



Relación de los polimorfismos Na1 y Na2 del receptor FcγRiiib con lupus eritematoso sistémico en pacientes bolivianos

YANARICO, JUAN GONZALO¹
LUNA, MARÍA JULIETA¹
SOSA, LUIS FERNANDO¹

TERÁN, MARÍA DE LOS ÁNGELES²
PLATA, RAÚL³

CORRESPONDENCIA: FERSOSAT@YAHOO.ES

1 Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética. Instituto SELADIS-FCFB-UMSA.

2 Facultad de Medicina-UMSA. Departamento de Medicina. Cátedra de Medicina III Capítulo de Nefrología

3 Instituto de Nefrología BOL SRL

FECHA DE RECEPCIÓN: 01/03/2016

FECHA DE ACEPTACIÓN: 10/05/2016

Resumen

Los receptores para el fragmento cristalizante "Fc" de la inmunoglobulina de clase G (IgG) son el puente entre la respuesta inmune humoral y celular, estos receptores se dividen en: FcγRIA, FcγRIB; FcγRIIA, FcγRIIB; FcγRIIIA, FcγRIIIB. El receptor FcγRIIIB presenta un polimorfismo bialélico codominante que se expresa en neutrófilos y se denomina Antígeno Neutrófilico (NA), el cual tiene dos variantes NA1 y NA2. Los mismos han sido identificados en diferentes estudios como factores genéticos que influyen en la susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico (LES) o nefropatía lúpica (NL). Existe una diferencia en las capacidades de unión a la porción Fc de las IgG por parte de los alelos NA1 o NA2, que pueden estar asociadas con la eliminación ineficiente de las células apoptóticas, y complejos inmunes. El presente trabajo buscó establecer la existencia de la asociación genética entre el polimorfismo NA1 y NA2 del receptor FcγRIIIB con la susceptibilidad a LES y NL. Se estudiaron 134 pacientes lúpicos y 150 controles sanos. Todos los par-

Abstract

Fcγ Receptors for the crystallizable fragment "Fc" of immunoglobulin class G (IgG) are the bridge between the humoral and cellular immune response, these receptors are divided into: FcγRIA, FcγRIB; FcγRIIA, FcγRIIB; FcγRIIIA, FcγRIIIB. FcγRIIIB receptor has biallelic codominant polymorphism that is expressed in neutrophils and is called Neutrophilic Antigen (NA), which has two variants NA1 and NA2. They have been identified in different studies as genetic factors that influence susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) or lupus nephritis (NL). There is a difference in binding capacities to the Fc portion of IgG by NA1 NA2 alleles, that may be associated with the inefficient removal of apoptotic cells and immune complexes. This study tried to establish the existence of genetic polymorphism association between NA1 and NA2 FcγRIIIB polymorphism with the susceptibility to SLE and NL. 134 SLE patients and 150 healthy controls were studied. All participants gave the informed consent to participate in the study.

ticipantes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Se realizó la determinación de los polimorfismos Fc γ RIIIB mediante PCR con el uso de primers alelo-específico. Los resultados permitieron observar que las frecuencias de los genotipos NA1/NA1, NA1/NA2 y NA2/NA2 son del 0.57, 0.39 y 0.04 para el grupo control; y 0.20, 0.73, 0.07 para pacientes lúpicos respectivamente. Los pacientes lúpicos mostraron un predominio del genotipo NA1/NA2, siendo el alelo NA2 el que condiciona riesgo a LES. El genotipo NA1/NA1 demostró asociación estadísticamente significativa de riesgo a NL (Odds ratio 2.52, $p < 0.001$). Se concluye que los individuos que portan el genotipo NA1/NA2 o que portan el alelo NA2 tienen más probabilidad de desarrollar LES y cuando el paciente lúpico porta el genotipo NA1/NA1 tienen mayor probabilidad de desencadenar NL.

PALABRAS CLAVE

Lupus Eritematoso sistémico, Polimorfismo, Receptores Fc γ RIIIB, Autoinmunidad.

The Fc γ RIIIB polymorphism was determined by PCR, using allele-specific primers. The results allowed to observe that the frequencies of the NA1/NA1, NA1/NA2 and NA2/NA2 genotypes are 0.57, 0.39 and 0.04 for the control group; and 0.20, 0.73, 0.07 respectively for SLE patients. The SLE patients showed a predominant of genotype NA1/NA2, being the NA2 allele a risk factor for SLE. The NA/NA1 genotype showed statistically significant association to NL risk (Odds ratio 2.52, $p < 0.001$). We conclude that individuals carrying the NA1/NA2 genotype or carrying the NA2 allele are more likely to develop SLE and lupus patient when carrying the NA1/NA1 genotype are more likely to trigger NL.

