis por subgrupo, ya sea etnicidad, características particulares, si se encuentran en equilibrio Hardy-Weinberg, entre otros (Lee, 2015). Luego del análisis de los datos, se evalúa si existe algún sesgo en los estudios al momento de su publicación.

Marco Teórico

Para llevar a cabo el meta-análisis se utilizan comúnmente los estándares *PRISMA*, o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman, 2014). PRISMA consiste en una lista diseñada con el propósito de implementar un modelo para llevar a cabo revisiones sistemáticas de literatura y meta-análisis de estudios clínicos. Esta lista contiene un total de 27 pasos en los cuales se delinean todos los aspectos a considerar en la realización de estos estudios. La lista comienza con aspectos básicos de un trabajo investigativo tales como título y un resumen estructurado, el cual debe incluir el trasfondo, objetivos, fuentes de información, los criterios de elegibilidad para los estudios, participantes, métodos para la extracción de datos, resultados, limitaciones y conclusiones (Liberati et al., 2009). La lista además incluye una justificación, así como un desglose de los

objetivos y del protocolo a utilizarse (Liberati et al., 2009). Luego del delineamiento de los criterios de elegibilidad y la metodología, procede la búsqueda en bases de datos de los estudios a utilizarse en la revisión con el uso de palabras claves y la selección de aquellos que cualifican (Liberati et al., 2009). Para llevar a cabo esta selección, se deben establecer criterios de elegibilidad que determinan los estudios que serán incluidos y aquellos que serán descartados (Liberati et al., 2009). Después de seleccionar los estudios, comienza el proceso de recolección de datos, el cual conlleva la selección de variables y la evaluación de posibles sesgos en los estudios escogidos (Liberati et al., 2009). Al determinar estos sesgos, se deben establecer las medidas a utilizarse en el análisis, para luego llevar a cabo el mismo y realizar una síntesis efectiva de los resultados (Liberati et al., 2009). Además, se puede realizar un análisis por subgrupo, ya sea por factores como etnicidad o número de estudios (Liberati et al., 2009).

Los resultados se deben presentar de manera que se especifiquen los criterios de selección para los estudios, los métodos de análisis, los resultados del análisis de los estudios y la evaluación del sesgo de publicación (Liberati et al., 2009). Por último, la discusión debe incluir la evidencia que apoya los hallazgos del análisis, las limitaciones del estudio y las conclusiones a las cuales llega el mismo (Liberati et al., 2009). Utilizando el PRISMA, se encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, confirmando las conclusiones de Luo et al (2012). Además, se evaluó si existe una asociación entre el polimorfismo y los desórdenes que afectan a nivel de órgano y a nivel sistémico. Por último, se realizó un análisis por etnicidad donde se buscó identificar si la asociación entre el polimorfismo y las enfermedades se sostienen al considerar solo estudios en poblaciones caucásicas, asiáticas y latinas.

Tabla 1: Lista de verificación *PRISMA* (Moher et al., 2014)

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

Section/topic	#	Checklist item
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

Capítulo III

Metodología

La determinación de la asociación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y cinco enfermedades autoinmunes utilizó la metodología establecida en *PRISMA*, diseñada para revisiones sistemáticas de literatura y meta-análisis (Moher et al., 2014). Esta consistió en dos partes: una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis de los datos obtenidos. La revisión sistemática de la literatura se realizó siguiendo los pasos que establece *Handbook of eHealth Evaluation* con el propósito de seleccionar investigaciones que se utilizaron en el meta-análisis (Paré & Kitsiou, 2016, p.164-165). Como criterio para la selección de literatura se estableció la inclusión de artículos relacionados con los temas de las enfermedades autoinmunes a estudiarse y el gen PTPN22 (Luo et al., 2012). Se empleó el modelo del diagrama de flujo establecido por PRISMA para llevar a cabo la exclusión de los estudios que no cumplieron con tres parámetros establecidos. Primero, los estudios debían evaluar la correlación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y una de las cinco enfermedades autoinmunes estudiadas: la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide y el lupus sistemático eritematoso. Segundo, los artículos debían ser estudios de caso en los cuales se especifican los genotipos de los sujetos. Estos dos parámetros son similares a los utilizados en el meta-análisis realizado en el 2012. Tercero, los artículos debían haber sido publicados en inglés o en español entre enero de 2011 y enero de 2020. Por último, los datos obtenidos en este estudio fueron extraídos, tabulados y organizados para realizar el análisis cuantitativo (Paré & Kitsiou, 2016, p. 165).

La estrategia para la revisión de literatura consistió en una búsqueda exhaustiva en las bases de datos EbscoHost y PubMed. A pesar de que el uso de GoogleScholar estaba proyectado

en la propuesta para este estudio, se descartó ya que los resultados eran iguales a los encontrados en PubMed y su exclusión evita redundancia. Esta búsqueda se realizó utilizando palabras claves para cada una de las enfermedades a estudiarse. Como modelo, se utilizaron los términos "rs2476601", "c1858t", "1858c/t", "ptpn22" y "r620w" seguidos por "type 1 diabetes", "rheumatoid arthritis", "systemic lupus erithematosus", "Graves disease", "Hashimoto's thyroiditis" y "AITD".

Luego de realizar el proceso de revisión y exclusión de los estudios, se obtuvieron aquellos que fueron sometidos a análisis cuantitativo. Para la diabetes tipo 1, se utilizaron 12 estudios de los 415 resultados que se obtuvieron en la búsqueda inicial. En el caso de la artritis reumatoide, se incluyeron 17 estudios de 515 evaluados inicialmente. Para el lupus sistémico eritematoso, el análisis se realizó con 9 estudios de 201 originalmente encontrados en la búsqueda en las bases de datos. Por último, en el caso la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, agrupados bajo la categoría de desórdenes autoinmunes de la tiroides, se incluyeron 8 estudios. De estos 8 estudios, dos de ellos evaluaron pacientes con la tiroiditis de Hashimoto, mientras que todos los estudios evaluaron pacientes con la enfermedad de Graves.

De los artículos escogidos, todos estudios de caso, se obtuvieron el número de casos de la enfermedad y el número de controles saludables utilizados en el estudio. Estos casos se separaron según el genotipo expresado, identificados con las siglas *cc* para el homocigótico dominante, *ct* para el heterocigótico y *tt* para el homocigótico recesivo. De acuerdo con la metodología de la mayoría de los estudios, el alelo t se identificó como el alelo de riesgo que confiere susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes estudiadas.

En la segunda parte de la investigación, se realizó un meta-análisis usando los datos obtenidos de los artículos seleccionados, los cuales fueron organizados en tablas utilizando la

aplicación Microsoft Excel. El meta-análisis se realizó utilizando el programa *MetaGenyo*, desarrollado por la unidad de Bioinformática del Centro para Genómica e Investigación Oncológica de la Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía (Martorell-Marugan et al., 2018). Luego de cargar los datos a la plataforma, los cuales se encontraban en formato de libro de Excel (.xlxs), se siguieron los pasos establecidos en PRISMA y facilitados por el programa para cada una de las enfermedades (diabetes tipo 1, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso y desórdenes autoinmunes de la tiroide) y posteriormente para los análisis de los datos de enfermedades agrupadas a nivel de órgano y a nivel sistémico.

En primer lugar, se determinó si las poblaciones estudiadas se encontraban en equilibrio Hardy-Weinberg (HWE). El equilibrio de Hardy-Weinberg se utiliza para asegurar que no existan presiones evolutivas externas provocando cambios y que la frecuencia de los alelos se mantiene estable. Esto elimina la influencia de factores externos en los resultados del meta-análisis (Lee, 2015). El meta-análisis se realizó incluyendo todos los estudios sin distinción de su equilibrio, pero luego se eliminaron para confirmar si los hallazgos se sostenían al eliminar aquellos datos que no se encontraban en equilibrio. El segundo paso en el meta-análisis fue medir la heterogeneidad en los estudios publicados para determinar su comparabilidad y el modelo que se utilizó en el meta-análisis para cada grupo de datos (Lee, 2015). Para medir la heterogeneidad de los estudios publicados, o el grado de diferencia entre ellos, se calculó la estadística Q de Cochran, la cual determinó el método de meta-análisis a utilizarse. El valor de p, o probabilidad, de 0.10 es el establecido en la literatura para determinar la significancia de la estadística de Cochran (Salkind, 2010). Cuando la significancia del valor de Q sobrepasa el valor p de 0.10, no existe heterogeneidad significativa en los estudios y se puede utilizar el modelo de efectos fijos. El modelo de efectos fijos es un modelo de regresión lineal que se utilizó para

determinar la correlación del polimorfismo 1858C/T y las enfermedades autoinmunes, en el caso de aquellos estudios que presentaron un grado de heterogeneidad no significativo (Salkind, 2010). Sin embargo, cuando el valor p de Q es menor de 0.10, hay heterogeneidad significativa entre los estudios y se debe utilizar el modelo de efectos al azar. Este es un modelo de regresión lineal el cual se empleó para determinar la relación entre dos variables que poseen diferencia significativa y son seleccionadas de una población más amplia (Salkind, 2010). Al utilizar el modelo de efectos al azar, los resultados se podrían generalizar a una población más extensa, contrario al modelo de efectos fijo que no puede ser extrapolado a una población general (Hunter & Schmidt, 2000). El modelo de efectos al azar toma en consideración la heterogeneidad que existe entre los estudios, corrigiendo cualquier error que pudo haber surgido como resultado de la variación (Lee, 2015). En el caso de los meta-análisis que utilizan una cantidad pequeña de estudios, se debe utilizar otro método complementario para medir la heterogeneidad de los estudios (Lee, 2015). Por ello, se midió el valor de I^2, el cual expresa la heterogeneidad de los estudios como un porciento entre 0-100 (Lee, 2015). El mismo es complementario a la estadística Q de Cochran y provee un método más efectivo para aquellos meta-análisis que utilizan pocos estudios. El valor de I^2 se obtuvo para todos los análisis realizados, ambos de las enfermedades individuales y de la agrupación por área afectada.

Tal como se establece en Luo et al. y en la metodología de PRISMA, se calcularon los *odds ratio* (OR) o las razones de oportunidad para los datos y se analizaron los genotipos usando un modelo de contraste homocigótico y heterocigótico (TT vs CC, TC vs CC), dominante (TT + TC vs CC) y recesivo (TT vs TC + CC) utilizando estas razones de oportunidad de los participantes. Estas medidas sirven para determinar el riesgo de una enfermedad en una población en particular y la desviación de los datos, ya que se determina el grado al cual la

distribución del polimorfismo en la población sigue el modelo del equilibrio de Hardy-Weinberg (Lee, 2015). Estas razones de oportunidad para los estudios individuales y en general, así como sus intervalos de confianza al 95%, se utilizaron para crear diagramas de bosques para los modelos de contraste homocigótico, de contraste heterocigótico, dominante y recesivo. Los diagramas de bosque determinaron el impacto de los estudios seleccionados en el análisis alrededor de un valor específico, 1, que representa una ausencia de efecto (Basu, 2017). El valor de la razón de oportunidad general y su intervalo de confianza al 95% indicaron si para el modelo en cuestión el alelo de riesgo t aumentó, disminuyó o no tuvo efecto en la susceptibilidad a la enfermedad autoinmune estudiada (Basu, 2017).

Por último, para evaluar el sesgo de publicación, o el grado al cual los resultados de un estudio afectan su potencial de publicación, se empleó la prueba de Begg, la cual determina la correlación entre el tamaño del efecto y la varianza de la muestra (Lin & Chu, 2018). El embudo relaciona las razones de oportunidad de los estudios individuales con sus medidas de error. Usando los valores de las razones de oportunidad y su desviación estándar, se realizó un diagrama de embudo para cada modelo en cada enfermedad en el programa *MetaGenyo* (Martorell-Marugan et al., 2018). Se determinó que los estudios y modelos cuyos diagramas de embudo presentaron simetría, o sus valores no se agruparon a un lado u otro del embudo, no poseían sesgo de publicación y aquellos que no poseían simetría si lo poseen (Begg & Mazumdar, 1994). También, se utilizó la prueba de Egger, la cual es una regresión lineal del tamaño del efecto, donde se estableció que aquellos estudios cuyo valor p era mayor de 0.05 no presentaban sesgo de publicación significativo, mientras que aquellos con valores p menores de 0.05 si lo presentan (Lin & Chu, 2018). Luego de realizar los pasos antes mencionados para los estudios de la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso y los

desórdenes autoinmunes de la tiroides de manera individual, se agruparon los datos de las enfermedades que afectan un órgano específico (diabetes tipo 1 y desórdenes autoinmunes de la tiroides) y aquellos que afectan a nivel sistémico (artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso). Se siguieron los mismos pasos para estos estudios agrupados, utilizando la plataforma *MetaGenyo*. De esta manera, se logró evaluar si existe una diferencia en esta asociación en enfermedades que afectan a nivel de órgano y aquellas que afectan a nivel sistémico realizando una comparación de los resultados obtenidos para cada tipo de enfermedad. Por último, se dividieron los estudios por etnicidad y se sometieron a meta-análisis para determinar si la asociación entre el polimorfismo 1858C/T y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes estudiadas se sostiene al tomar en consideración poblaciones caucásicas, asiáticas y latinas.

Capítulo IV

Resultados

Los datos sometidos a meta-análisis incluyeron tanto aquellos conjuntos de datos que se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg y aquellos que no. Al eliminar aquellos que no cumplieron con los criterios de equilibrio, eliminando así posibles efectos de presiones externas, los resultados se mantuvieron excepto en el caso del modelo de contraste heterocigótico para los desórdenes autoinmunes de la tiroides. Las razones de oportunidad y los intervalos de confianza al 95% de los modelos recesivo, dominante, de contraste homocigótico y de contraste heterocigótico para cada enfermedad, a nivel sistémico y a nivel de órgano se resumen en la tabla 2. El resultado marcado en negritas corresponde a la discrepancia mencionada anteriormente. Los conjuntos de datos que se encontraban y que no se encontraban en equilibrio Hardy-Weinberg para cada enfermedad se resumen en la tabla 3.

Tabla 2: Resumen de los resultados

Enfermedad	Modelo Razón de oportunidad (Intervalo de confianza al 95%)			
	Recesivo	Dominante	Homocigótico	Heterocigótico
Diabetes tipo 1	3.67 (2.01-6.72)	2.41 (1.67-3.48)	4.13 (2.25-7.56)	2.33 (1.55-3.49)
Desórdenes autoinmunes de la tiroides	5.73 (2.20-14.92)	1.76 (1.15-2.69)	5.95 (2.28-15.52)	**1.58 (0.98-2.54)** **1.85 (1.13-3.02)**
Artritis Reumatoide	2.89 (1.38-6.06)	2.30 (1.60-3.29)	3.35 (1.59-7.04)	2.24 (1.57-3.21)

Lupus sistémico eritematoso	7.04 (2.68-18.53)	2.14 (1.67-2.74)	7.99 (3.03-21.11)	1.85 (1.43-2.39)
Sistémico	4.02 (2.23-7.23)	2.21 (1.72-2.85)	4.62 (2.56-8.32)	2.10 (1.63-2.70)
Órgano	4.17 (2.50-6.95)	2.15 (1.61-2.86)	4.58 (2.75-7.64)	2.02 (1.48-2.77)

Tabla 3: Equilibrio Hardy-Weinberg para los conjuntos de datos utilizados en el meta-análisis

Enfermedad	Conjuntos de datos en equilibrio Hardy-Weinberg	Conjunto de datos que no están en equilibrio Hardy-Weinberg	Total de conjuntos
Diabetes tipo 1	10	2	12
Desórdenes de la tiroides	7	1	8
Artritis Reumatoide	16	1	17
Lupus sistémico eritematoso	8	0	8

Diabetes tipo 1

<u>Inclusión y exclusión de estudios</u>

Al realizar la búsqueda en las bases de datos PubMed y EbscoHost, se encontraron un total de 415 estudios utilizando las palabras claves “rs2476601 type 1 diabetes”, “c1858t type 1 diabetes” “1858c/t type 1 diabetes”, “ptpn22 type 1 diabetes” y “r620w type 1 diabetes”. En la revisión inicial, se excluyeron 401 estudios por una de varias razones: el estudio no analizó el polimorfismo 1858C/T, no estudió el gen PTPN22 o fue publicado antes de enero del 2011 (Figura 7). Luego de esta revisión, se revisó el texto completo de 14 estudios, de los cuales se excluyeron 2: uno por no especificar los genotipos de los sujetos estudiados y el otro por no ser un estudio de caso (Figura 7). En el meta-análisis, se incluyeron 12 estudios publicados entre los

años 2011 y 2018 (Figura 7). Un estudio fue publicado en el 2011, dos en el 2013, dos en el 2014, uno en el 2015, uno en el 2016, uno en el 2017 y cuatro en el 2018. Tres de los estudios analizaron poblaciones europeas, uno analizó una población latina y ocho analizaron poblaciones asiáticas, las cuales incluyen algunas del Medio Oriente, así como del este de Asia.