KEY WORDS

Systemic Lupus Erythematosus, Polymorphism, Fc γ RIIIB Receptors, Autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica inflamatoria caracterizada por una autoreactividad descontrolada de los linfocitos B (LB) y linfocitos T (LT) que favorece la producción de auto-anticuerpos contra diferentes componentes nucleares y la destrucción de los tejidos. (Cuchacovich y col. 2009). El daño tisular y la inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) son originados por el depósito de complejos inmunes (complejo: Antígeno-anticuerpo-complemento), los cuales son responsables de la generación del daño sistémico característico de la enfermedad (Wakeland y col., 2001).

El LES se presenta con mayor frecuencia en mujeres y poblaciones con descendencia negra (Cervera y col. 2003), particularmente en mujeres de raza negra con edades entre 18 a 65 años, en las cuales se observa una prevalencia de 408.2 personas de cada 100000 habitantes (Fessel, 1974; Mulherin y col., 1993).

Se ha demostrado la existencia de varios factores predisponentes a la enfermedad, como ser: genéticos, ambientales, infecciosos, hormonales y deficiencia en la capacidad regulación de la activación de linfocitos (Cuchacovich y col., 2009). Entre los factores genéticos asociados con la susceptibilidad a LES están considerados los polimorfismos alélicos y genotípicos de los receptores para la fracción cristalizable de las IgG (Fc γ Rs). Estos receptores son glicoproteínas que se unen al Fc de las IgG. Los Fc γ Rs tienen diferentes capacidades de anclaje al Fc de las IgG, característica que se relaciona con la

susceptibilidad a LES (Salmon y *col.* 1989; González-Escribano y *col.* 2002). Un polimorfismo al que los investigadores le han prestado mucho interés es el polimorfismo de los alelos que codifican los Antígenos NA1 y NA2 del Fc γ RIIIB; del cual existen diversos estudios en diferentes grupos poblacionales que relacionan ya sea el alelo NA1 o al alelo NA2 como factor de susceptibilidad a LES. En Bolivia no se cuenta con estudios en el campo de la inmunogenética que busquen asociaciones entre los alelos de riesgo descritos en la bibliografía internacional y su asociación o riesgo probable al LES. Como aporte al mejor entendimiento de la enfermedad en nuestros pacientes, el presente trabajo se propuso determinar si en población mixta boliviana de pacientes con lupus el polimorfismo NA1 y NA2 del Fc γ RIIIB tiene alguna implicación en la susceptibilidad o protección de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Población en estudio

Se incluyeron en el estudio 134 pacientes diagnosticados con LES por clínica y laboratorio, 150 individuos control que no manifestaron síntomas propios de la enfermedad, que no tenían antecedentes familiares de LES u otras enfermedades autoinmunes los cuales fueron considerados como grupo control. Todos los participantes asistieron al Instituto SELADIS entre los meses de agosto 2013 a agosto del 2014. El número de casos y control involucrados en el estudio fue elegido por conveniencia, estando en función al número de pacientes que se atendieron en el periodo de tiempo que se realizó el estudio, recursos económicos del laboratorio para realizar las pruebas y criterios de selección de los participantes. Todos los individuos que formaron parte del presente estudio fueron informados acerca de los objetivos, alcance y de las posibles complicaciones que puedan resultar de la toma de muestra, para lo cual se obtuvo su consentimiento informado.

Criterios de inclusión exclusión y eliminación

Se incluyó a pacientes de cualquier grupo etario y genero con diagnóstico de LES, con o sin nefropatía lúpica. Como grupo control se incluyó personas sin la enfermedad que dieron serología negativa para LES y otras enfermedades autoinmunes.

Se excluyeron del estudio a mujeres embarazadas. Pacientes que presentaron otra patología autoinmune diferente a LES. Se eliminaron a todos los sujetos incluidos en el estudio que de manera voluntaria decidieron abandonar el estudio. Individuos que accedieron al estudio y firmaron el consentimiento informado, pero no asistieron a la toma de muestra para el estudio genético.

Material biológico

A los participantes del estudio, se les tomó 5ml de sangre venosa en tubos Vacutainer anticoagulados con EDTA.3K. A partir del paquete globular se

aisló el ADN, y con el plasma se determinaron los biomarcadores serológicos propios del LES (Anticuerpos antinucleares y anti ADN de doble cadena), que permitieron catalogar a los pacientes como caso o control.