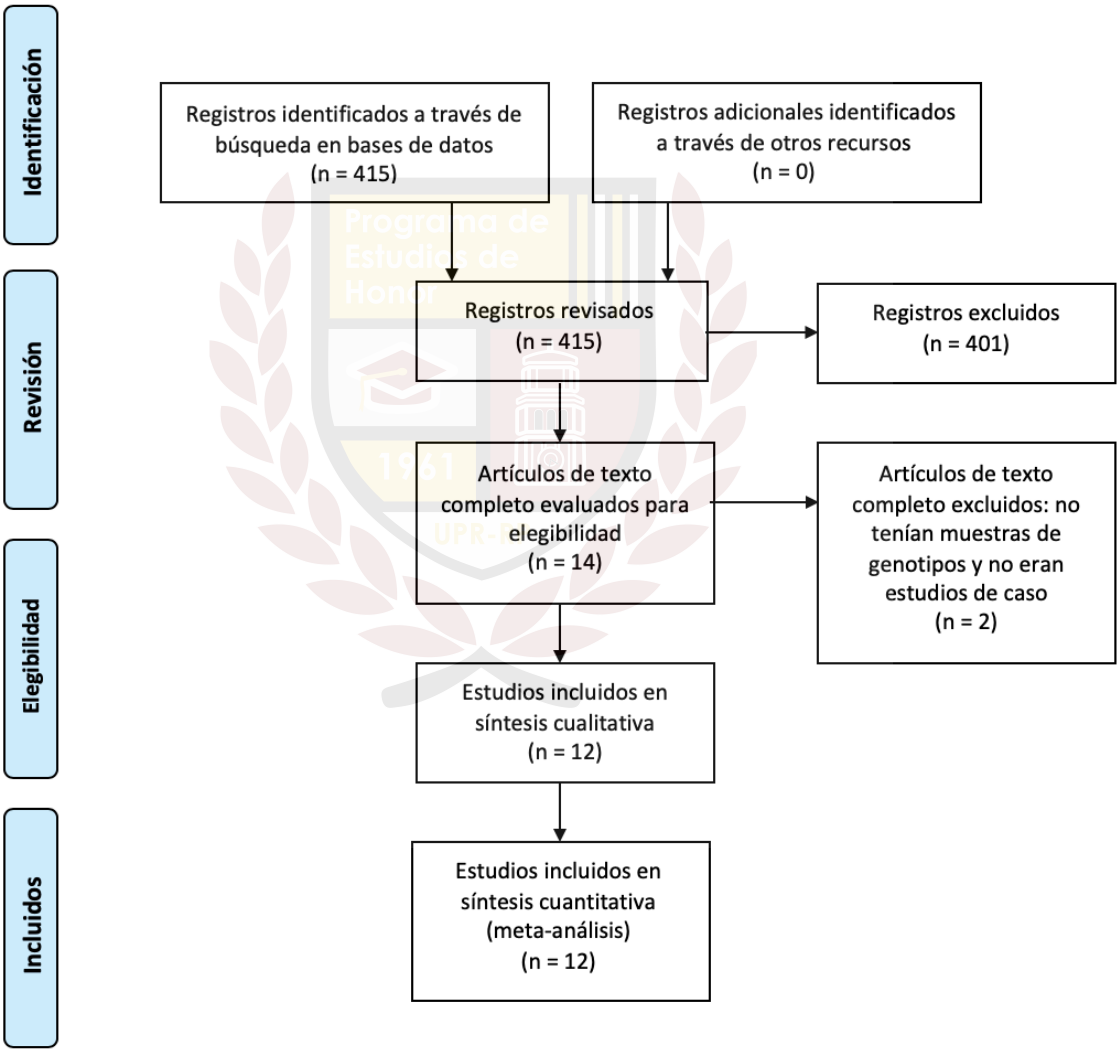

Figura 7: Diagrama de *PRISMA* para la inclusión de estudios en el meta-análisis de la diabetes tipo 1 (T1D)

Equilibrio Hardy-Weinberg

Tabla 4: Valores p del equilibrio de Hardy-Weinberg para los estudios que evalúan la diabetes tipo 1 (T1D)

Nombre del estudio	Año de publicación	Etnicidad	Enfermedad	HW-P.valu
Zhebrun et al	2011	Europeo	T1D, GD, RA	0.04
Almasi et al	2014	Asiático	T1D	0.83
Kumar et al	2014	Asiático	T1D	0.94
Giza et al	2013	Europeo	T1D	0.72
Welter et al	2018	Latino	T1D	0.08
Abbasi et al	2017	Asiático	T1D	1
Haider et al	2018	Asiático	T1D	0.67
Alswat et al	2018	Asiático	T1D	0
Zouidi et al	2013	Asiático	T1D	0.87
Abdelrahman et al	2016	Asiático	T1D	0.3
Liu et al	2015	Asiático	T1D	0.24
Houcken et al	2018	Europeo	APS, T1D, GD, H	0.62

Al analizar el equilibrio de Hardy-Weinberg, todas las poblaciones estudiadas, excepto la población estudiada en Alswat et al (2018) y la estudiada en Zhebrun et al. (2011), se encontraron en equilibrio (Tabla 4). Al eliminar estos estudios del análisis, los resultados se mantuvieron iguales y las asociaciones encontradas se sostuvieron. El valor p utilizado para determinar la significancia fue $p < 0.05$. El estudio de Alswat et al. presentó desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg al tener un valor p de 0, mientras que el estudio de Zhebrun et al. tuvo un valor p de 0.04 (Tabla 4).

Heterogeneidad

Tabla 5: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	0%	5.28	0.63
Dominante	64.8%	31.21	**0.001**
Homocigótico	0%	5.12	0.65
Heterocigótico	68.4%	34.87	**0.0003**

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad para el modelo recesivo, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 5.28 con un valor p de 0.63 (Tabla 5). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo recesivo utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, el valor de I^2 fue de 64.8% y la estadística Q de Cochran fue 31.21 con un valor p de 0.001 (Tabla 5). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis del modelo dominante utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 5.12 con un valor p de 0.65 (Tabla 5). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo de contraste homocigótico utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

En el caso de este modelo, el valor de I^2 fue de 68.4% y la estadística Q de Cochran fue 34.87 con un valor p de 0.0003 (Tabla 5). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis del modelo de contraste heterocigótico utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Diagramas de bosque

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

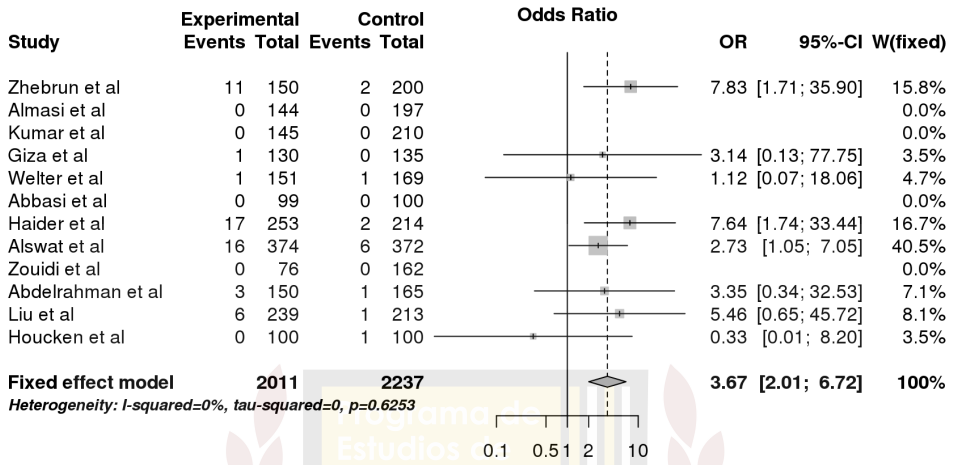

Figura 8: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 para el modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Para el modelo recesivo, la razón de oportunidad fue 3.67 con un intervalo de confianza al 95% de (2.01-6.72) (Figura 8). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.00017, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Zhebrun et al., Alswat et al. y Haider et al. (2018) encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 8). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Giza et al. (2013), Welter et al. (2018), Abdelrahman et al. (2016), Liu et al. (2015) y Houcken et al. (2018) incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 8). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se

puede determinar que en el modelo recesivo, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

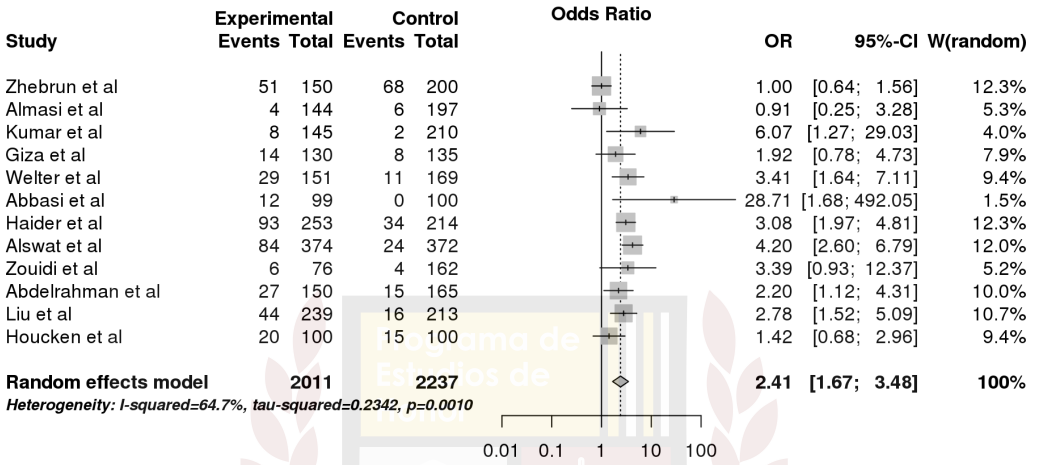

Figura 9: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 para el modelo dominante (tt +. tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 2.41 con un intervalo de confianza al 95% de (1.67-3.48) (Figura 9). El valor p de la razón de oportunidad fue 2.77×10^{-6}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Kumar et al. (2014), Welter et al., Abbasi et al., Alswat et al. Abdelrahman et al., Liu et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Zhebrun et al., Almasi et al. (2014), Giza et al., Zouidi et al. (2013) y Houcken et al. (2018) incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 9). Para el

efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

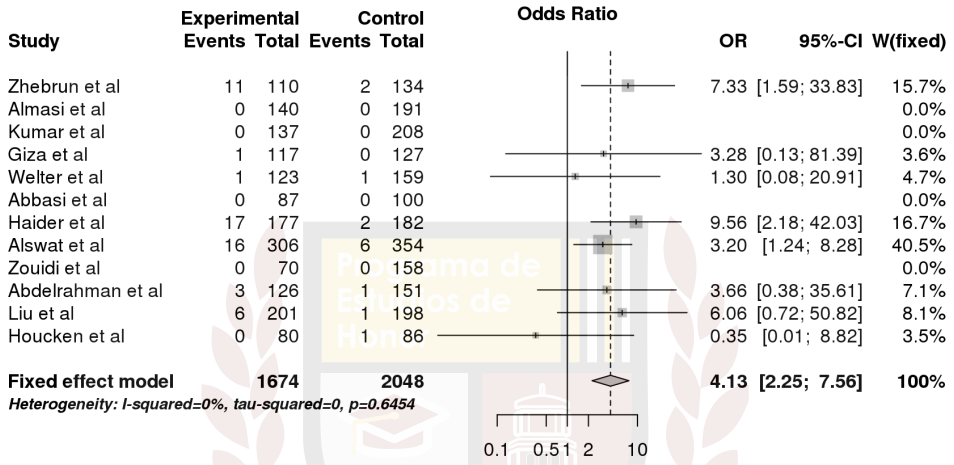

Figura 10: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 para el modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para el modelo de contraste homocigótico, la razón de oportunidad fue 4.13 con un intervalo de confianza al 95% de (2.25-7.56) (Figura 10). El valor p de la razón de oportunidad fue 4.47×10^{-6}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Según el diagrama, Zhebrun et al., Alswat et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 10). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Giza et al., Welter et al., Abdelrahman et al., Liu et al. y Houcken et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en esos estudios de manera individual (Figura 10). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo

de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

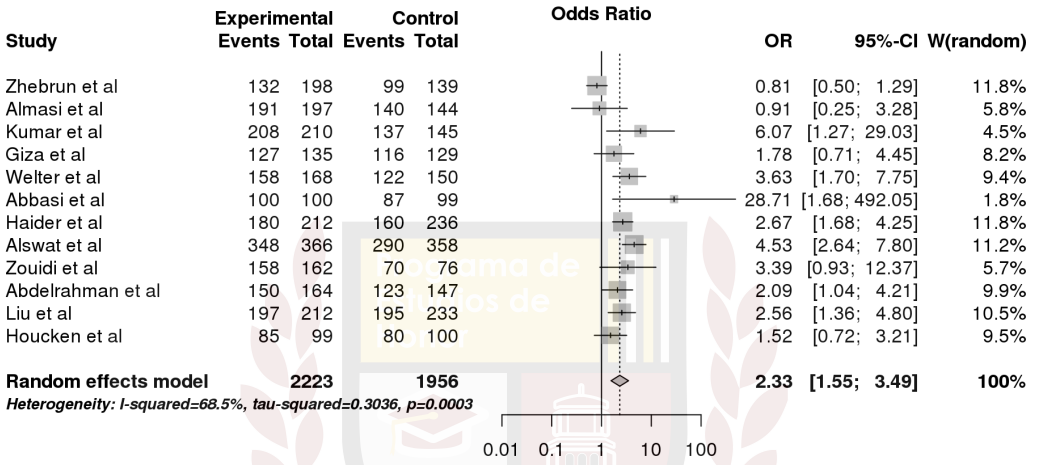

Figura 11: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para el modelo de contraste heterocigótico, la razón de oportunidad fue 2.33 con un intervalo de confianza al 95% de (1.55-3.49) (Figura 11). El valor p de la razón de oportunidad fue menor de 1×10^{-10}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Kumar et al., Welter et al., Abbasi et al., Haider et al., Alswat et al. Abdelrahman et al. y Liu et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 11). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Zhebrun et al., Almasi et al., Giza et al., Zouidi et al. y Houcken et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t

tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 11). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste heterocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.

Diagramas de embudo

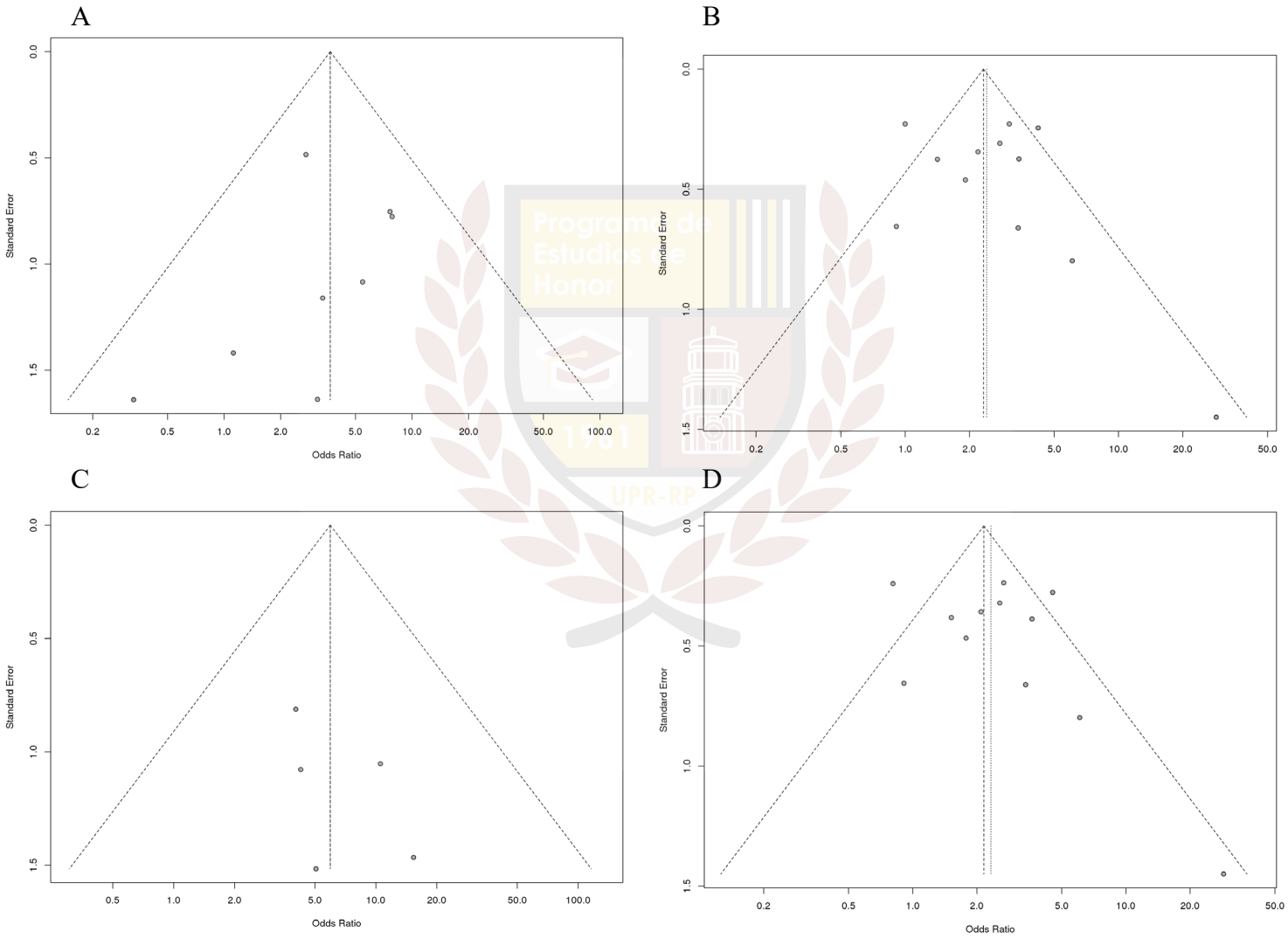

Figura 12: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de la diabetes tipo 1. Los puntos representan estudios.

El diagrama de embudo para los modelos recesivo, dominante, de contraste homocigótico y contraste heterocigótico no exhiben una falta de simetría significativa. Además, el valor p para la prueba de Egger fue $p = 0.14$ para el modelo recesivo, $p = 0.51$ para el modelo dominante, $p = 0.10$ para el modelo de contraste homocigótico y $p = 0.35$ para el modelo de contraste heterocigótico (Figura 12). Ninguno de estos valores es significativo dentro del parámetro de $p < 0.05$. Al no ser un valor significativo, se concluye que no existe sesgo de publicación significativo para los estudios utilizados en los cuatro modelos.

Desórdenes autoinmunes de la tiroides (AITDs)

Inclusión y exclusión de estudios

En las bases de datos EbscoHost y PubMed, se encontraron un total de 204 estudios pertinentes al estudio de desórdenes autoinmunes de la tiroides. Al igual que en Luo et al., se empleó la clasificación de "desórdenes autoinmunes de la tiroides", la cual combina la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Para obtener los estudios, se utilizaron las palabras claves "rs2476601 Graves' disease", "rs2476601 Hashimoto's thyroiditis", "rs2476601 AITD", "c1858t Graves' disease", "c1858t Hashimoto's thyroiditis", "1858c/t Graves' disease", "1858c/t Hashimoto's thyroiditis", "1858c/t AITD", "ptpn22 Graves' disease", "ptpn22 Hashimoto's thyroiditis", "ptpn22 AITD", "r620w Graves' disease", "r620w Hashimoto's thyroiditis", y "r620w AITD". En la revisión inicial, se excluyeron 192 estudios que no cumplieron con los criterios establecidos en la metodología, ya que no estudiaron el gen PTPN22 o no eran estudios de caso (Figura 13). Después de esta revisión inicial, se evaluaron 12 estudios en su totalidad. De estos, 4 fueron excluidos ya que 3 no analizaron el polimorfismo y 1 se publicó antes del 2011 (Figura 13). En el meta-análisis, se incluyeron 8 estudios: 1 publicado en

el 2011, 2 publicados en el 2013, 1 publicado en el 2017, 3 publicados en el 2018 y 1 publicado en el 2019. 4 de los estudios se realizaron en poblaciones europeas, 1 en una población latina y 3 en poblaciones asiáticas, las cuales incluyeron poblaciones del Medio Oriente y del este de Asia.