Extracción del material genético.

A partir de la sangre venosa tomada, se realizó el aislamiento del ADN del paciente mediante el protocolo de obtención del ADN optimizado en el laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Instituto SELADIS (Sosa 2007) que se basa en el uso del kit comercial Wizard Genomic DNA purification (Promega, USA). El ADN obtenido fue guardado a -20°C hasta el momento de su uso.

Genotipificación NA1, NA2 del Fc γ RIIIB

La tipificación genética del receptor Fc γ RIIIB para los alelos NA1 y NA2 del gen Fc γ RIIIB se realizó en base a los protocolos de Hong y *col.* (2005) y Pradhan y *col.* (2010). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se realizó con cebadores alelo-específicos para los antígenos NA1 y NA2: NA1 Sentido 5' CTC AAT GGT ACA GGG TGC TC 3', NA1 Antisentido 5' GGC CTG GCT TGA GAT GAG GT 3', NA2 Sentido 5' CTC AAT GGT ACG GCG TGC TT 3' y NA2 Antisentido 5' CAC CTG TAC TCT CCA CTG TCG TT 3'.

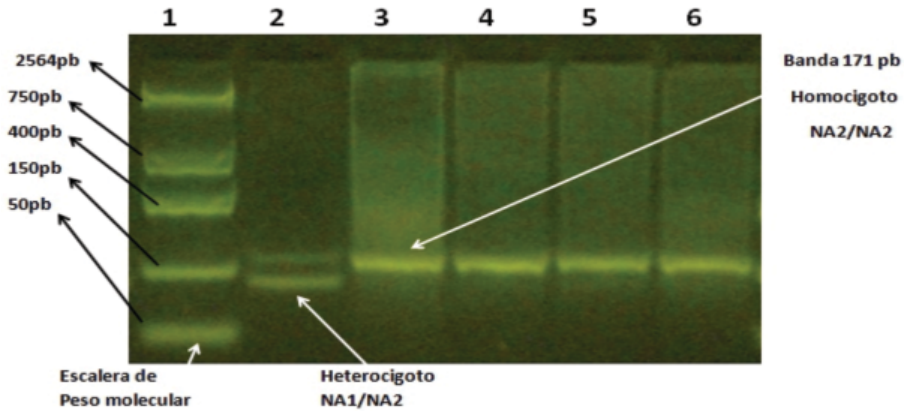
La reacción de PCR fue realizada empleando 250 ng de ADN genómico, Tris HCl (pH 8.3) 20 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 50 mM, DTT 2 mM, dNTPs 0.2 mM, Taq polimerasa (One Lambda, USA) 1U, 20 pmol de cada primer y H₂O libre de nucleasas csp 50 μl . Se realizó la PCR en un termociclador PX2 (Thermo electron corporation, USA) llevándose a cabo en 30 ciclos consistentes en: 94°C 1 min, 63°C 1 min y 72°C 1 min. Una extensión final a 72°C por 10 min. El material amplificado fue identificado mediante electroforesis en gel de agarosa al 2.5% a voltaje constante (3 V/cm) en tampón TBE 1X y revelado con Sybr Green 1/1000 (SIGMA-Aldrich, USA). La presencia del alelo NA1 generó fragmentos de 118 pb, y el alelo NA2 generó fragmentos de 171 pb (Hong y *col.*, 2005). Los productos obtenidos fueron observados en transiluminador a una longitud de onda de 254 nm.

Análisis estadístico

Los alelos NA1 y NA2 son codominantes y pueden presentarse de tres maneras: homocigotos para el alelo NA1 (NA1/NA1), heterocigotos para ambos alelos (NA1/NA2) u homocigotos para el alelo NA2 (NA2/NA2). Para determinar la frecuencia de los polimorfismos en los pacientes con LES y controles, se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics 20.0 (versión de prueba), se empleó el test de X² en tablas de contingencia 2x3 y 2x2 para las frecuencias genotípicas y alélicas respectivamente. El riesgo a la enfermedad se realizó mediante Odds ratio (OR) para un intervalo de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Fotografía 1. Corrida electroforética del PCR que muestra la escalera de peso molecular en la columna 1, Fragmento amplificado Heterocigoto NA1/NA2 en la columna 2 y Fragmento amplificado homocigoto NA2/NA2 en las columnas 3, 4, 5, 6.