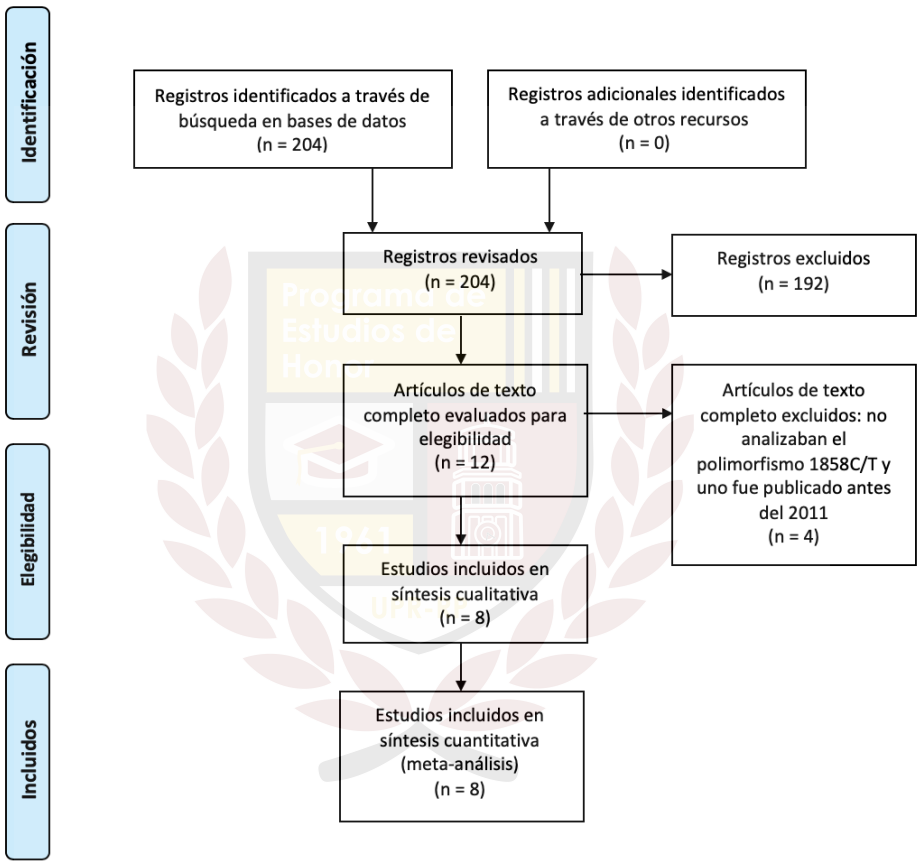

Figura 13: Diagrama de *PRISMA* para la inclusión de estudios en el meta-análisis de los desórdenes autoinmunes de la tiroides (AITD)

Equilibrio Hardy Weinberg

Tabla 6: Valores p del equilibrio Hardy-Weinberg para los estudios que evalúan los desórdenes autoinmunes de la tiroides (GD: Enfermedad de Graves, HT: Tiroiditis de Hashimoto)

Nombre del estudio	Año de publicación	Etnicidad	Enfermedad	HW-P.valu
Lopez-Cano et al	2017	Latino	GD, RA, SLE	0.85
Wawrusiewicz-Kurylonek	2019	Europeo	GD	0.24
Abougabal et al	2013	Asiático	GD	1
Shehjar et al	2018	Asiático	GD	1
Alkhateeb et al	2013	Asiático	GD, HT	0.86
Rydzewska et al	2018	Europeo	GD, HT	0.16
Zhebrun et al	2011	Europeo	T1D, GD, RA	0.04
Houcken et al	2018	Europeo	APS, T1D, GD, H	0.62

Al determinar el equilibrio de Hardy-Weinberg para los estudios a utilizarse en el meta-análisis, solo la población de Zhebrun et al., no se encontró en equilibrio (Tabla 6). El valor p para este fue 0.04, el cual es menor que 0.05, el valor de significancia para el valor p (Tabla 6). Las distribuciones genotípicas de los demás estudios se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg. A pesar de que se utilizaron todos los conjuntos de datos, los resultados se mantuvieron al eliminar aquellos que no se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg, excepto para el modelo de contraste heterocigótico.

Heterogeneidad

Tabla 7: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	0%	0.97	0.91
Dominante	57.6%	16.49	**0.02**
Homocigótico	0%	1.06	0.90
Heterocigótico	65.9%	17.59	**0.0073**

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 0.97 con un valor p de 0.91 (Tabla 7). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo recesivo utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 57.6% y la estadística Q de Cochran fue 16.49 con un valor p de 0.02 (Tabla 7). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis del modelo dominante utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 1.06 con un valor p de 0.90 (Tabla 7). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo de contraste homocigótico utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 65.9% y la estadística Q de Cochran fue 17.59 con un valor p de 0.0073 (Tabla 7). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Diagramas de bosques

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

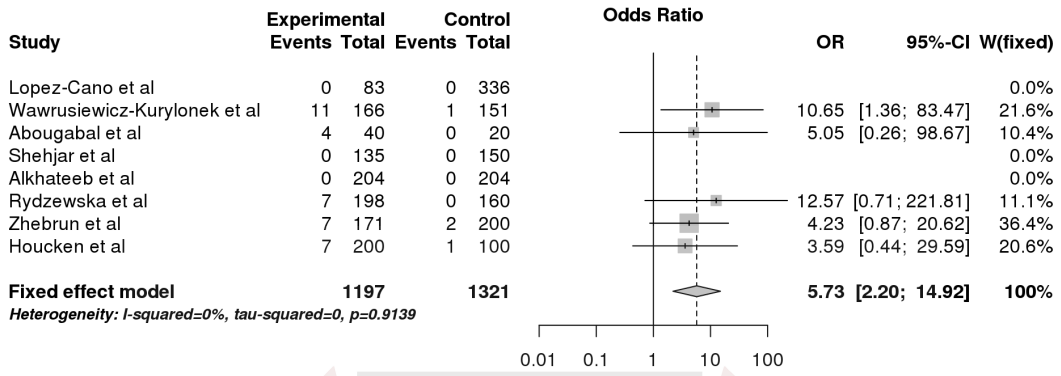

Figura 14: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides para el modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Para el modelo recesivo, la razón de oportunidad fue 5.73 con un intervalo de confianza al 95% de (2.20-14.92) (Figura 14). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.00034, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Wawrusiewicz-Kurylonek et al. (2019) encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la enfermedad de Graves en una población europea de origen polaco (Figura 14). Este estudio no evaluó el efecto del alelo en la susceptibilidad a la tiroiditis de Hashimoto. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de López-Cano (2017), Abougabal et al. (2013), Rydzewska et al. (2018a), Zhebrun et al. y Houcken et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la enfermedad de Graves o a la tiroiditis de Hashimoto (Figura 14). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1,

por lo cual se puede determinar que en el modelo recesivo, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

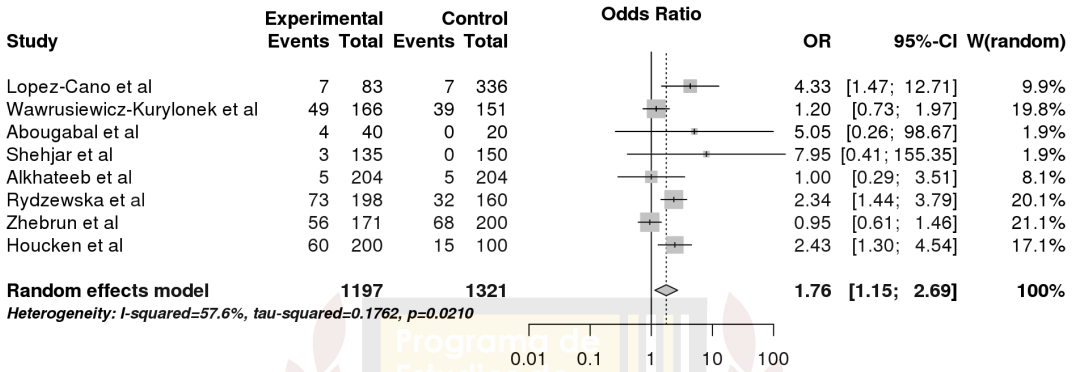

Figura 15: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides para el modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 1.76 con un intervalo de confianza al 95% de (1.15-2.69) (Figura 15) . El valor p de la razón de oportunidad fue 0.0098 y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, López-Cano et al., Rydzewska et al. y Houcken et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides en las poblaciones que estudiaron (Figura 15). López-Cano et al. y Houcken et al. solo consideraron la enfermedad de Graves, mientras que Rydzewska et al consideró ambas la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Abougabal et al., Shejar et al. (2018), Alkhateeb et al. (2013) y Zhebrun et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides (Figura 15). Para

el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

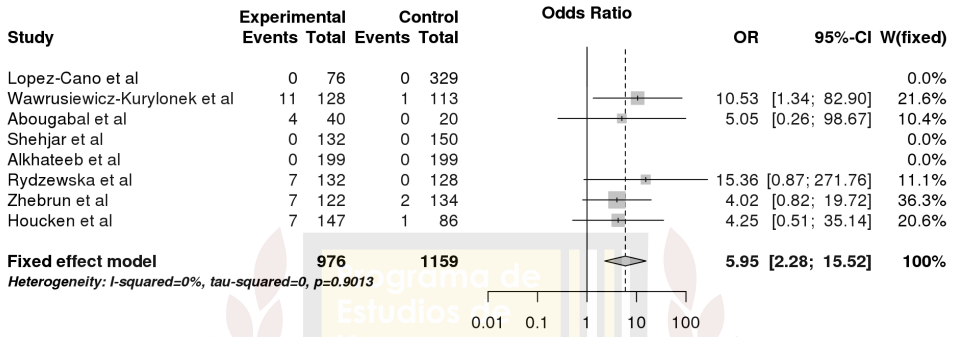

Figura 16: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides para el modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para el modelo de contraste homocigótico, la razón de oportunidad fue 5.95 con un intervalo de confianza al 95% de (2.28-15.52) (Figura 16). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.00027 y este resultado es significativo, bajo $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Wawrusiewicz-Kurylonek et al. encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides en las poblaciones que estudiaron (Figura 16). López-Cano et al. y Houcken et al. solo consideraron la enfermedad de Graves, mientras que Rydzewska et al consideró ambas la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Rydzewska et al., Houcken et al., Abougabal et al., y Zhebrun et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides (Figura 16). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de

confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

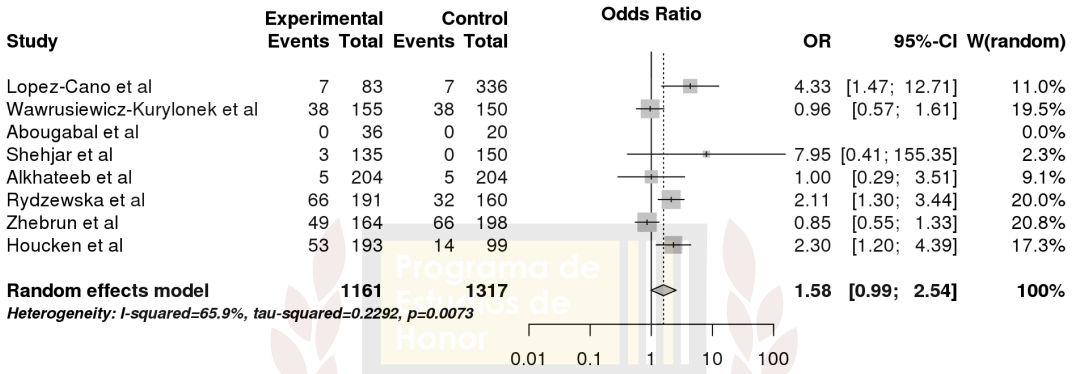

Figura 17: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para el modelo de contraste heterocigótico, la razón de oportunidad fue 1.58 con un intervalo de confianza al 95% de (0.99-2.54) (Figura 17). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.057, el cual no es significativo al utilizar $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, López-Cano et al., Rydzewska et al. y Houcken et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides en las poblaciones que estudiaron (Figura 17). López-Cano et al. y Houcken et al. solo consideraron la enfermedad de Graves, mientras que Rydzewska et al consideró ambas la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Shejar et al., Alkhateeb et al. y Zhebrun et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides (Figura 17). Para el efecto de los

estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados contiene el valor 1, por lo cual no se puede determinar que en el modelo de contraste heterocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides. Al eliminar Zhebrun et al., el cual no se encontró en equilibrio Hardy-Weinberg, la razón de oportunidad fue 1.85 con un intervalo de confianza de (1.13-3.02) (Tabla 2). Esto indica que al eliminar el estudio que no estaba en equilibrio existe una asociación para este modelo.

<u>Diagramas de embudo</u>

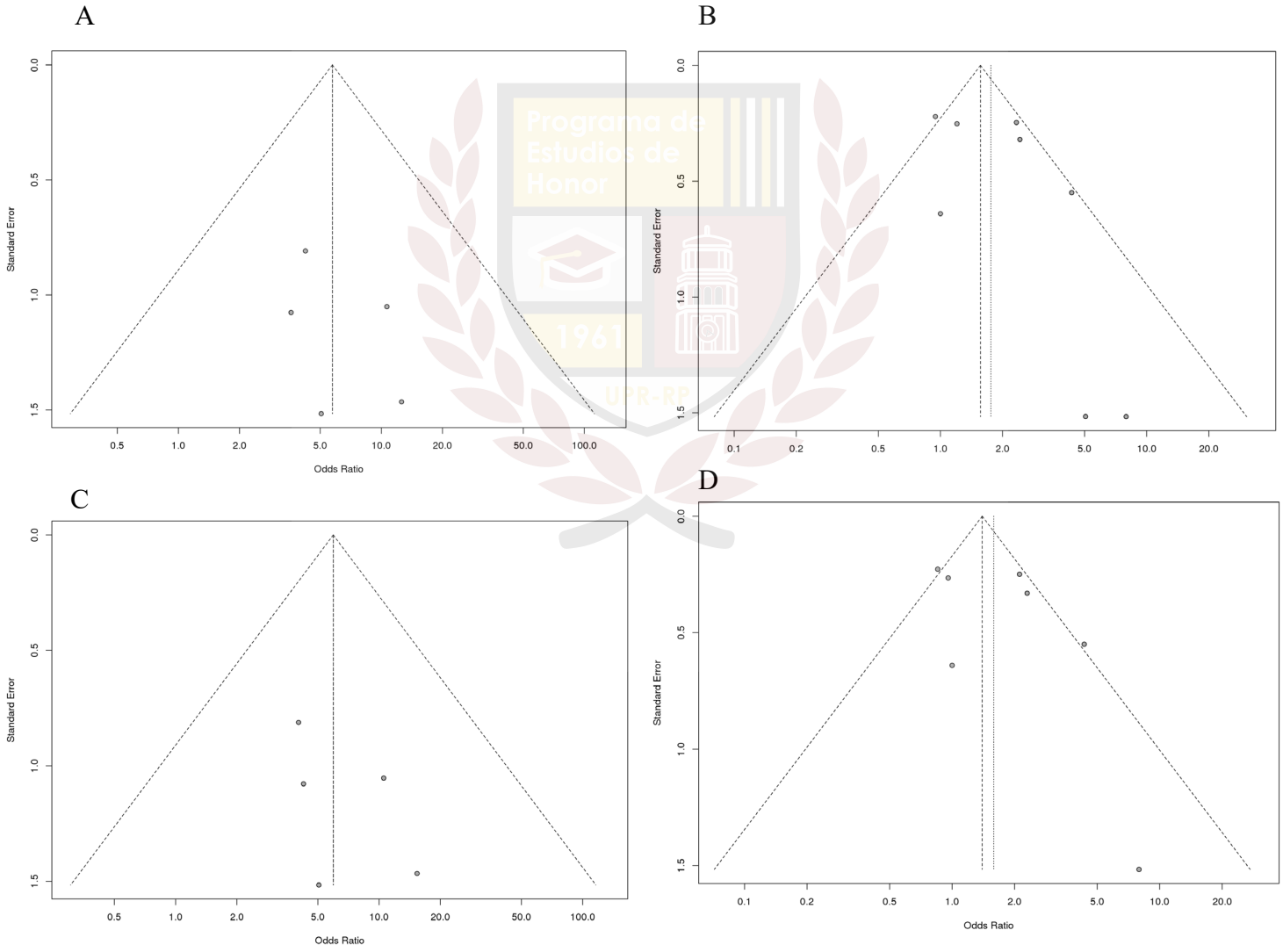

Figura 18: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de los desórdenes autoinmunes de la tiroides.

El diagrama de embudo de los modelos recesivo, dominante, de contraste heterocigótico y de contraste homocigótico no exhibe una falta de simetría significativa. Además, el valor p para la prueba de Egger fue $p = 0.14$ para el modelo recesivo, $p = 0.51$ para el modelo dominante, $p = 0.10$ para el modelo de contraste homocigótico y $p = 0.45$ para el modelo de contraste heterocigótico (Figura 18), los cuales no son significativos dentro del parámetro de $p < 0.05$. Al no ser un valor significativo, se concluye que no existe sesgo de publicación para los estudios utilizados en los cuatro modelos.

Artritis Reumatoide

Inclusión y exclusión de estudios

A través de la búsqueda en las bases de datos EbscoHost y PubMed, se encontraron un total de 515 estudios. Para realizar la misma, se utilizaron las palabras claves "rs2476601 rheumatoid arthritis", "1858c/t rheumatoid arthritis", "c1858t rheumatoid arthritis", "ptpn22 rheumatoid arthritis" y "r620w rheumatoid arthritis". De estos 515, 496 estudios fueron excluidos porque no cumplieron con los criterios de inclusión: no estudiaron el genotipo 1858C/T, no estudiaron el gen PTPN22 o se publicaron antes del 2011 (Figura 19). Luego de este proceso de exclusión inicial, se evaluaron 19 textos completos, de los cuales se excluyeron 2 por no dividir a los sujetos por genotipos. En el análisis cuantitativo, se incluyeron 17 estudios que analizaron el efecto del polimorfismo 1858C/T en la susceptibilidad a la artritis reumatoide (Figura 19). Estos estudios se publicaron entre los años 2011 y 2018, con 6 habiendo sido publicados en el 2011, 3 en el 2012, 1 en el 2013, 2 en el 2014, 1 en el 2015, 2 en el 2016, 1 en el 2017 y 1 en el 2018. Estos estudios incluyeron poblaciones europeas, asiáticas, africanas, latinas y nativo americanas.