Asociación del polimorfismo genético del FCγRIIIB con susceptibilidad a LES.

En la tabla 1, al comparar los genotipos FcγRIIIB entre casos y controles se observa que el genotipo NA1/NA2 es más frecuente en los pacientes lúpicos que en los pacientes no lúpicos, mostrándose además como una factor de riesgo que predispone 4 veces más a un individuo a padecer la enfermedad (OR 4.29; IC: 2.54 - 6.94). Por otra parte, el genotipo NA1/NA1 es más frecuente en pacientes sin la enfermedad, siendo un genotipo de carácter protector de la enfermedad (OR 0.19; IC: 0.11 - 0.32). Si bien no es estadísticamente significativo, se observa que el genotipo NA2/NA2 es dos veces más frecuente en los pacientes lúpicos que en los controles. Por otra parte, se observa que desde el punto de vista alélico NA1 es mucho más frecuente en la población de controles sanos (OR 0.39; IC: 0.27-0.56) y el alelo NA2 representa riesgo de padecer LES (OR 2.55; IC: 1,78-3.67),

Tabla 1. Comparación de las frecuencias genotípicas (I/I, I/D, D/D) a alélicas (I, D) del gen FcγRIIIB expresados por pacientes con LES frente a controles aparentemente sanos.

Polimorfismo genotípico y alélico FcγRIIIB	Pacientes		Controles		Odds ratio (IC)*	Chi-cuadrado X ² (P = α 0.5)
	N=134	%	N=150	%		
NA1/NA1	27	20.15	86	57.33	0,19 (0.11 - 0.32)	40.85 (p<0.001)
NA1/NA2	98	73.13	59	39.33	4,29 (2.54 - 6.94)	32.71 (p<0.001)
NA2/NA2	9	6.72	5	3.33	2,09 (0.68 - 6.39)	1.73 (NS)
Alelo NA1	152	56.72	231	77.00	0,39 (0.27 - 0.56)	26.52 (p<0.001)
Alelo NA2	116	43.28	69	23.00	2,55 (1.78 - 3.67)	

I= Inserción, D= Delección; IC= intervalo de confianza, NS= Probabilidad no significativa

Tabla 2. Asociación del polimorfismo del gen FcγRIIIB con la susceptibilidad a nefropatía lúpica.

Polimorfismo genotípico y alélico FcγRIIIB	Con NL		Sin NL		OR(IC) *	Chi-cuadrado X ² (P = α 0.5)
	N=46	%	N=88	%		
NA1/NA1	14	30.43	13	14.77	2.52 (1.07 - 5.97)	4.61 (p= 0.03)
NA1/NA2	30	65.22	68	77.27	0.55 (0.25 - 1.21)	2.23 (p= 0.13)
NA2/NA2	2	4.35	7	7.95	0.53 (0.10 - 2.64)	0.63 (p= 0.43)
Alelo NA1	58	63.04	94	53.41	1.49 (0.89 - 2.49)	2.28 (p= 0.13)
Alelo NA2	34	36.96	82	46.59	0.67 (0.40 - 1.13)	

I= Inserción; D= Delección; IC= intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La inflamación causada por el depósito de complejos inmunes (complejo: anticuerpo-ADN-complemento) en los tejidos es el mecanismo más importante en el daño a diversos órganos que se produce en el LES (Lovgren y col. 2004; Davies y col. 2002). La internalización de los complejos inmunes y su posterior destrucción a cargo de las células fagocíticas está mediada por FcγR (Mannik y Wener, 1997; Salmon y col. 1996). El hecho que exista una menor capacidad de fagocitar y depurar CI se debe a polimorfismos de los FcγR, que se traduce en una menor afinidad del receptor por el complejo inmune, lo cual contribuye al mantenimiento de estos agregados moleculares en circulación, favoreciendo su depósito a nivel de diferentes órganos como el riñón, induciendo un proceso inflamatorio, daño tisular y reacciones autoinmunes (Koene y col. 1998).

Salmon y col. (1989) entre otros demostraron que existe una diferencia cuantitativa en la capacidad fagocítica de neutrófilos, la cual está directamente influenciada por el polimorfismo de los receptores FcγRIIIB. Los alelos NA1 y NA2 del FcγRIIIB tienen implicaciones importantes en las funciones fisiológicas de los neutrófilos, especialmente en la capacidad de fagocitar. Los neutrófilos de individuos homocigotos NA2/NA2 y NA1/NA2 tienen una capacidad inferior para fagocitar complejos inmunes que contengan IgG1 y IgG3 que su homólogo homocigoto NA1/NA1 (van der Heijden y col. 2014).

La tabla 1 compara los genotipos de los FcγRIIIB entre casos y controles, observándose que el genotipo Na1/Na2 es más frecuente en el lúpicos y su presencia implica cuatro veces más riesgo de padecer la enfermedad. Xu y col. en 2007 demostró que los pacientes chinos heterocigotos NA1/NA2 son por lo general lúpicos y que este genotipo es poco frecuente en individuos sin la enfermedad. Siriboonrit y col. el 2003 demostró que el genotipo FcγRIIIB-NA2/NA2 se asoció de forma significativa con la susceptibilidad a la LES en población tailandesa. El genotipo Na1/Na1 se presentó con mayor frecuencia en el grupo control, su presencia se asocia como factor protector a la enfermedad. En un estudio similar Gonzales-Escribano y col. (2002) demostró la existencia de asociación el genotipo NA2/NA2 con LES. De igual manera, Hatta y col. (1999) estableció que el alelo NA2 es el que se encuentra fre-

cuentemente en pacientes lúpicos ($P=0.008$). En el presente estudio hemos determinado de manera significativa del el alelo NA2 es un factor de riesgo a lupus ($OR= 2,6, p<0,001$).

Gonzales-Escribano y *col.* (2002) afirma que es probable que los fenómenos de degranulación extracelulares se incrementen en los individuos NA2/NA2, permitiendo la liberación de antígenos propios por daño en el tejido y favoreciendo las respuestas autoinmunes. Este aspecto podría ser una de las bases de la asociación entre los polimorfismos FcγRIIIB-NA1/NA2 y susceptibilidad a la LES (González-Escribano, 2002).

La NL es la causa de morbi-mortalidad más frecuente en el LES, en el presente estudio se ha evidenciado que los pacientes lúpicos que padecen NL expresan con mayor frecuencia el genotipo NA1/NA1. En un estudio con 230 pacientes lúpicos y 154 controles Dijstelbloem y *col.* (2000) evidencia que el genotipo NA1/NA1 esta asociación a NL. Contrariamente, Hatta et al (1999) estableció que los pacientes lúpicos japoneses con NL se caracterizan por portar el genotipo NA2/NA2. Sin embargo, dos meta-análisis realizados en 2009 y 2011 mencionan que no existe asociación entre los polimorfismos genéticos del con la susceptibilidad a NL (Lee y *col.* 2009; Yuan y *col.* 2011). Los estudios con los que comparamos nuestros resultados no hacen referencia a población latina, dada la heterogeneidad racial entre otros validad la importancia de los estudios de inmunogenética para la búsqueda de polimorfismos de genes candidatos de riesgo a diferentes patologías, en este caso particular lupus y nefropatía lúpica.

En conclusión el presente estudio ha determinado que los individuos que portan el genotipo NA1/NA2 o que portan el alelo NA2 tienen más probabilidad de desarrollar LES y cuando el paciente lúpico porta el genotipo NA1/NA1 tienen mayor probabilidad de desencadenar nefropatía lúpica.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado con recursos concursables IDH de la Universidad Mayor de San Andrés en la gestión 2011-2012. A Torrelli por el aporte brindado que se inicie el inicio del presente trabajo. A la Asociación Boliviana de Lucha contra el Lupus (ASBOLUP) por facilitar el acceso a los pacientes.

REFERENCIAS

- Cervera, R., Khamashta, M., Font, J., Sebastiani, G., Gil, A., Lavilla, P., Mejía J.C., Aydintug A.O., Chwalinska-Sadowska H., de Ramón E., Fernández-Nebro A., Galeazzi M., Valen M., Mathieu A., Housiau F., Caro N., Alba P., Ramos-Casals M., Ingelmo M., Hughes G.R. (2003). Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine*, 82(5), 299-308.
- Cuchacovich, R., Gedalia, A. (2009). Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum dis clin*, vol. 35; 75-93. Davies (2002)
- Davies, K.A., Robson, M. G., Peters, A. M., Nor-sworthy, P., Nash, J. T., Walport, M. J. (2002). Defective fc-dependent processing of immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatism*, vol.46; num.4; 1028-1038.