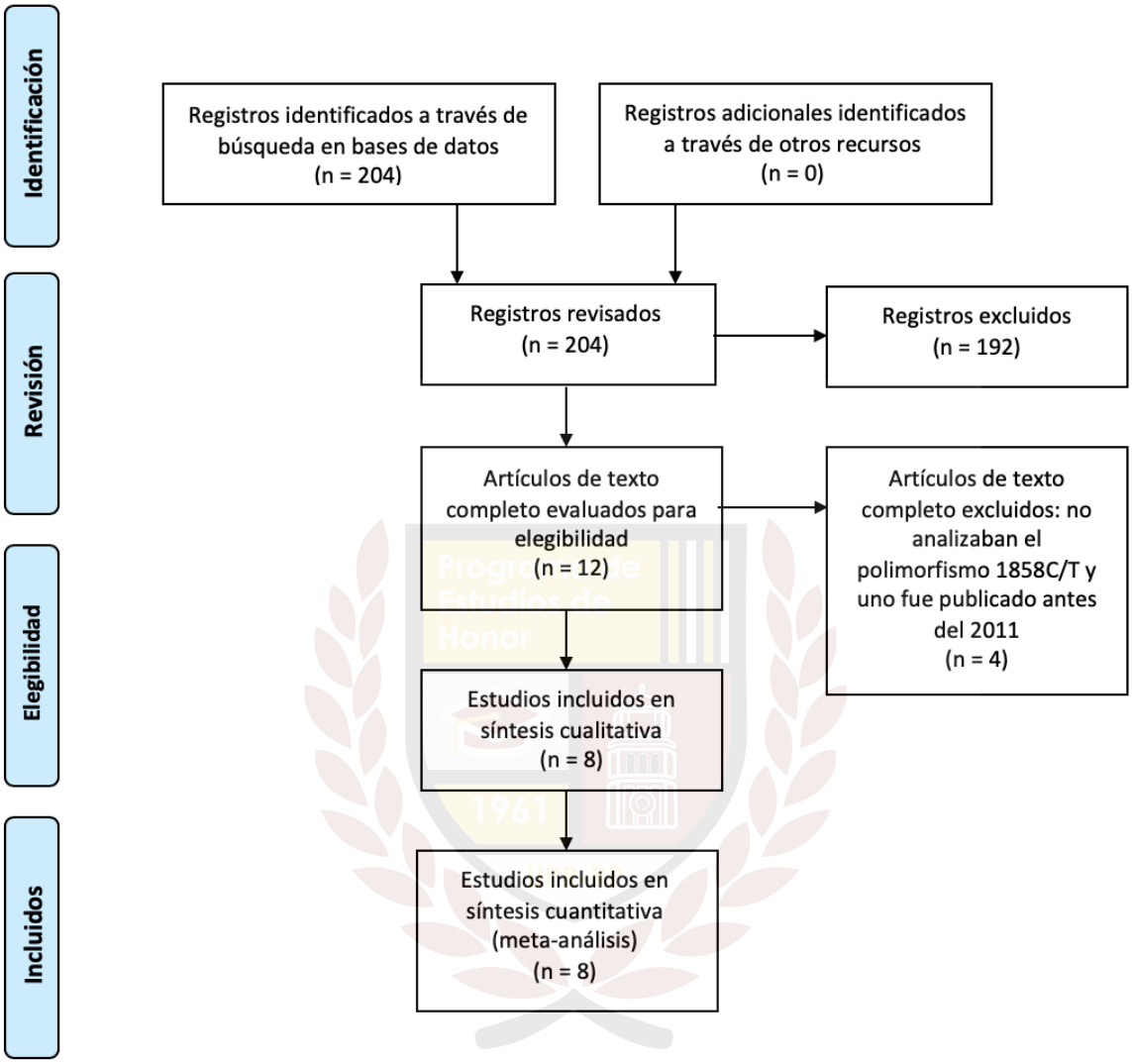

Figura 19: Diagrama de *PRISMA* para la inclusión de estudios en el meta-análisis de la artritis reumatoide (RA)

Equilibrio Hardy-Weinberg

Tabla 8: Valores p de equilibrio Hardy-Weinberg para los estudios que evalúan la artritis reumatoide (RA)

Nombre del estudio	Año de publicación	Etnicidad	Enfermedad	HW-P.valu
Ahmadloo et al	2014	Asiático	RA	1
Fodil et al	2015	Africano	RA	0.8
Ates et al	2011	Asiático	RA	0.57
El-Lebedy et al	2017	Africano	RA	1
Hashemi et al	2013	Asiático	RA	0.85
Mihailova et al	2011	Europeo	RA	0.68
Mendoza Rincon et al	2016	Latino	RA	0.86
Torres-Carrillo et al	2012	Latino	RA	0.7
Zhebrun et al	2011	Europeo	T1D, GD, RA	0.04
Eliopoulos et al	2011	Europeo	SLE, RA	0.53
Pradhan et al	2012	Asiático	RA	0.84
Totaro et al	2011	Europeo	RA	0.64
El Gabalawy et al	2011	Nativo Americ	RA	0.58
Ghovanjzadeh et al	2018	Asiático	RA	0.93
Abbasi et al	2016	Asiático	RA	0.63
Salama et al	2014	Asiático	RA	0.11
Ramirez et al	2012	Latino	SLE, RA	0.31

De los 17 estudios incluidos en el meta-análisis, solo Zhebrun et al. no cumplió con los parámetros del equilibrio de Hardy-Weinberg con un valor p de 0.04 (Tabla 8). Este valor resultó significativo al utilizar $p < 0.05$ como referencia para significancia. Los genotipos de los demás estudios siguieron el equilibrio Hardy-Weinberg. A pesar de que se utilizaron todos los conjuntos de datos, los resultados se mantuvieron al eliminar aquellos que no se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.

Heterogeneidad

Tabla 9: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	0%	2.61	0.97
Dominante	57.6%	16.49	**0.02**
Homocigótico	0%	3.65	0.93
Heterocigótico	76.6%	64.04	**0.0001**

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 2.61 con un valor p de 0.97 (Tabla 9). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo recesivo utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 77.6% y la estadística Q de Cochran fue 66.85 con un valor p de 0.0001 (Tabla 9). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis del modelo dominante utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

El valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 3.65 con un valor p de 0.93 (Tabla 9). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 76.6% y la estadística Q de Cochran fue 64.04 con un valor p de 0.0001 (Tabla 9). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Diagramas de bosque

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

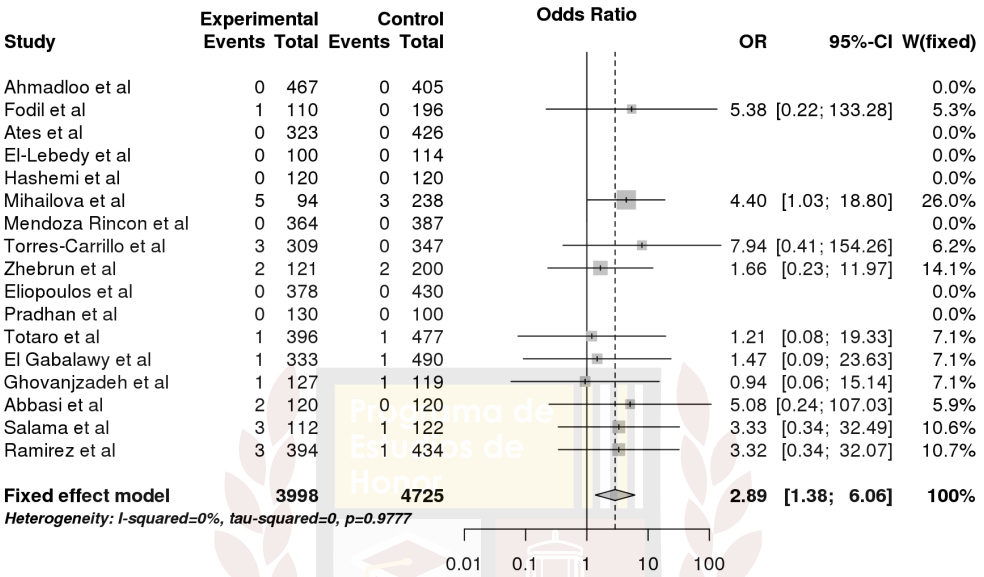

Figura 20: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la artritis reumatoide para el modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Para el modelo recesivo, la razón de oportunidad fue 2.89 con un intervalo de confianza al 95% de (1.38-6.06) (Figura 20). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.00049, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Mihailova et al. (2011) encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide en una población europea de origen letón (Figura 20). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Fodil et al. (2015), Torres-Carrillo et al. (2012), Zhebrun et al., Totaro et al. (2011), El Gabalawy et al. (2011), Ghovanjzadeh et al. (2018), Abbasi et al. (2016), Salama et al. (2014) y Ramírez et al. (2012) incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en

la susceptibilidad a la artritis reumatoide (Figura 20). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo recesivo, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

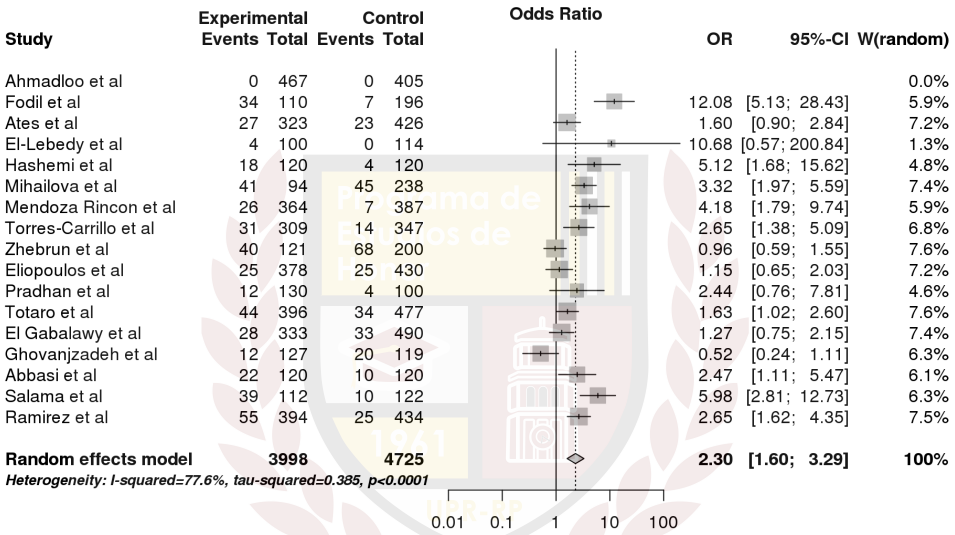

Figura 21: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la artritis reumatoide para el modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 2.30 con un intervalo de confianza al 95% de (1.60-3.29) (Figura 21). El valor p de la razón de oportunidad fue 6.04×10^{-6} y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Fodil et al., Hashemi et al. (2013), Mihailova et al., Mendoza Rincón et al. (2016), Torres-Carrillo et al., Totaro et al., Abbasi et al., Salama et al. y Ramírez et al encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide en las poblaciones que estudiaron (Figura 21). Por el contrario, los intervalos de

confianza al 95% de Ates et al. (2011), El-Lebedy et al. (2017), Zhebrun et al., Eliopoulos et al. (2011), Pradhan et al. (2012), El Gabalawy et al. y Ghovanjzadeh et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a los desórdenes autoinmunes de la tiroides (Figura 21). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

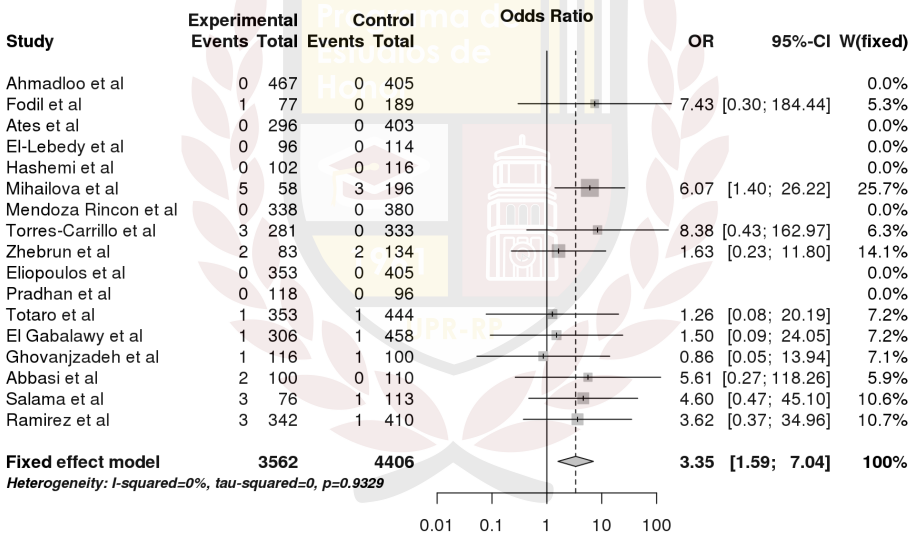

Figura 22: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la artritis reumatoide para el modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para el modelo de contraste homocigótico, la razón de oportunidad fue 3.35 con un intervalo de confianza al 95% de (1.59-7.04) (Figura 22). El valor p de la razón de oportunidad fue 0.0014, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Mihailova et al. (2011) encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide en una población europea de origen letón (Figura 22). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Fodil et al., Torres-Carrillo et al., Zhebrun et al., Totaro et al., El Gabalawy et al., Ghovanjzadeh et al., Abbasi et al., Salama et al. y Ramírez et al. incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la artritis reumatoide (Figura 22). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

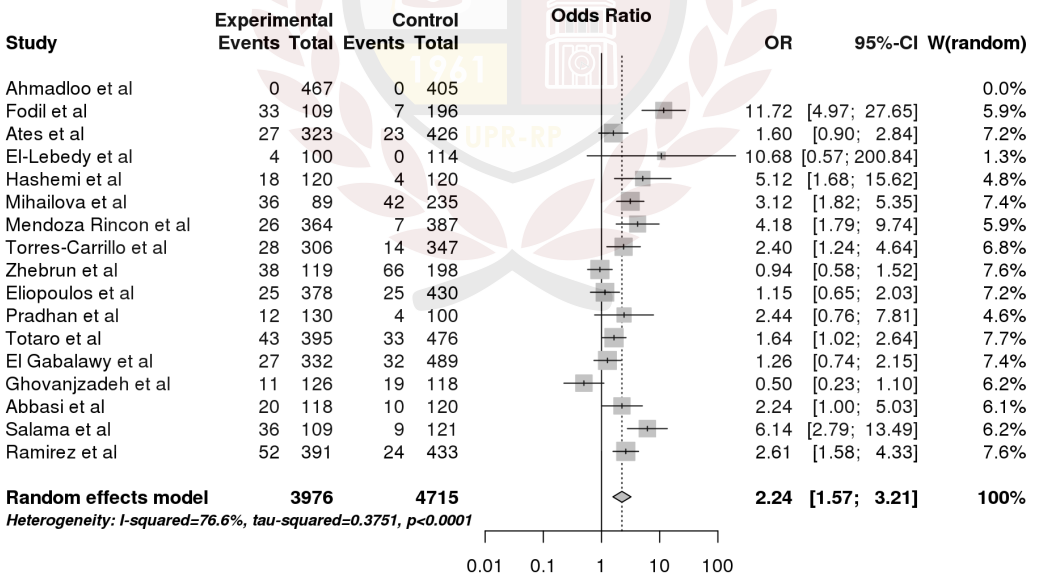

Figura 23: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a la artritis reumatoide para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs.cc)

Para el modelo de contraste heterocigótico, la razón de oportunidad fue 2.24 con un intervalo de confianza al 95% de (1.57-3.21) (Figura 23). El valor p de la razón de oportunidad

fue 9.53×10^{-6} y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Fodil et al., Hashemi et al., Mihailova et al., Mendoza Rincón et al., Torres-Carrillo et al., Totaro et al., Salama et al. y Ramírez et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide en las poblaciones que estudiaron (Figura 23). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Ates et al., El-Lebedy et al., Zhebrun et al., Eliopoulos et al., Pradhan et al., El Gabalawy et al., Ghovanjzadeh et al. y Abbasi et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la artritis reumatoide (Figura 23). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste heterocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide.

Diagramas de embudo

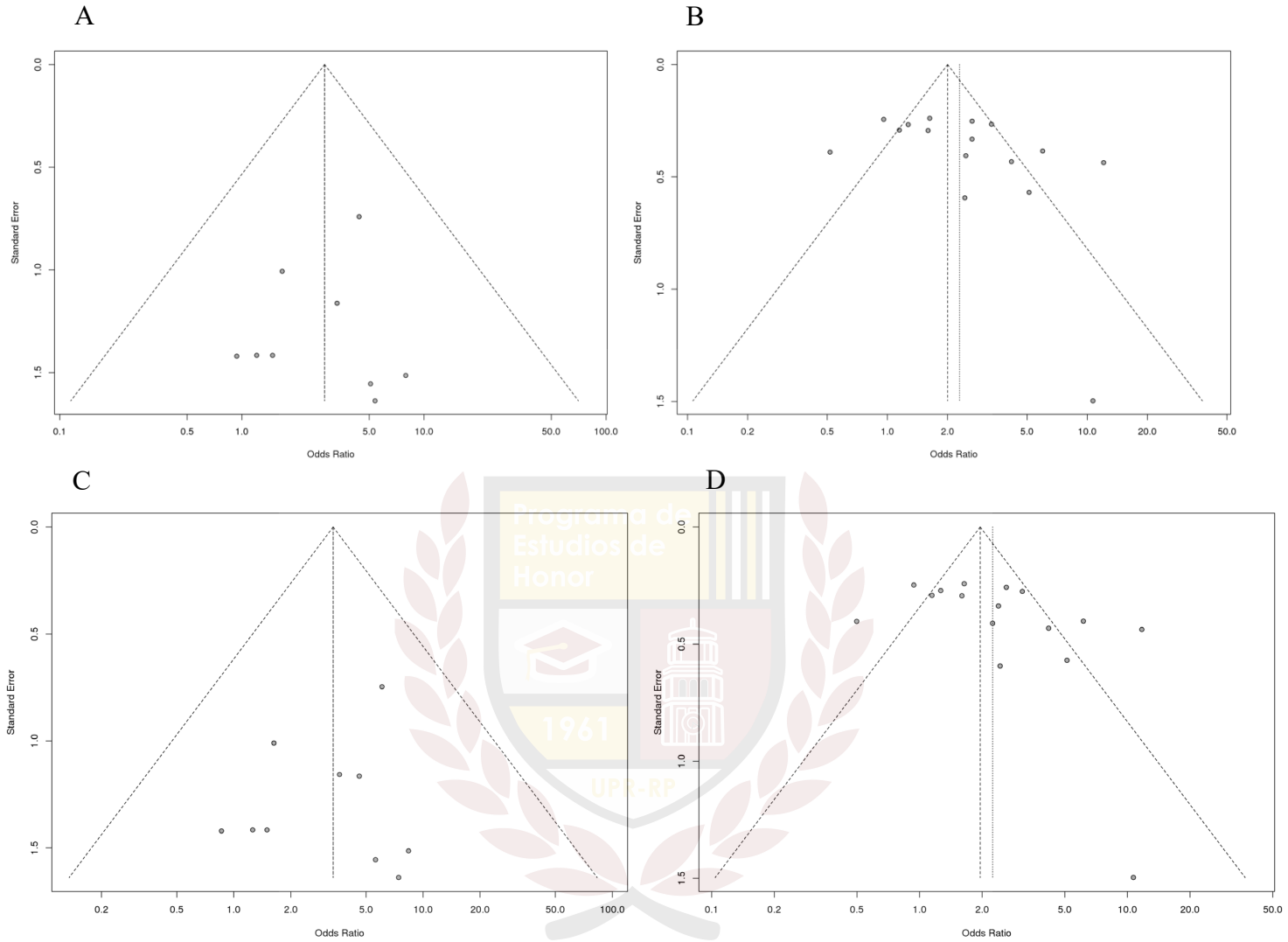

Figura 24: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de la artritis reumatoide

El diagrama de embudo para el modelo recesivo y el modelo de contraste homocigótico exhiben asimetría significativa (Figura 24). Además, el valor p para la prueba de Egger fue $p = 0.03$ para ambos, lo cual es significativo dentro del parámetro de $p < 0.05$. Al ser un valor significativo, se concluye que existe sesgo de publicación para los estudios utilizados en ambos modelos.

El diagrama de embudo para los modelos dominante y de contraste heterocigótico no tienen una falta de simetría significativa (Figura 24). Además, el valor p para la prueba de Egger fue $p = 0.20$ para el modelo dominante y $p = 0.19$ para el modelo de contraste heterocigótico, los cuales no son significativo dentro del parámetro de $p < 0.05$. Al no ser un valor significativo, se concluye que no existe sesgo de publicación.

Lupus sistémico eritematoso

Inclusión y exclusión de estudios

Para encontrar posibles estudios para análisis, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y EbscoHost utilizando las palabras claves "rs2476601 systemic lupus erythematosus", "c1858t systemic lupus erythematosus", "1858c/t systemic lupus erythematosus", "ptpn22 systemic lupus erythematosus" y "r620w systemic lupus erythematosus". Utilizando estos criterios, se obtuvieron un total de 201 resultados. De estos, se excluyeron 190 registros por no estudiar el polimorfismo 1858C/T o el gen PTPN22 (Figura 25). Luego de esta exclusión, se analizaron 11 textos completos, de los cuales se eliminaron 3: dos por no ser estudios de caso y otro por haber sido publicado antes del 2011 (Figura 25). En el meta-análisis, se incluyeron 8 estudios: 3 donde se estudiaron poblaciones asiáticas, 3 que estudiaron poblaciones latinas y 2 que estudiaron poblaciones europeas. Dos de los estudios fueron publicados en el 2011, 1 en el 2012, 1 en el 2014, 1 en el 2015, 1 en el 2017, 1 en el 2018 y 1 en el 2019.