- Dijstelbloem, H.M., Bijl, M., Fijnheer, R., Scheepers, R.H., Oost, W.W., Jansen, M.D., Sluiter, W.J., Limburg, P.C., Derksen, R.H., van de Winkel, J.G., Kallenberg, C.G. (2000). Fcγ3 receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus: association with disease and in vivo clearance of immune complexes. *Arthritis Rheum.*, 43(12), 2793-800.
- Fessel, W. (1974). Systemic lupus erythematosus in the community incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch intern med*, 134(6), 1027-1035.
- González-Escribano, M. F., Aguilar, F., Sánchez-Román, J., & Núñez-Roldán, A. (2002). FcγRIIA, FcγRIIIa and FcγRIIIb polymorphisms in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *European journal of immunogenetics*. 29, 301-306.
- Hatta, Y., Tsuchiya, N., Ohashi, J., Matsushita, M., Fujiwara, K., Hagiwara, K., y otros. (1999). Association of Fcγ receptor IIb, but not of Fcγ receptor IIa and IIIa, polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes and immunity*, vol. 1; 53-60.
- Hong, C.H., Lee, J.S., Lee, H.S., Bae, S.C., Yoo, D.H. (2005). The association between FcγRIIIB polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Korea. *Lupus*.14, 346-350.
- Koene, H. R., Kleijer, M., Swaak, A. J., Sullivan, K. E., Bijl, M., Petri, M. A., y otros. (1998). The FcγRIIIa-158F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, vol. 41; num. 10; 1813-1818.
- Lee, Y.H., Ji, J.D., Song, G.G. (2009). Fcγ receptor IIb and IIIb polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Lupus*, 18, 727-734.
- Lovgren, T., Eloranta, M.I., Bave, U., Alm, G. V., Ronnblom, I. (2004). Induction of interferon-α production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis & rheumatism*, vol. 50; num. 6; 1861-1872. Liu, C.-C., & Ahearn, J. (2009). The search for lupus biomarkers. *Best practice & research clinical rheumatology*, vol. 23; num. 4; 507-523.
- Mannik, M., Wener, M. H. (1997). Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & rheumatism*, 40(8), 1504-1511.
- Mulherin, D., Bresnahan, B. (1993). Systemic lupus erythematosus. *Baillieres clinical rheumatology*. 7(1), 31-57.
- Pradhan, V., Patwardhan, M., Nadkarni, A., & Ghosh, K. (2010). FcγRIIB gene polymorphisms in Indian Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. *Indian j med res*, 134, 181-185.
- Salmon, J. E., Edberg, J. C., Kimberly, R. P. (1990). Fcγ receptor III on human neutrophils allelic variants have functionally distinct capacities. *J. Clin. Invest.*, vol. 85; 1287-1295.
- Salmon, J. E., Millard, S., Schachter, L. A., Schachter, L. A., Arnett, F. C., Ginzler, E. M., Gourley M.F., Ramsey-Goldman R., Peterson M.G., Kimberly R.P. (1996). FcγRIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *The journal of clinical investigation*. 97(5), 1348-1354.
- Severiche Maury, D. M., Restrepo Escobar, M., González Naranjo, L. A., Vane-gas García, A. L. Muñoz Vahos, C. H., Vásquez Duque, G M., (2014). Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 183-192.
- Siriboonrit, U., Tsuchiya, N., Sirikong, M., Kyogoku, C., Bejrachandra, S., Suthipinittharm, P., y otros. (2003). Association of Fcγ receptor IIb and IIIb polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue antigens*, vol. 61; 374-383.
- Sosa Tordoya, L.F., (2007) Manual de Técnicas operativas del Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad. La Paz: Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas-UMSA.
- Van der Heijden, J., Nagelkerke, S., Zhao, X., Geisser, J., Rispens, T., Ven Der Berg, T.K., Kuijpers, T.W. (2014). Haplotypes of FcγRIIA and FcγRIIIB Polymorphic Variants Influence IgG-Mediated Responses in Neutrophils. *The Journal of Immunology*. 192, 2715-2721.
- Wakeland, E. K., Liu, K., Graham, R. R., Behrens, T. W. (2001). Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*, vol. 15; 397-408.
- Xu, G., He, Q., Shou, Z., Wang, H., Zhang, X., Wang, Y., Chen Y., Chen J. (2007). Na1/Na2 heterozygote of Fcγ3b is a risk factor for progression of IgA nephropathy in Chinese. *Journal of clinical laboratory analysis*. 21, 298-302.
- Yuan, H., Ni, J.D., Pan, H.F., Li, L.H., Feng, J.B., Ye, D.Q. (2011). Lack of association of FcγRIIIB polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 31, 1017-1021.