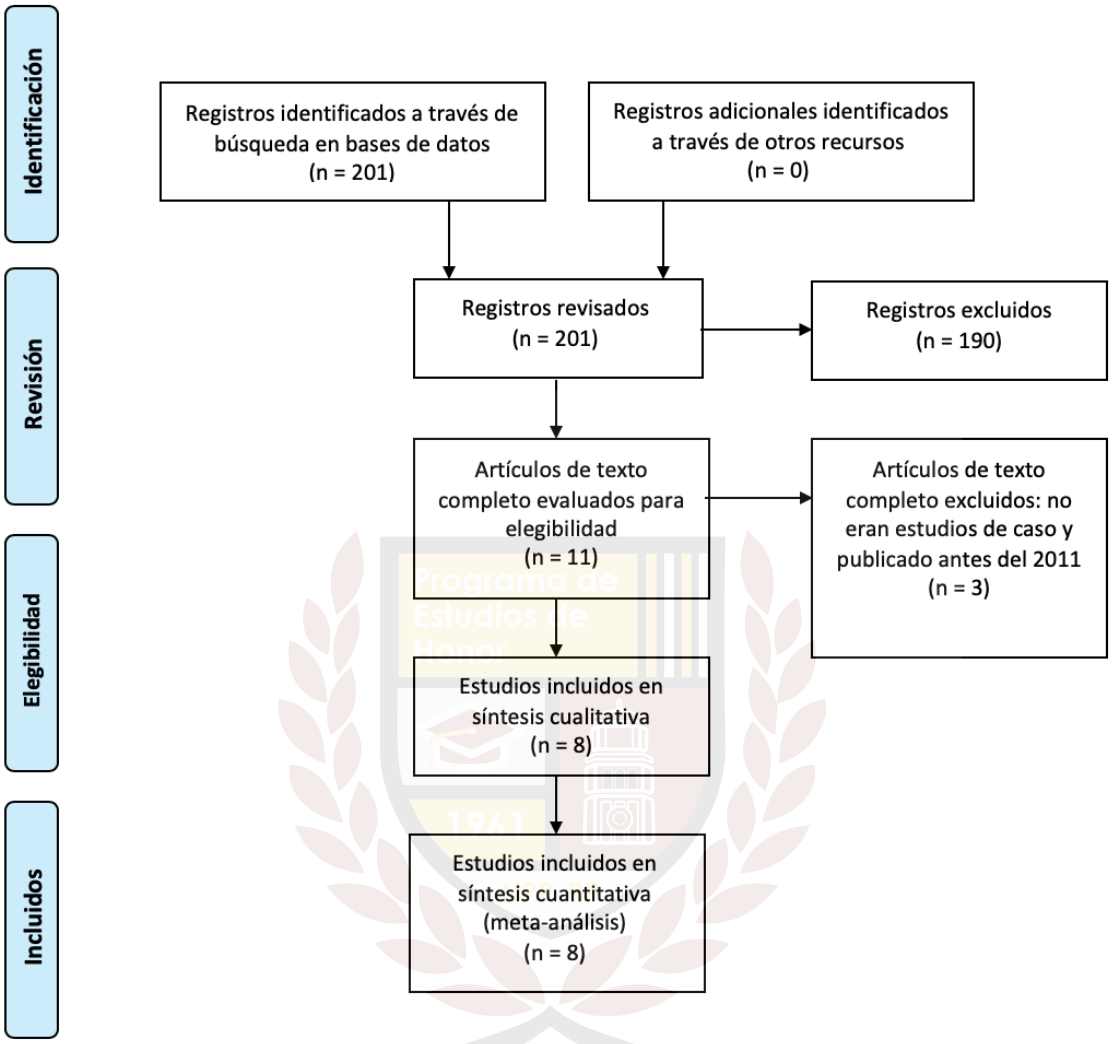

Figura 25: Diagrama de *PRISMA* para la inclusión de estudios en el meta-análisis del lupus sistémico eritematoso (SLE)

Equilibrio Hardy-Weinberg

Tabla 10: Valores p de equilibrio Hardy-Weinberg para los estudios que evalúan el lupus sistémico eritematoso (SLE)

Nombre del estudio	Año de publicación	Etnicidad	Enfermedad	HW-P.valu
Askoy et al	2011	Asiático	SLE	0.78
Bahrami et al	2019	Asiático	SLE	1
Eliopoulos et al	2011	Europeo	SLE, RA	0.57
Lopez-Cano et al	2017	Latino	SLE	0.85
Machado-Contreras et al	2015	Latino	SLE	0.84
Ostanek et al	2014	Europeo	SLE	0.6
Al-Awadhi et al	2018	Asiático	SLE	0.68
Ramirez et al	2012	Latino	SLE, RA, SSc	0.31

En el caso de los estudios utilizados en el meta-análisis, todas las distribuciones de sus genotipos siguieron los parámetros del equilibrio Hardy-Weinberg (Tabla 10).

Heterogeneidad

Tabla 11: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	54.7%	4.41	0.11
Dominante	0%	4.28	0.75
Homocigótico	50.0%	4.00	0.14
Heterocigótico	0%	3.08	0.88

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 54.7% y la estadística Q de Cochran fue 4.41 con un valor p de 0.11 (Tabla 11). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo recesivo utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

El valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 4.28 con un valor p de 0.75 (Tabla 11). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo dominante utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 50.0% y la estadística Q de Cochran fue 4.00 con un valor p de 0.14 (Tabla 11). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 3.08 con un valor p de 0.88 (Tabla 11). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

<u>Diagramas de bosque</u>

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

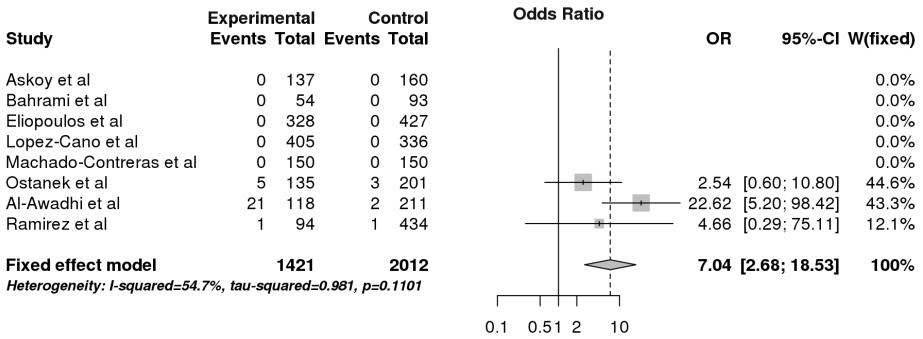

Figura 26: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso para el modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Para el modelo recesivo, la razón de oportunidad fue 7.04 con un intervalo de confianza al 95% de (2.68-18.53) (Figura 26). El valor p de la razón de oportunidad fue 7.66×10^{-5}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Al-Awadhi et al. (2018) encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso en una población asiática de Kuwait (Figura 26). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Ostanek et al. (2014) y Ramírez et al. incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso (Figura 26). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo recesivo, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

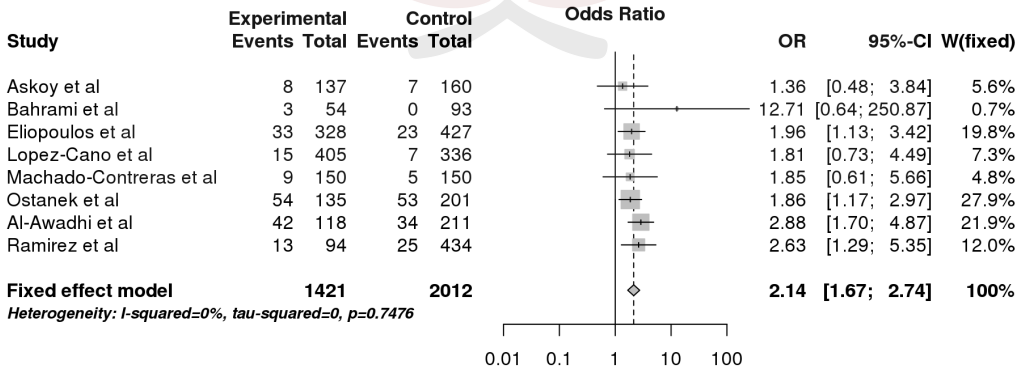

Figura 27: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso para el modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 2.14 con un intervalo de confianza al 95% de (1.67-2.74) (Figura 27). El valor p de la razón de oportunidad fue 1.30×10^{-9} y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Eliopoulos et al., Ostanek et al., Al-Awadhi et al. y Ramírez et al encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso en las poblaciones que estudiaron (Figura 27). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Askoy et al. (2011), Bahrami et al. (2019), López-Cano et al. y Machado-Contreras et al. (2015) incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la enfermedad (Figura 27). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

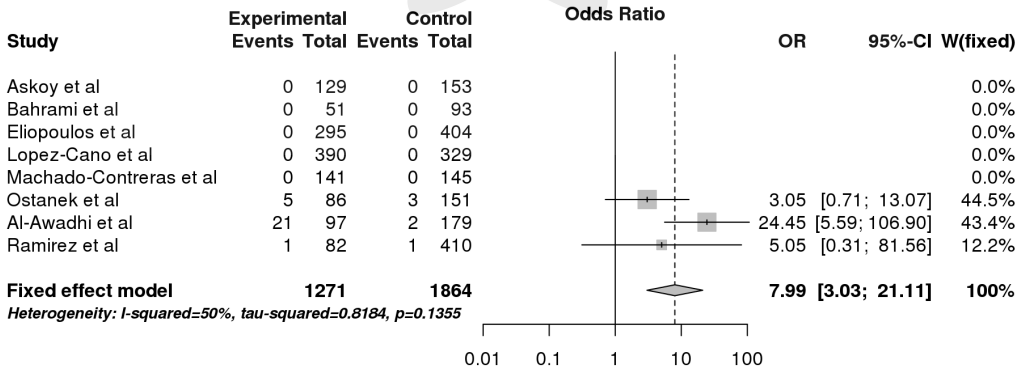

Figura 28: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso para el modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

Para el modelo de contraste homocigótico, la razón de oportunidad fue 7.99 con un intervalo de confianza al 95% de (3.03-21.11). El valor p de la razón de oportunidad fue 2.74×10^{-5}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, solo Al-Awadhi et al. (2018) encontró que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso en una población asiática de Kuwait (Figura 28). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Ostanek et al. (2014) y Ramírez et al. incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso (Figura 28). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

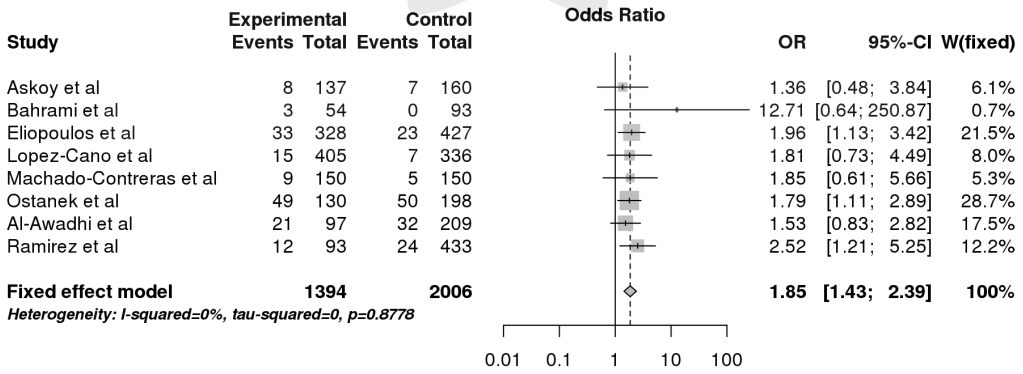

Figura 29: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para el modelo de contraste heterocigótico, la razón de oportunidad fue 1.85 con un intervalo de confianza al 95% de (1.43-2.39) (Figura 29). El valor p de la razón de oportunidad fue 2.40×10^{-5} y este resultado es significativo bajo $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Eliopoulos et al., Al-Awadhi et al. y Ramírez et al encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso en las poblaciones que estudiaron (Figura 29). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Askoy et al., Bahrami et al., López-Cano et al., Machado-Contreras et al. y Ostanek et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la enfermedad (Figura 29). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste heterocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso.

Diagramas de embudo

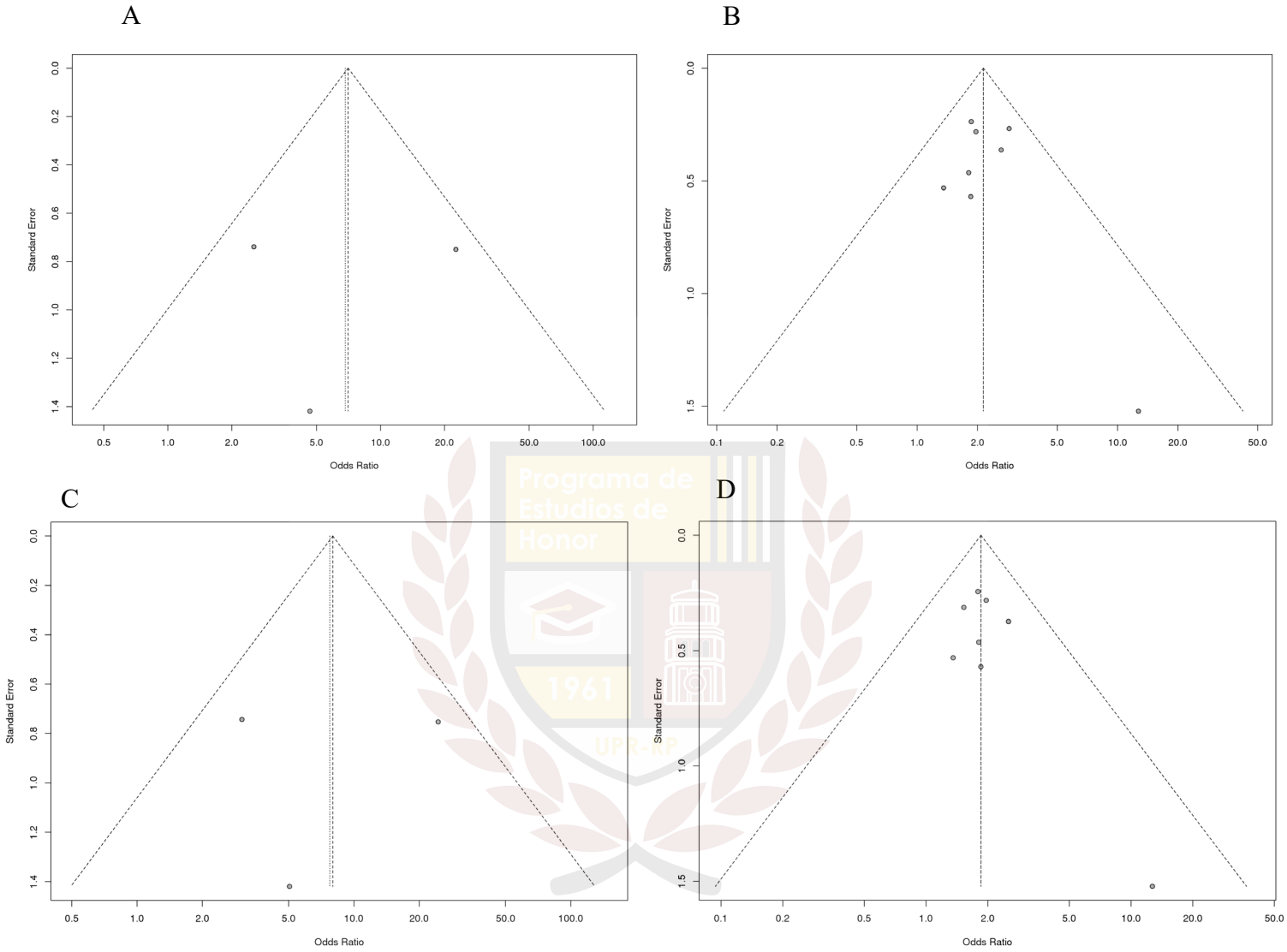

Figura 30: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de lupus sistémico eritematoso

El diagrama de embudo para los modelos recesivo, dominante, de contraste homocigótico y de contraste heterocigótico no exhiben una falta de simetría significativa (Figura 30). Además, los valores p para la prueba de Egger fueron p = 0.09 para el modelo recesivo, p = 0.64 para el modelo dominante, p = 0.07 para el modelo de contraste homocigótico y p = 0.24

para el modelo de contraste heterocigótico, lo cual no es significativo dentro del parámetro de $p < 0.05$. Al no ser un valor significativo, se concluye que no existe sesgo de publicación para los estudios utilizados en los cuatro modelos.

A nivel sistémico

Para obtener estos datos, se combinaron los estudios utilizados para el meta-análisis de la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso, ya que estas enfermedades afectan varios órganos. El análisis se realizó con un total de 23 estudios, de los cuales 2 proveyeron datos para ambos la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso. A pesar de que se utilizaron todos los conjuntos de datos, los resultados se mantuvieron al eliminar aquellos que no se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.

Heterogeneidad

Tabla 12: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	0%	9.07	0.70
Dominante	67.8%	71.33	**0.001**
Homocigótico	0%	9.59	0.65
Heterocigótico	65.8%	67.25	**0.001**

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 9.07 con un valor p de 0.70 (Tabla 12). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 67.8% y la estadística Q de Cochran fue 71.33 con un valor p de 0.001 (Tabla 12). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios tenían heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

El valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 9.59 con un valor p de 0.65 (Tabla 12). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 65.8% y la estadística Q de Cochran fue 67.25 con un valor p de 0.001 (Tabla 12). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios tenían heterogeneidad significativa.

<u>Diagramas de bosque</u>

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

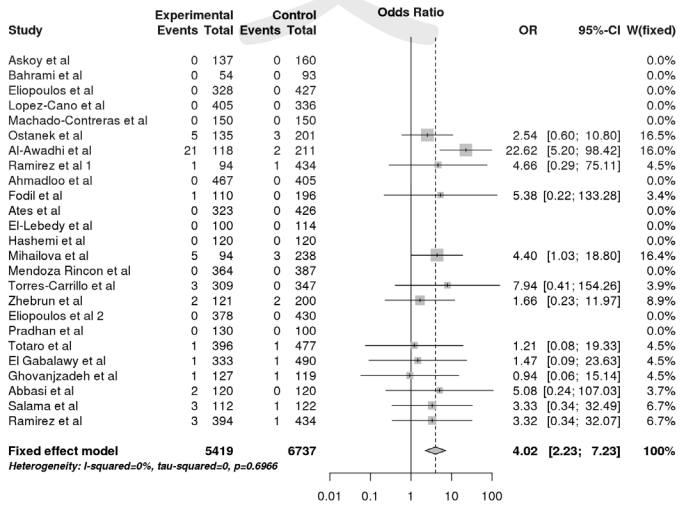

Figura 31: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel sistémico para el modelo recesivo (tt vs tc + cc)

La razón de oportunidad para el modelo recesivo fue 4.02 con un intervalo de confianza al 95% de (2.23-7.23) (Figura 31). El valor p de la razón de oportunidad fue 3.53×10^{-6} y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Al-Awadhi et al. y Mihailova et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso y a la artritis reumatoide respectivamente (Figura 31). Ambas enfermedades se manifiestan a nivel sistémico. Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Ostanek et al. para el lupus sistémico eritematoso, Ramírez et al. para ambos la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso, Fodil et al., Torres-Carrillo et al., Zhebrun et al., Totaro et al., El Gabalawy et al., Ghovanjzadeh et al., Abbasi et al. y Salama et al., para la artritis reumatoide, incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a las respectivas enfermedades (Figura 31). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo recesivo, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel sistémico.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

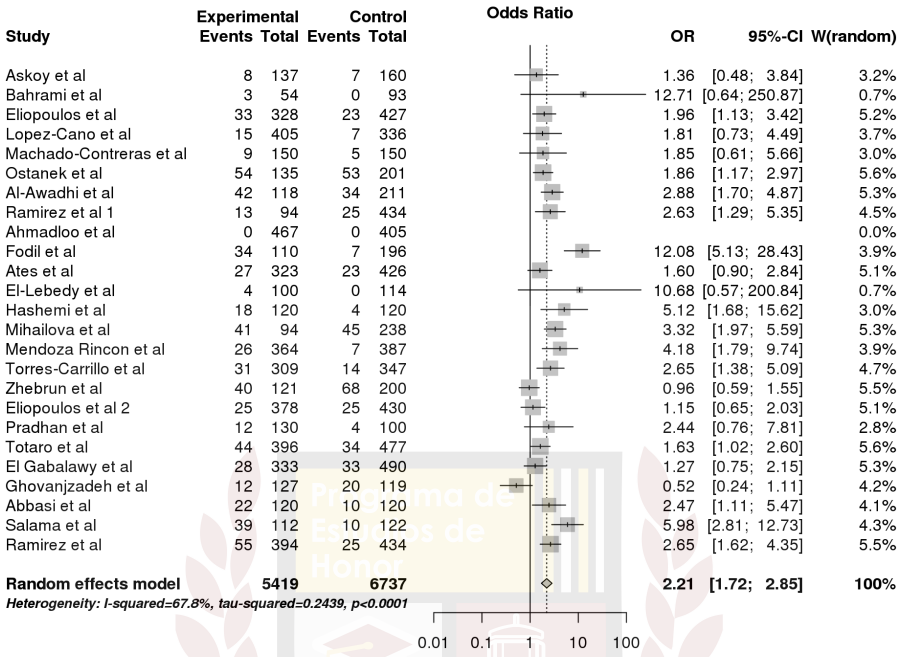

Figura 32: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel sistémico para el modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 2.21 con un intervalo de confianza al 95% de (1.72-2.85) (Figura 32). El valor p de la razón de oportunidad fue 9.00×10^{-10} y este resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Eliopoulos et al. para lupus sistémico eritematoso, Ostanek et al., Al-Awadhi et al., Ramírez et al., para ambos la artritis y el lupus, Fodil et al., Hashemi et al., Mihailova et al., Torres-Carrillo et al., Abbasi et al. y Salama et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso y a la artritis reumatoide en las poblaciones que estudiaron (Figura 32). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Askoy et al., Bahrami et al., López-Cano et al., Machado-Contreras et al.,

Ates et al., El-Lebedy et al., Zhebrun et al., Eliopoulos et al., para la artritis reumatoide, Pradhan et al., Totaro et al., El Gabalawy et al. y Ghovanjzadeh et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la enfermedad (Figura 32). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel sistémico.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

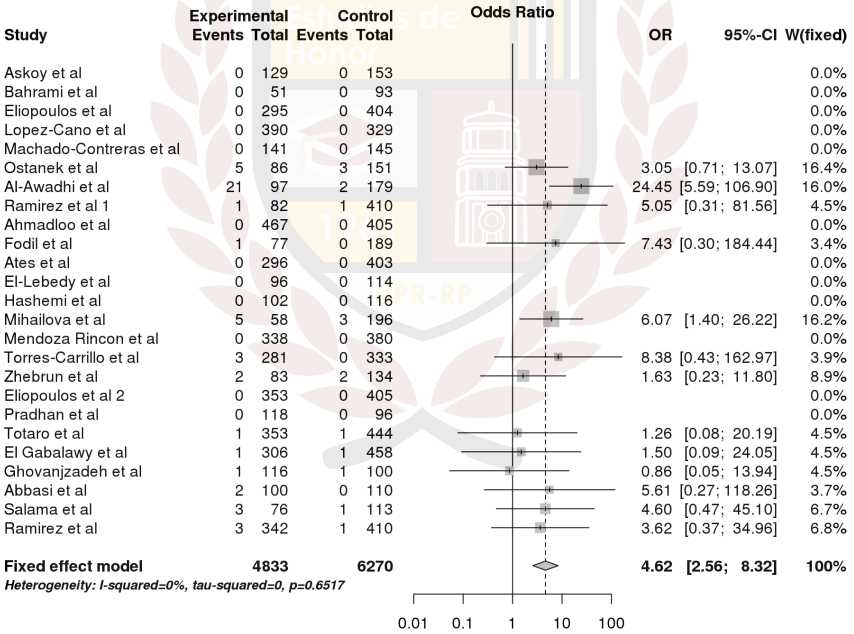

Figura 33: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel sistémico para el modelo de contraste homocigótico (tt vs cc)

La razón de oportunidad para el modelo de contraste homocigótico fue 4.62 con un intervalo de confianza al 95% de (2.56-8.32) (Figura 33). El valor p de la razón de oportunidad fue 3.71×10^{-7} y este resultado es significativo, bajo $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Al-Awadhi et al. y Mihailova et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso y a la artritis reumatoide respectivamente (Figura 33). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Ostanek et al. para el lupus sistémico eritematoso, Ramírez et al. para ambos la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso, Fodil et al., Torres-Carrillo et al., Zhebrun et al., Totaro et al., El Gabalawy et al., Ghovanjzadeh et al., Abbasi et al. y Salama et al., para la artritis reumatoide, incluyen el valor de efecto nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a las respectivas enfermedades (Figura 33). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel sistémico.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

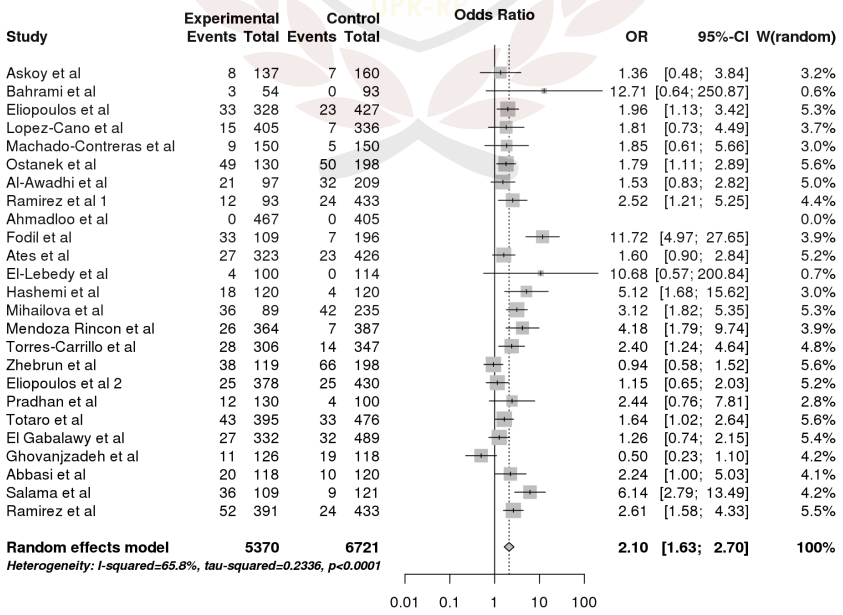

Figura 34: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel sistémico para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para el modelo heterocigótico, la razón de oportunidad fue 2.10 con un intervalo de confianza al 95% de (1.63-2.70) (Figura 34). El valor p de la razón de oportunidad fue 8.10×10^{-9} y este resultado es significativo bajo $p < 0.05$ para determinar significancia.

Eliopoulos et al. para lupus sistémico eritematoso, Ostanek et al., Ramírez et al., para ambos la artritis y el lupus, Fodil et al., Hashemi et al., Mihailova et al., Mendoza-Rincón et al., Torres-Carrillo et al., Totaro et al. y Salama et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad al lupus sistémico eritematoso y a la artritis reumatoide en las poblaciones que estudiaron (Figura 34). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Askoy et al., Bahrami et al., López-Cano et al., Machado-Contreras et al., Al-Awadhi et al., Ates et al., El-Lebedy et al., Zhebrun et al., Eliopoulos et al., para la artritis reumatoide, Pradhan et al., El Gabalawy et al., Abbasi et al. y Ghovanjzadeh et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la enfermedad (Figura 34). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo heterocigótico, el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel sistémico.

Diagramas de embudo

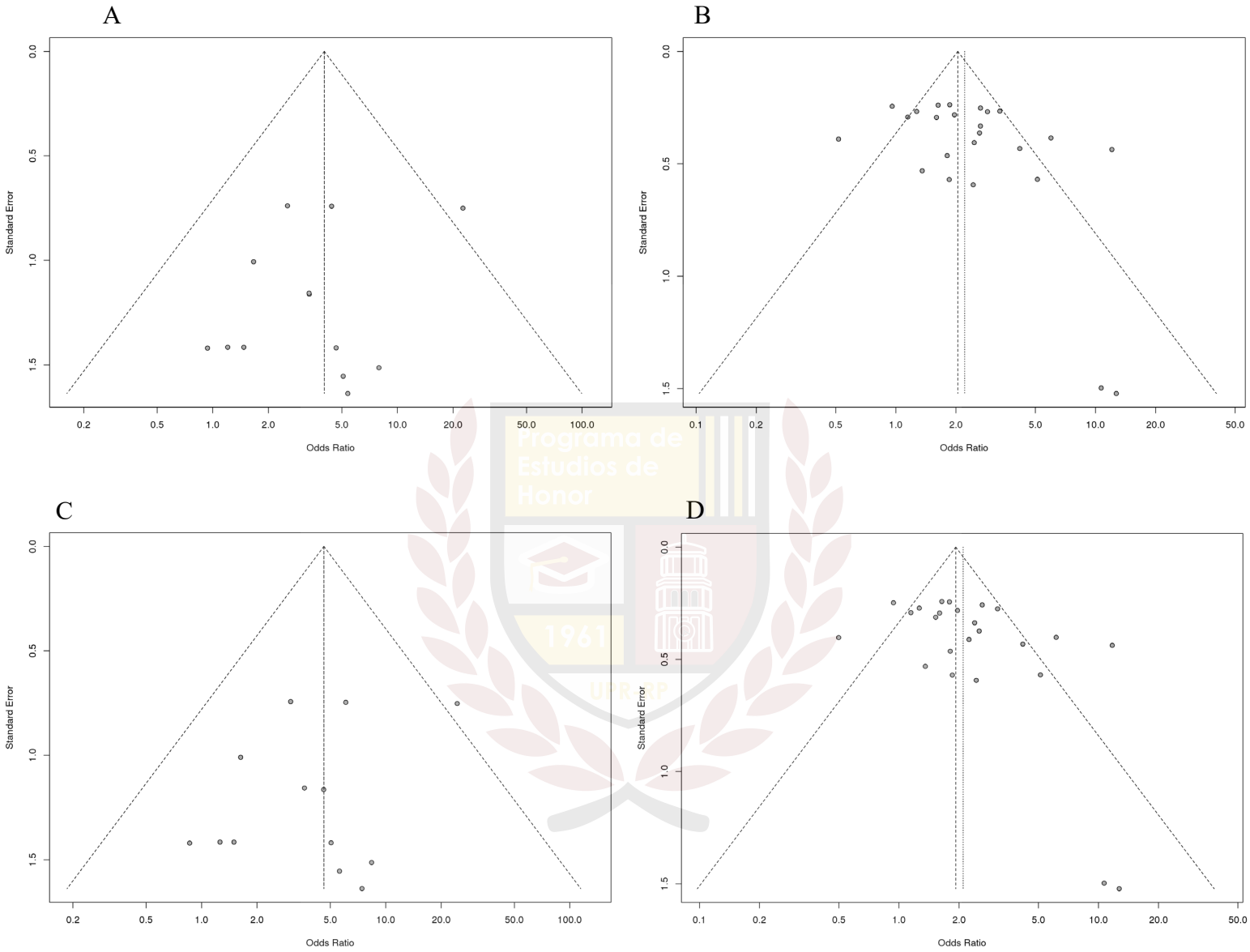

Figura 35: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de enfermedades a nivel sistémico

En los diagramas de embudo de los cuatro modelos, no se observó asimetría significativa. Los valores p de la prueba de Egger fueron p = 0.17 para el dominante y p = 0.12 para el modelo heterocigótico (Figura 35). Usando el método de regresión lineal requerido para la prueba de Egger, no se pudo calcular los valores p para los modelos recesivo y de contraste homocigótico.

A nivel de órgano

Para realizar este meta-análisis, se combinaron los estudios que evaluaron el efecto del polimorfismo 1858C/T en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. En total, se utilizaron 18 estudios, dos de los cuales se repitieron por haber estudiado el efecto del polimorfismo en la susceptibilidad a ambas la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves. A pesar de que se utilizaron todos los conjuntos de datos, los resultados se mantuvieron al eliminar aquellos que no se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.

Heterogeneidad

Tabla 13: Resultados de pruebas de heterogeneidad: I^2, estadística Q de Cochran y su valor p

Modelo	I^2	Estadística Q	valor p
Recesivo	0%	6.85	0.87
Dominante	64.9%	54.17	**0.0001**
Homocigótico	0%	6.57	0.88
Heterocigótico	69.8%	59.60	**0.0001**

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

El valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 6.85 con un valor p de 0.87 (Tabla 13). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis del modelo recesivo utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para este modelo, el valor de I^2 fue de 64.9% y la estadística Q de Cochran fue 54.17 con un valor p de 0.0001 (Tabla 13). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis del

modelo dominante utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

El valor de I^2 fue de 0% y la estadística Q de Cochran fue 6.57 con un valor p de 0.88 (Tabla 13). Al tener un valor p mayor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos fijos, ya que los estudios no presentaron heterogeneidad significativa.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Al realizar las pruebas de heterogeneidad, el valor de I^2 fue de 69.8% y la estadística Q de Cochran fue 59.60 con un valor p de 0.0001 (Tabla 13). Al tener un valor p menor de 0.10, se realizó el análisis utilizando el modelo de efectos al azar, ya que los estudios presentaron heterogeneidad significativa.

<u>Diagramas de bosque</u>

Modelo recesivo (tt vs. tc + cc)

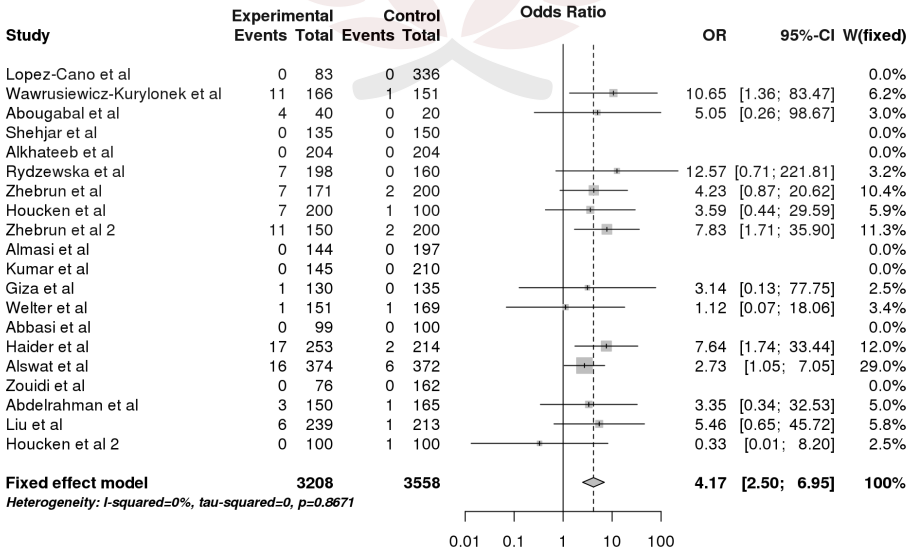

Figura 36: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel de órgano para el modelo recesivo (tt vs tc + cc)

Para el modelo recesivo, la razón de oportunidad fue 4.17 con un intervalo de confianza al 95% de (2.50-6.95) (Figura 36). El valor p de la razón de oportunidad fue 4.31×10^{-8}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Para este modelo, Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Zhebrun et al., en el caso de la diabetes tipo 1, Alswat et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 36). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Abougabal et al., Rydzewska et al., Zhebrun et al., para la enfermedad de Graves, Houcken et al., en el caso de ambos la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves, Giza et al., Welter et al. (2018), Abdelrahman et al. y Liu et al. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 36). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo recesivo, el polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes que afectan a nivel de un órgano específico.

Modelo dominante (tt + tc vs. cc)

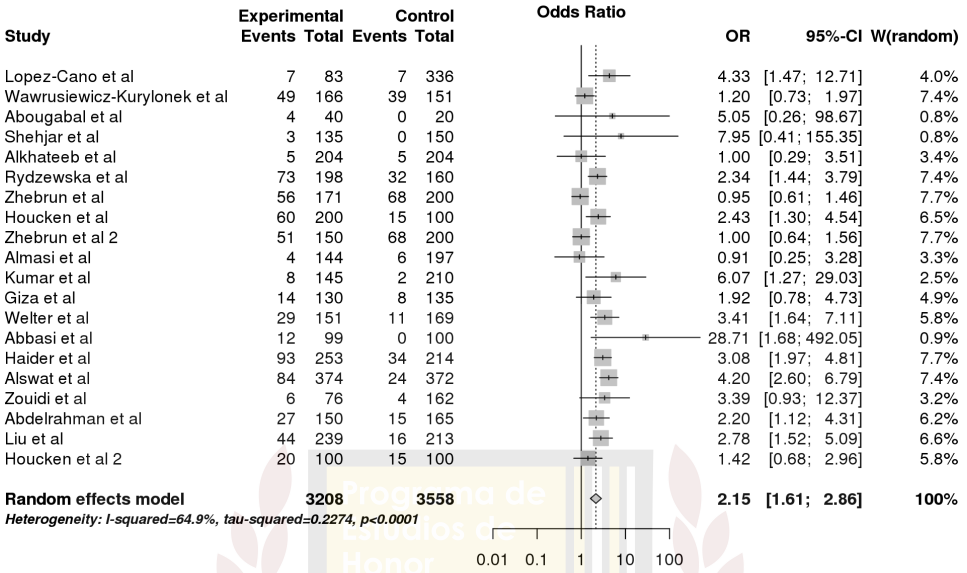

Figura 37: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel de órgano para el modelo dominante (tt + tc vs. cc)

Para el modelo dominante, la razón de oportunidad fue 2.15 con un intervalo de confianza al 95% de (1.61-2.86) (Figura 37). El valor p de la razón de oportunidad fue 1.73×10^{-7}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Según el diagrama de bosque, López-Cano et al., Rydzewska et al., Houcken et al., en el caso de la enfermedad de Graves, Kumar et al., Welter et al., Abbasi et al., Alswat et al. Abdelrahman et al., Liu et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 37). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Abougabal et al., Shehjar et al., Alkhateeb et al., Zhebrun et al., para ambos la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves, Almasi et al., Giza et al., Zouidi et al. y Houcken et al., en el caso de

la diabetes tipo 1 incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 37). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo dominante, el polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel de órgano.

Modelo de contraste homocigótico (tt vs. cc)

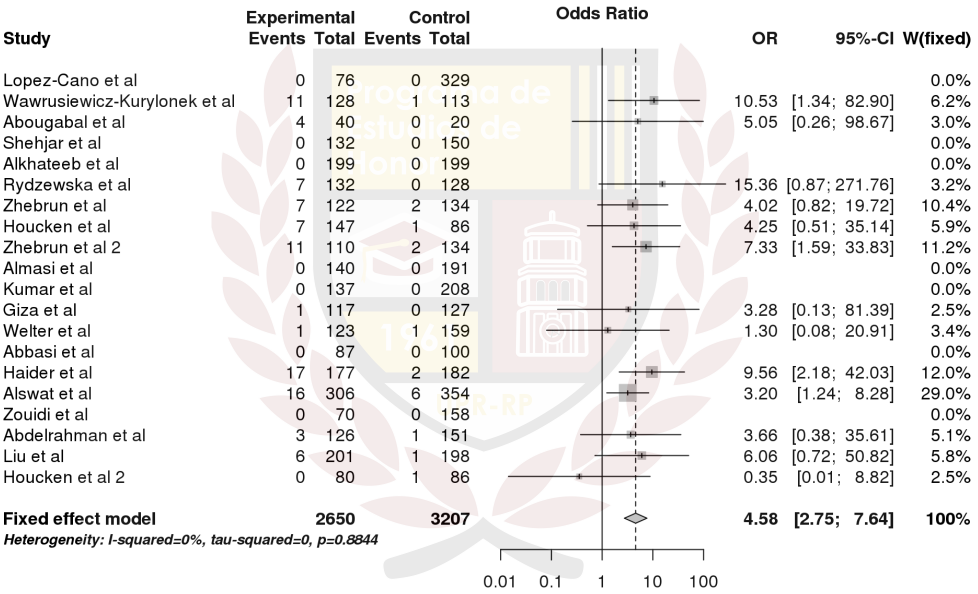

Figura 38: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel de órgano para el modelo homocigótico (tt vs. cc)

Para el modelo de contraste homocigótico, la razón de oportunidad fue 4.58 con un intervalo de confianza al 95% de (2.75-7.64) (Figura 38). El valor p de la razón de oportunidad fue 5.70×10^{-9}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Según el diagrama de bosque, Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Zhebrun et al., en el caso de la diabetes tipo 1, Alswat et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 38). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Abougabal et al., Rydzewska et al., Zhebrun et al., para la enfermedad de Graves, Houcken et al., en el caso de ambos la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves, Giza et al., Welter et al., Abdelrahman et al., Liu et al. y. incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 (Figura 38). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste homocigótico, el polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes que afectan a nivel de un órgano específico.

Modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

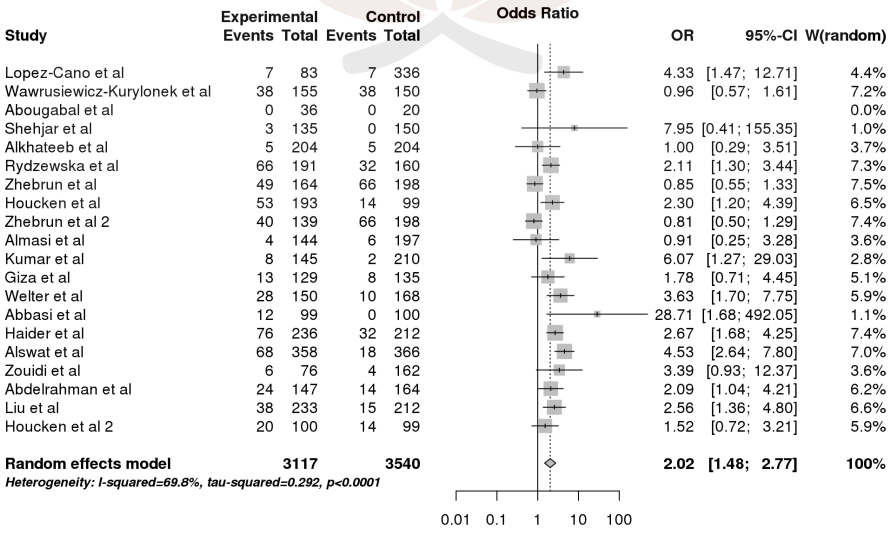

Figura 39: Diagrama de bosque con las razones de oportunidad e intervalo de confianza al 95% para la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes a nivel de órgano para el modelo de contraste heterocigótico (tc vs. cc)

Para el modelo de contraste heterocigótico, la razón de oportunidad fue 2.02 con un intervalo de confianza al 95% de (1.48-2.77) (Figura 39). El valor p de la razón de oportunidad fue 1.20×10^{-5}, lo cual denota que el resultado es significativo, ya que se utilizó el estándar de $p < 0.05$ para determinar significancia.

Según el diagrama, López-Cano et al., Rydzewska et al., Houcken et al., en el caso de la enfermedad de Graves, Kumar et al., Welter et al., Abbasi et al., Alswat et al. Abdelrahman et al., Liu et al. y Haider et al. encontraron que el alelo t del polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en las poblaciones que estudiaron (Figura 39). Por el contrario, los intervalos de confianza al 95% de Wawrusiewicz-Kurylonek et al., Shehjar et al., Alkhateeb et al., Zhebrun et al., para ambos la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves, Almasi et al., Giza et al., Zouidi et al. y Houcken et al., en el caso de la diabetes tipo 1, incluyen el valor nulo 1, por lo cual no se puede determinar si el alelo t tiene efecto en la susceptibilidad a los desórdenes a nivel de órgano (Figura 39). Para el efecto de los estudios agrupados, el intervalo de confianza al 95% para los estudios agrupados no contiene el valor 1, por lo cual se puede determinar que en el modelo de contraste heterocigótico, el polimorfismo 1858C/T aumenta la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes a nivel de órgano.

Diagramas de embudo

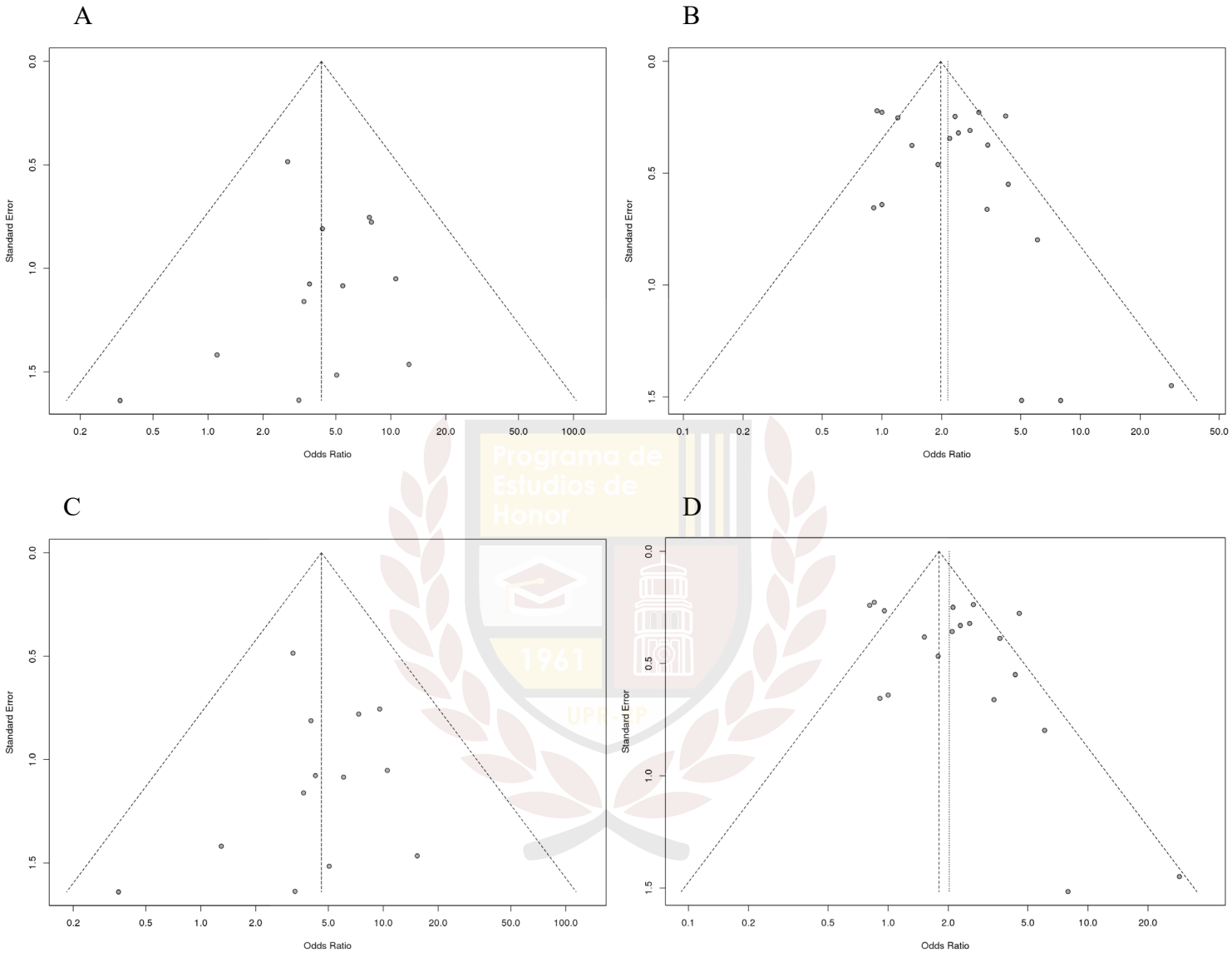

Figura 40: A) Modelo recesivo B) Modelo dominante C) Modelo de contraste homocigótico y D) Modelo de contraste heterocigótico. Diagrama de embudo de Begg con intervalos de confianza al 95% para evaluar sesgo de publicación en los estudios de enfermedades a nivel de órgano

Los diagramas de embudo para los cuatro modelos no presentan asimetría significativa (Figura 40). Además, el valor p para la prueba de Egger fue p = 0.14 para el recesivo, p = 0.17 para el dominante, p = 0.10 para el de contraste homocigótico y p = 0.18 para el de contraste

heterocigótico. Estos valores no son significativos dentro del parámetro de $p < 0.05$ y se puede concluir que no existe sesgo de publicación significativo en ninguno de los modelos.

Análisis por Etnicidad

Se realizó un análisis similar utilizando como covariable la etnicidad para determinar si existe alguna diferencia en la asociación del polimorfismo con la susceptibilidad a la enfermedad entre diferentes etnicidades. En el caso de la diabetes tipo 1, se utilizaron las poblaciones europeas y asiáticas. Se excluyó la muestra de la población latina por solo haber una muestra. Se encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T y la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en la población asiática en todos los modelos (Tabla 14). Sin embargo, para la población europea, solo se encontró asociación al utilizar el modelo recesivo y el modelo de contraste homocigótico (Tabla 14).

En el caso de los desórdenes autoinmunes de la tiroides, no se encontró asociación en poblaciones asiáticas ni europeas para ninguno de los modelos al subdividir los estudios por etnicidad (Tabla 14). Para las poblaciones europeas, asiáticas y latinas donde se estudió la susceptibilidad a artritis reumatoide, solo se encontró asociación en algunos modelos (Tabla 14). Para la población europea, solo se obtuvo una asociación significativa en el modelo de contraste homocigótico. Para las poblaciones asiáticas y latinas, solo se encontró asociación en los modelos dominante y de contraste heterocigótico. En el caso del lupus sistémico eritematoso, solo se encontró asociación significativa en todos los modelos utilizados en la población latina (Tabla 14). En la población asiática, solo se obtuvo valores significativos en el modelo dominante. En este análisis, se excluyó la población europea por solo tener dos estudios, una muestra muy baja para realizar el meta-análisis. Debido al tamaño de la muestra para los cuatro

grupos y sus modelos respectivos, este análisis pudiera no ser representativo y requiere una expansión del número de estudios utilizados.

Tabla 14: Análisis por etnicidad

		Recesivo (tt vs. tc + cc)		Dominante (tt + tc vs. cc)		Homocigótico (tt vs. cc)		Heterocigótico (tc vs. cc)	
		OR(95% IC)	valor p	OR (95% IC)	valor p	OR (95% IC)	valor p	OR (95% IC)	valor p
Diabetes tipo 1	Europeo	4.16 (1.18-14.74)	0.03	1.19 (0.84-1.70)	0.32	4.04 (1.14-14.35)	0.03	1.07 (0.74-1.54)	0.73
	Asiático	3.81 (1.87-7.76)	0.00022	3.12 (2.43-4.00)	$< 1.00 \times 10^{-10}$	4.48 (2.20-9.13)	3.57×10^{-5}	2.93 (2.25-3.81)	$< 1.00 \times 10^{-10}$
Desórdenes autoinmunes de la tiroides	Europeo	5.82 (2.12-15.98)	0.00063	1.56 (0.97-2.50)	0.07	6.06 (2.20-16.69)	0.00049	1.38 (0.83-2.30)	0.21
	Asiático	NA	NA	1.63 (0.55-4.77)	0.38	NA	NA	1.37 (0.43-4.35)	0.59

Artritis reumatoide	Europeo	2.71 (0.92-7.96)	0.07	1.56 (0.92-2.66)	0.10	3.22 (1.09-9.52)	0.034	1.53 (0.92-2.54)	0.10
	Asiático	2.53 (0.55-11.63)	0.23	2.24 (1.08-4.65)	0.03	2.92 (0.63-13.46)	0.17	2.20 (1.06-4.57)	0.04
	Latino	4.58 (0.76-27.75)	0.10	2.87 (2.01-4.11)	6.6×10^{-9}	4.93 (0.81-29.90)	0.08	2.77 (1.93-3.99)	3.46×10^{-8}
Lupus sistémico eritematoso	Asiático	NA	NA	2.57 (1.62-4.08)	6.71×10^{-5}	NA	NA	1.58 (0.94-2.66)	0.08
	Latino	NA	NA	2.19 (1.32-3.61)	0.0022	NA	NA	2.13 (1.28-3.55)	0.0035

Capítulo V

Discusión

En la literatura, se ha documentado un posible vínculo entre el gen PTPN22 y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes. Uno de los polimorfismos que se ha identificado como posible causa del aumento de la susceptibilidad a estas enfermedades es el 1858C/T, el cual implica un cambio de una citosina a una tirosina en el ADN y un cambio de arginina a triptófano en la proteína (Burn et al., 2011). Sin embargo, los estudios de caso publicados sobre el rol del polimorfismo 1858C/T en las enfermedades autoinmunes poseen alta variabilidad según las poblaciones que estudiaron. Un meta-análisis previo, Luo et al. (2012), en el cual se basa el presente estudio, encontró una asociación entre el polimorfismo 1858C/T y la susceptibilidad a desórdenes autoinmunes de la tiroides. El presente estudio buscó corroborar las conclusiones de Luo et al. utilizando estudios posteriores y expandir el análisis a otras enfermedades autoinmunes. A pesar de que la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes pudiera estar mediada por otros factores no genéticos, tal como el ambiente, este estudio estableció una relación entre el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y la susceptibilidad a cinco enfermedades autoinmunes: la diabetes tipo 1, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso. Además, este estudio comparó la asociación del polimorfismo con la susceptibilidad a las enfermedades agrupadas en dos subgrupos: desórdenes autoinmunes a nivel de órgano (diabetes tipo 1, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto) y a nivel sistémico (artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso).

A través de un meta-análisis, se evaluó la asociación entre la presencia del polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y la susceptibilidad de cada una de las enfermedades antes

mencionadas. En el caso de la diabetes tipo 1, se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo y la enfermedad en todos los modelos estudiados, lo cual implica que el alelo t confiere susceptibilidad a la enfermedad al compararse los genotipos homocigóticos y los heterocigóticos. Al realizar los análisis del sesgo de publicación, no se encontró sesgo de publicación significativo para ninguno de los modelos. En el caso de la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, agrupadas bajo desórdenes autoinmunes de la tiroides, se encontró una asociación significativa en todos los modelos excepto el modelo de contraste heterocigótico. Este hallazgo difiere de las conclusiones de Luo et al., ya que ese estudio reportó una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes de la tiroides en todos los modelos utilizados considerando todos los conjuntos de datos. Al eliminar el estudio que no se encontró en equilibrio Hardy-Weinberg, se encontró asociación entre el polimorfismo y los desórdenes de la tiroides para el modelo de contraste heterocigótico. Esta discrepancia se pudo haber debido al efecto de presiones externas a las cuales estaba sometida la población estudiada en Zhebrun et al, la cual afectó los resultados del meta-análisis. Para el resto de los modelos, la asociación se sostuvo al eliminar los estudios que no se encontraron en equilibrio. Al igual que en el caso de la diabetes tipo 1, para los desórdenes autoinmunes de la tiroides no se identificó sesgo de publicación significativo en ninguno de los modelos utilizados. Los datos de ambos grupos se combinaron bajo enfermedades autoinmunes a nivel de órgano, ya que la diabetes tipo 1 afecta el páncreas y ambas la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto afectan la glándula tiroidea. Al realizar el análisis de las enfermedades a nivel de órgano, se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo y la susceptibilidad a las enfermedades en todos los modelos. De manera similar a las enfermedades individuales, no se obtuvo sesgo de publicación significativo.

En el caso de la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso, se obtuvo una asociación significativa entre el polimorfismo y el aumento de la susceptibilidad a ambas enfermedades. Los modelos dominante y de contraste heterocigótico presentaron la mayor heterogeneidad de todos las enfermedades y modelos evaluados, lo cual se pudo haber debido al alto número de estudios utilizados comparado con otras enfermedades. Esta heterogeneidad fue tomada en consideración en el análisis por medio del uso del modelo de efectos al azar. En el caso de los estudios utilizados para la artritis reumatoide, se encontró sesgo de publicación para los modelos recesivo y de contraste homocigótico. Los datos de ambas enfermedades se combinaron bajo enfermedades a nivel sistémico, ya que ambas afectan varios órganos. Tal como en el caso de las enfermedades a nivel de órgano, se obtuvo una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo y las enfermedades autoinmunes a nivel sistémico. Al comparar los datos para los cuatro modelos para los desórdenes a nivel de órgano y a nivel sistémico, los datos resultaron similares. En el modelo recesivo, la razón de oportunidad a nivel de órgano fue de 4.17, mientras que a nivel sistémico fue 4.02. Esta tendencia se observa en los demás modelos, donde la razón de oportunidad es 2.15 a nivel de órgano y 2.21 a nivel sistémico para el dominante; 4.58 a nivel de órgano y 4.62 a nivel sistémico para el de contraste homocigótico; y 2.02 a nivel de órgano y 2.10 a nivel sistémico para el modelo de contraste heterocigótico.

Además de medir la asociación del polimorfismo con la susceptibilidad de las enfermedades a nivel de órgano y a nivel sistémico, se realizó un análisis de la razón de oportunidad por etnicidad. Se encontró un aumento significativo de la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 en los asiáticos en todos los modelos. Además, se observó una asociación entre el polimorfismo y aumento en la susceptibilidad del lupus sistémico eritematoso en los latinos para

los modelos dominante y de contraste heterocigótico. Estos estudios de etnicidad están limitados por la muestra pequeña utilizada en el análisis y pudiera variar al añadir más estudios.

Limitaciones

El estudio realizado posee varias limitaciones, al igual que el estudio de Luo et al. Primero, la cantidad de estudios utilizados para el meta-análisis de cada enfermedad se vio severamente restringida por el parámetro de inclusión de artículos publicados luego del 2011. Segundo, no toma en consideración las diferencias que pudieran ser provocadas por el sexo. Tercero, el presente estudio solo evalúa el polimorfismo 1858C/T del gen PTPN22 y su asociación al aumento en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. Este gen posee otros polimorfismos los cuales no fueron evaluados en el presente estudio, pero se pudieran considerar para estudios futuros. Por último, este estudio solo evalúa la asociación entre el polimorfismo y la susceptibilidad a cinco enfermedades autoinmunes: la diabetes tipo 1, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso.

Recomendaciones

La asociación del polimorfismo 1858C/T al aumento de la susceptibilidad a otros desórdenes autoinmunes, ambos a nivel de órgano o a nivel sistémico, u otras enfermedades no relacionadas al sistema inmune, se pudieran considerar en estudios futuros. Además, se pudiera repetir el mismo estudio, considerando las mismas cinco enfermedades autoinmunes, utilizando una muestra más amplia.

Agradecimientos

Le agradezco a mi mentora, mi directora de estudio y mis lectores por toda la ayuda que me proveyeron en el transcurso de este estudio. Además, agradezco al Programa de Honor por darme la oportunidad de realizar esta investigación.

Capítulo VI

Referencias

Aarnisalo, J., Treszl, A., Svec, P., Marttila, J., Öling, V., Simell, O., … Hermann, R. (2008). Reduced CD4+T cell activation in children with type 1 diabetes carrying the PTPN22/Lyp 620Trp variant. *Journal of Autoimmunity*, *31*(1), 13–21. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2008.01.001

Abbas, A. K., Lohr, J., Knoechel, B., & Nagabhushanam, V. (2004). T cell tolerance and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, *3*(7-8 SPEC.ISS.), 471–475. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.07.004

Abbasi, F., Soltani, S., Saghazadeh, A., Soltaninejad, E., Rezaei, A., Bidoki, A. Z., … Amirzargar, A. A. (2017). PTPN22 Single-Nucleotide Polymorphisms in Iranian Patients with Type 1 Diabetes Mellitus PTPN22 Single-Nucleotide Polymorphisms in Iranian Patients. *Immunological Investigations*, *00*(00), 1–10. https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1288239

Abbasi, Z., Kazemi Nezhad, S. R., Pourmahdi-Broojeni, M., & Rajaei, E. (2016). Association of PTPN22 rs2476601 polymorphism with rheumatoid arthritis and celiac disease in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Iranian Biomedical Journal*, *21*(1), 61–66. https://doi.org/10.6091/.21.1.61

Abdelrahman, H. M., Sherief, L. M., Abd Elrahman, D. M., Alghobashy, A., Elsaadani, H. F., & Mohamed, R. H. (2016). The association of PTPN22 (rs2476601) and IL2RA (rs11594656)

polymorphisms with T1D in Egyptian children. *Human Immunology*, *77*(8), 682–686. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.06.006

Abougabal, M. (2013). Association between PTPN22 C1858T gene polymorphism and Graves' disease in Egyptians, correlation with Tc-99m pertechnetate thyroid uptake. *The Egyptian Journal Nuclear Medicine*, *7*(7), 39–47. https://doi.org/10.21608/egyjnm.2013.5466

Ahmadloo, S., Taghizadeh, M., Akhiani, M., Salimzadeh, A., & Keramatipour, M. (2015). Single nucleotide polymorphism rs 2476601 of PTPN22 gene and susceptibility to rheumatoid arthritis in Iranian population. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, *14*(4), 437–442.

Aksoy, R., Duman, T., Keskin, O., & Düzgün, N. (2011). No association of PTPN22 R620 W gene polymorphism with rheumatic heart disease and systemic lupus erythematosus. *Molecular Biology Reports*, *38*(8), 5393–5396. https://doi.org/10.1007/s11033-011-0692-7

Al-Awadhi, A. M., Haider, M. Z., Sukumaran, J., & Balakrishnan, S. (2018). High prevalence of protein tyrosine phosphatase non-receptor N22 gene functional variant R620W in systemic lupus erythematosus patients from Kuwait: Implications for disease susceptibility. *BMC Rheumatology*, *2*(1), 4–9. https://doi.org/10.1186/s41927-018-0015-x

Alkhateeb, A., Marzouka, N. A. D., & Tashtoush, R. (2012). Variants in PTPN22 and SMOC2 genes and the risk of thyroid disease in the Jordanian Arab population. *Endocrine*, *44*(3), 702–709. https://doi.org/10.1007/s12020-013-9908-z

Almasi, S., Aliparasti, M. R., Yazdchi-Marandi, L., Aliasgarzadeh, A., Sioofy-Khojine, A., Mesri, A., & Zamani, F. (2014). Analysis of PTPN22 C1858T gene polymorphism in cases with type 1 diabetes of Azerbaijan, Northwest Iran. *Cellular Immunology*, *292*(1), 14–18. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.08.007

Alswat, K. A., Nasr, A., Al Dubayee, M. S., Talaat, I. M., Alsulaimani, A. A., Mohamed, I. A. A., & Allam, G. (2018). The potential role of PTPN-22 C1858T gene polymorphism in the pathogenesis of type 1 diabetes in Saudi population. *Immunological Investigations*, *47*(5), 521–533. https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1458109

Ates, A., Karaaslan, Y., Karatayli, E., Ertuğrul, E., Aksaray, S., Türkyilmaz, A., & Özet, G. (2011). Association of the PTPN22 gene polymorphism with autoantibody positivity in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens*, *78*(1), 56–59. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2011.01675.x

Bahrami, T., Valilou, S. F., Sadr, M., Soltani, S., Salmaninejad, A., Soltaninejad, E., … Rezaei, N. (2020). PTPN22 gene polymorphisms in pediatric systemic lupus erythematosus. *Fetal and Pediatric Pathology*, *39*(1), 13–20. https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1630873

Basu, A. (2017). How to conduct meta-analysis: a basic tutorial. *PeerJ Preprints*, 1–15. https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.2978

Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, *50*(4), 1088. https://doi.org/10.2307/2533446

Burn, G. L., Svensson, L., Sanchez-Blanco, C., Saini, M., & Cope, A. P. (2011). Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Letters*, *585*(23), 3689–3698. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.032

Cambier, J. C., Gauld, S. B., Merrell, K. T., & Vilen, B. J. (2007). B-cell anergy: From transgenic models to naturally occurring anergic B cells? *Nature Reviews Immunology*, *7*(8), 633–643. https://doi.org/10.1038/nri2133

Castro-Sánchez, P., & Roda-Navarro, P. (2017). Physiology and pathology of autoimmune diseases: role of CD4+ T cells in rheumatoid arthritis. *Physiology and Pathology of Immunology*. https://doi.org/10.5772/intechopen.70239

Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(2 SUPPL. 2), S3–S23. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980

El-Gabalawy, H. S., Robinson, D. B., Daha, N. A., Oen, K. G., Smolik, I., Elias, B., … Siminovitch, K. A. (2011). Non-HLA genes modulate the risk of rheumatoid arthritis associated with HLA-DRB1 in a susceptible North American native population. *Genes and Immunity*, *12*(7), 568–574. https://doi.org/10.1038/gene.2011.30

El-Lebedy, D., Raslan, H., Ibrahim, A., Ashmawy, I., El-Aziz, S. A., & Mohammed, A. M. (2017). Association of STAT4 rs7574865 and PTPN22 rs2476601 polymorphisms with rheumatoid arthritis and non-systemically reacting antibodies in Egyptian patients. *Clinical Rheumatology*, *36*(9), 1981–1987. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3632-7

Eliopoulos, E., Zervou, M. I., Andreou, A., Dimopoulou, K., Cosmidis, N., Voloudakis, G., … Goulielmos, G. N. (2011). Association of the PTPN22 R620W polymorphism with increased risk for SLE in the genetically homogeneous population of Crete. *Lupus*, *20*(5), 501–506. https://doi.org/10.1177/0961203310392423

Fayard, E., Moncayo, G., Hemmings, B. A., & Holländer, G. A. (2010). Phosphatidylinositol 3-kinase signaling in thymocytes: The need for stringent control. *Science Signaling*, *3*(135), 1–13. https://doi.org/10.1126/scisignal.3135re5

Fodil, M., Benzaoui, A., Zemani-Fodil, F., Aberkane, M., Boughrara, W., Saidi-Mehtar, N., Petit-Teixeira, E., & Boudjema, A. (2015). Association of PTPN22 (rs2476601) and STAT4 (rs7574865) polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in the Western Algerian population. *Acta reumatologica portuguesa*, *40*(1), 56–62.

Fousteri, G., Liossis, S. N. C., & Battaglia, M. (2013). Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. *Clinical Immunology*, *149*(3 PB), 556–565. https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.006

Ghovanjzadeh, S., Bazzazi, H., & Yazdani, Y. (2018). Lack of Association between PTPN22 (+ 1858 C > T) rs2476601 polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in Northeast of Iran. *Jorjani Biomedicine Journal*. *6*(3), 40–47.

Giza, S., Goulas, A., Gbandi, E., Effraimidou, S., Papadopoulou-Alataki, E., Eboriadou, M., & Galli-Tsinopoulou, A. (2013). The role of PTPN22 C1858T gene polymorphism in diabetes mellitus type 1: First evaluation in greek children and adolescents. *BioMed Research International*, *2013*. https://doi.org/10.1155/2013/721604

Haider, M. Z., Rasoul, M. A., Al-Mahdi, M., Al-Kandari, H., & Dhaunsi, G. S. (2018). Association of protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 gene functional variant c1858t, HLA-dq/dr genotypes and autoantibodies with susceptibility to type-1 diabetes mellitus in kuwaiti arabs. *PLoS ONE*, *13*(6). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198652

Hashemi, M., Atabaki, M., Daneshvar, H., Zakeri, Z., & Eskandari-Nasab, E. (2013). Association of PTPN22 rs2476601 and EGFR rs17337023 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Zahedan, Southeast Iran. *International Journal of Immunogenetics*, *40*(4), 299–305. https://doi.org/10.1111/iji.12038

Houcken, J., Degenhart, C., Bender, K., König, J., Frommer, L., & Kahaly, G. J. (2018). PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(5), 1977–1984. https://doi.org/10.1210/jc.2017-02577

Hull, C. M., Peakman, M., & Tree, T. I. M. (2017). Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? *Diabetologia*, *60*(10), 1839–1850. https://doi.org/10.1007/s00125-017-4377-1

Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (2000). Fixed effects vs. random effects meta-analysis models: implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment*, *8*(4), 275–292. https://doi.org/10.1111/1468-2389.00156

Kumar, N., Kaur, G., Kanga, U., Tandon, N., Caillat-Zucman, S., & Mehra, N. K. (2014). Association of PTPN22+1858C/T polymorphism with Type 1 diabetes in the North Indian

population. *International Journal of Immunogenetics*, *41*(4), 318–323. https://doi.org/10.1111/iji.12129

Lee, Y. H. (2015). Meta-analysis of genetic association studies. *Annals of Laboratory Medicine*, *35*(3), 283–287. https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.3.283

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6(7), https://doi:10.1371/journal.pmed.1000100

Lin, L., & Chu, H. (2018). Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, *74*(3), 785–794. https://doi.org/10.1111/biom.12817

Liu, H. W., Xu, R. Y., Sun, R. P., Wang, Q., Liu, J. L., Ge, W., & Yu, Z. (2015). Association of PTPN22 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus in Chinese children and adolescents. *Genetics and Molecular Research*, *14*(1), 63–68. https://doi.org/10.4238/2015.January.15.8

López-Cano, D. J., Cadena-Sandoval, D., Beltrán-Ramírez, O., Barbosa-Cobos, R. E., Sánchez-Muñoz, F., Amezcua-Guerra, L. M., … Ramírez-Bello, J. (2017). The PTPN22 R263Q polymorphism confers protection against systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, while PTPN22 R620W confers susceptibility to Graves' disease in a Mexican population. *Inflammation Research*, *66*(9), 775–781. https://doi.org/10.1007/s00011-017-1056-0

Luo, L., Cai, B., Liu, F., Hu, X., & Wang, L. (2012). Association of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility to autoimmune thyroid diseases: A meta-analysis. *Endocrine Journal*, *59*(5), 439–445. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0381

Machado-Contreras, J. R., Muñoz-Valle, J. F., Cruz, A., Salazar-Camarena, D. C., Marín-Rosales, M., & Palafox-Sánchez, C. A. (2016). Distribution of PTPN22 polymorphisms in SLE from western Mexico: correlation with mRNA expression and disease activity. *Clinical and Experimental Medicine*, *16*(3), 399–406. https://doi.org/10.1007/s10238-015-0359-0

Martorell-Marugan, J., Toro-Dominguez, D., Alarcon-Riquelme, M. E., & Carmona-Saez, P. (2017). MetaGenyo: A web tool for meta-analysis of genetic association studies. *BMC Bioinformatics*, *18*(1), 1–6. https://doi.org/10.1186/s12859-017-1990-4

Mbongue, J., Nicholas, D., Firek, A., & Langridge, W. (2014). The Role of Dendritic Cells in Tissue-Specific Autoimmunity. *Journal of Immunology Research 2014*. http://dx.doi.org/10.1155/2014/857143

Mihailova, A., Mikazane, H., Klovins, J., & Nikitina-Zake, L. (2011). Association of protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 (PTPN22) rs2476601 and Kruppel-like factor 12 (KLF12) rs1324913 single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Latvian population. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *40*(6), 491–492. https://doi.org/10.3109/03009742.2011.608715

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2014). Checklist from: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, *151*(4), 264–269. https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097

Murphy, K. & C. Weaver (2017) *Janeway's Immunobiology.* 9na ed. New York: Garland Science. ISBN: 978-0-8153-4505-3

Ostanek, L., Ostanek-Pańka, M., Bobrowska-Snarska, D., Bińczak-Kuleta, A., Fischer, K., Kaczmarczyk, M., … Brzosko, M. (2014). PTPN22 1858C>T gene polymorphism in patients with SLE: Association with serological and clinical results. *Molecular Biology Reports*, *41*(9), 6195–6200. https://doi.org/10.1007/s11033-014-3498-6

Paré, G & Kitsiou, S. (2016) Methods for literature reviews. In F. Lau & C. Kuziemsky (Eds.) *Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence Based Approach*. Victoria, BC: University of Victoria.

Pradhan, V. D., Dalvi, H., Parsannavar, D., Rajadhyaksha, A., Patwardhan, M., & Ghosh, K. (2012). Study of PTPN22 1858C/T polymorphism in rheumatoid arthritis patients from Western India. *Indian Journal of Rheumatology*, *7*(3), 130–134. https://doi.org/10.1016/j.injr.2012.06.003

Ramirez, M., Quintana, G., Diaz-Gallo, L. M., Caminos, J., Garcés, M., Cepeda, L., … Iglesias-Gamarra, A. (2012). The PTPN22 C1858T variant as a risk factor for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus but not for systemic sclerosis in the Colombian Population. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *30*(4), 520–524.

Rincón, J. F. M., Cano, D. L., Morales, S. J., Jiménez, M. L. R., Cobos, R. E. B., & Bello, J. R. (2016). The functional PTPN22 C1858T polymorphism confers risk for rheumatoid arthritis in patients from Central Mexico. *Clinical Rheumatology*, *35*(6), 1457–1462. https://doi.org/10.1007/s10067-016-3223-z

Rydzewska, M., Góralczyk, A., Gościk, J., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Bossowska, A., Krętowski, A., & Bossowski, A. (2018a). Analysis of chosen polymorphisms rs2476601 a/G–PTPN22, rs1990760 C/T–IFIH1, rs179247 a/G–TSHR in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases in children. *Autoimmunity*, *51*(4), 183–190. https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1486824

Rydzewska, M., Jaromin, M., Pasierowska, I. E., Stozek, K., & Bossowski, A. (2018b). Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Research*, *11*(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9

Salama, A., Elshazli, R., Elsaid, A., & Settin, A. (2014). Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22) + 1858 C>T gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis. *Cellular Immunology*, *290*(1), 62–65. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.05.003

Salkind, N. J. (2010). Fixed-Effects Models. *Encyclopedia of Research Design*, 495-500. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc. doi: 10.4135/9781412961288

Shehjar, F., Dil-Afroze, Misgar, R. A., Malik, S. A., & Laway, B. A. (2018). PTPN22 1858 C/T exon polymorphism is not associated with Graves' disease in Kashmiri population. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *22*(4), 457–460. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_105_18

Siminovitch, K. A. (2004). PTPN22 and autoimmune disease. *Nature Genetics*, *36*(12), 1248–1249. https://doi.org/10.1038/ng1204-1248

Suárez-Fueyo, A., Bradley, S. J., & Tsokos, G. C. (2016). T cells in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, *43*, 32–38. https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.09.001

Takaba, H., & Takayanagi, H. (2017). The mechanisms of T cell selection in the thymus. *Trends in Immunology*, *38*(11), 805–816. https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.010

Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*, *18*(7), 716–724. https://doi.org/10.1038/ni.3731

Torres-Carrillo, N. M., Ruiz-Noa, Y., Martínez-Bonilla, G. E., Leyva-Torres, S. D., Torres-Carrillo, N., Palafox-Sánchez, C. A., … Muñoz-Valle, J. F. (2012). The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immunology Letters*, *147*(1–2), 41–46. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.05.007

Totaro, M. C., Tolusso, B., Napolioni, V., Faustini, F., Canestri, S., Mannocci, A., … Ferraccioli, G. (2011). PTPN22 1858C>T polymorphism distribution in europe and association with

rheumatoid arthritis: Case-control study and meta-analysis. *PLoS ONE*, *6*(9), 1–7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024292

U.S National Library of Medicine, National Institutes of Health (2019). *PTPN22 gene*. Recuperado de: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTPN22#resources.

Vang, T., Liu, W. H., Delacroix, L., Wu, S., Vasile, S., Dahl, R., … Tautz, L. (2012). LYP inhibits T-cell activation when dissociated from CSK. *Nature Chemical Biology*, *8*(5), 437–446. https://doi.org/10.1038/nchembio.916

Waldmann, H. (2016). Mechanisms of immunological tolerance. *Clinical Biochemistry*, *49*(4–5), 324–328. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.019

Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, *278*(4), 369–395. https://doi.org/10.1111/joim.12395

Watson, S. (2019). Autoimmune diseases: types, symptoms, causes and more. In S. Sampson (Ed.) *Healthline*. Recuperado de: https://www.healthline.com/health/autoimmune-disorders.

Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Koper-Lenkiewicz, O. M., Gościk, J., Myśliwiec, J., Pawłowski, P., & Krętowski, A. J. (2019). Association of PTPN22 polymorphism and its correlation with Graves' disease susceptibility in Polish adult population—A preliminary study. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, *7*(6), 1–7. https://doi.org/10.1002/mgg3.661

Welter, M., Volanski, W., Alberton, D., França, S. N., Picheth, G., & de Moraes Rego, F. G. (2018). Polymorphism rs2476601 in the PTPN22 gene is associated with type 1 diabetes in

children from the South Region of Brazil. *Gene*, *650*(December 2017), 15–18. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.073

Xie, Z., Chang, C., & Zhou, Z. (2014). Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *47*(2), 174–192. https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2

Xing, Y., & Hogquist, K. A. (2012). T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *4*(6). doi: 10.1101/cshperspect.a006957

Zhebrun, D., Kudryashova, Y., Babenko, A., Maslyansky, A., Kunitskaya, N., Popcova, D., … Shlyakhto, E. (2011). Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population. *Aging*, *3*(4), 368–373. https://doi.org/10.18632/aging.100305

Zouidi, F., Stayoussef, M., Bouzid, D., Fourati, H., Abida, O., Ayed, M. Ben, … Masmoudi, H. (2014). Contribution of PTPN22, CD28, CTLA-4 and ZAP-70 variants to the risk of type 1 diabetes in Tunisians. *Gene*, *533*(1), 420–426. https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.112